



**REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) 2025/2154 DELLA COMMISSIONE
del 17 ottobre 2025**

che stabilisce la buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari conformemente al regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE, (¹), in particolare l'articolo 93, paragrafo 2,

considerando quanto segue:

- (1) A norma del regolamento (UE) 2019/6, i medicinali veterinari fabbricati nell'Unione, compresi i medicinali veterinari destinati all'esportazione e i medicinali veterinari importati nell'Unione, devono essere fabbricati secondo la buona pratica di fabbricazione e contenere come materiali di partenza soltanto sostanze attive fabbricate secondo la buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive.
- (2) La Commissione deve adottare la buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari («sostanze attive») applicabile nell'Unione. Le buone pratiche di fabbricazione applicabili nell'Unione dovrebbero continuare a essere allineate alle pertinenti norme internazionali.
- (3) Il rispetto dei requisiti in materia di buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive, applicabile nell'Unione, dovrebbe essere garantito dai fabbricanti di sostanze attive («fabbricanti»). Per non limitare lo sviluppo di nuovi concetti o nuove tecnologie, i fabbricanti di sostanze attive dovrebbero essere autorizzati ad applicare approcci alternativi a quelli stabiliti nel presente regolamento solo se sono in grado di dimostrare che l'approccio alternativo è in grado di conseguire gli stessi obiettivi e che la qualità e la purezza delle sostanze attive sono garantite.
- (4) La fabbricazione di sostanze attive sterili presenta rischi specifici che si dovrebbero affrontare al fine di garantire la qualità di tali sostanze attive. A tal fine la sterilizzazione e la lavorazione asettica delle sostanze attive sterili si dovrebbero effettuare conformemente ai requisiti di cui all'allegato I del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 della Commissione (²) relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.
- (5) La fabbricazione di sostanze attive di origine biologica presenta caratteristiche specifiche di cui si dovrebbe tener conto al fine di garantire la qualità di tali sostanze attive. A tal fine si dovrebbero applicare, se del caso, i requisiti di cui all'allegato II del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.
- (6) La fabbricazione di sostanze attive di origine vegetale presenta caratteristiche specifiche di cui si dovrebbe tener conto al fine di garantire la qualità di tali sostanze attive. A tal fine si dovrebbero applicare, se del caso, i requisiti di cui all'allegato III del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.

(¹) GU L 4 del 7.1.2019, pag. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

(²) Regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 della Commissione, del 17 ottobre 2025, che stabilisce la buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari conformemente al regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Le sostanze attive utilizzate nei medicinali veterinari antiparassitari per le api delle specie bersaglio, e le sostanze attive utilizzate nei medicinali veterinari ectoparassiticidi per applicazione esterna sono spesso destinate all'impiego in altri tipi di prodotti, e la quantità necessaria per la produzione di medicinali veterinari è troppo modesta per essere economicamente redditizia. Al fine di garantire la disponibilità di medicinali veterinari antiparassitari per le api e di medicinali veterinari ectoparassiticidi, il presente regolamento non si dovrebbe applicare alla produzione di tali sostanze attive. Il processo di fabbricazione dovrebbe però essere idoneo a garantire la qualità e la purezza delle sostanze attive. Si dovrebbero inoltre rispettare le specifiche previste dal fabbricante del medicinale veterinario.

(8) Qualora vi sia un processo continuo che va dall'approvvigionamento o dall'isolamento di una sostanza attiva da una fonte biologica alla fabbricazione del prodotto finito, come nel caso di medicinali veterinari costituiti da cellule, vaccini a base virale o fagi, l'intero processo di fabbricazione è soggetto al regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari e il presente regolamento non si dovrebbe pertanto applicare a tali sostanze.

(9) Qualora vi sia un processo continuo dalla fabbricazione della sostanza attiva gassosa alla fabbricazione del prodotto finito, l'intero processo di fabbricazione è soggetto al regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari e il presente regolamento non si dovrebbe pertanto applicare a tali sostanze.

(10) I fabbricanti dovrebbero garantire l'identità, l'integrità, la tracciabilità e la qualità uniforme delle sostanze attive durante la loro produzione. Per conseguire questo obiettivo i fabbricanti dovrebbero attuare un sistema generale di gestione della qualità.

(11) Attraverso la verifica della qualità dei prodotti, i fabbricanti dovrebbero controllare la coerenza dei processi esistenti e l'adeguatezza delle specifiche attuali, individuare le tendenze e identificare le possibilità di miglioramento dei prodotti e dei processi. Se del caso l'esito di tale verifica dovrebbe portare all'attuazione di misure correttive o preventive.

(12) Per garantire che le sostanze attive soddisfino le norme di qualità richieste e siano conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché alla buona pratica di fabbricazione, i fabbricanti dovrebbero effettuare autoispezioni periodiche.

(13) Al fine di garantire la qualità delle sostanze attive, i fabbricanti dovrebbero disporre di un numero adeguato di membri del personale competenti con responsabilità chiare, ai quali si dovrebbe impartire una formazione iniziale e continua pertinente ai compiti assegnati.

(14) È opportuno mantenere norme igieniche adeguate in ogni momento durante il processo di fabbricazione.

(15) Per garantire la qualità delle sostanze attive, i fabbricanti dovrebbero disporre di locali e attrezzature adeguati per la fabbricazione e il controllo delle sostanze attive, nonché di locali adeguati per la conservazione di materiali e prodotti. Tali locali e attrezzature dovrebbero essere sottoposti a un'adeguata manutenzione. La qualifica e la convalida dei locali e delle attrezzature, compresi i sistemi e le utenze utilizzati durante la fabbricazione delle sostanze attive, dovrebbero costituire un requisito fondamentale della buona pratica di fabbricazione.

(16) Per evitare che l'uso di sistemi informatizzati aumenti i rischi attinenti alla qualità delle sostanze attive, è opportuno stabilire alcuni requisiti per l'uso di tali sistemi.

(17) È opportuno delineare un sistema di documentazione completo, che costituisca una componente fondamentale del sistema di gestione della qualità. Il sistema di documentazione dovrebbe garantire che siano stabilite istruzioni e specifiche adeguate, comprese le pertinenti procedure di controllo e monitoraggio, al fine di garantire la qualità delle sostanze attive. Il sistema di documentazione dovrebbe garantire altresì che tutte le attività tali da incidere direttamente o indirettamente sulla qualità delle sostanze attive siano debitamente registrate, e che l'integrità dei dati sia mantenuta per tutto il periodo di conservazione pertinente.

(18) È opportuno stabilire requisiti relativi alla manipolazione dei materiali e dei prodotti, alla qualifica dei fornitori, alla prevenzione della contaminazione crociata e alle operazioni di confezionamento.

- (19) Si dovrebbero effettuare controlli della produzione e in corso di fabbricazione al fine di garantire la qualità della sostanza attiva e dei relativi intermedi.
- (20) È opportuno attuare procedure di controllo di laboratorio per garantire che i materiali non siano rilasciati per l'uso e che i prodotti non siano rilasciati per la fornitura fino a quando la loro qualità non sia stata verificata. Di per sé il controllo di laboratorio dovrebbe comprendere il campionamento, le specifiche e le prove, nonché le misure organizzative, la documentazione e le procedure di rilascio.
- (21) La correttezza del campionamento è essenziale per garantire la qualità dei prodotti fabbricati. I campioni di riferimento dovrebbero essere conservati come registrazione del lotto della sostanza attiva e ai fini della valutazione in caso di indagini sulla qualità.
- (22) Per individuare e affrontare rapidamente i problemi di qualità, i fabbricanti dovrebbero istituire un sistema per registrare i presunti difetti di qualità e i reclami riguardanti la qualità, e indagare in merito. Si dovrebbero inoltre stabilire procedure per trattare i richiami.
- (23) Per evitare che l'esternalizzazione delle attività relative alla fabbricazione e al controllo delle sostanze attive aumenti i rischi attinenti alla qualità di tali sostanze, è opportuno stabilire determinati requisiti. In particolare l'esternalizzazione si dovrebbe effettuare per iscritto, definendo chiaramente le responsabilità di ciascuna parte.
- (24) La fabbricazione di determinati tipi di sostanze attive merita un'attenzione particolare. È opportuno attuare requisiti supplementari per la fabbricazione di sostanze attive o dei relativi intermedi fabbricati mediante coltura di cellule o fermentazione, e per la fabbricazione di sostanze attive gassose. È pertanto necessario stabilire alcuni adeguamenti dei requisiti in materia di buona pratica di fabbricazione oppure, se del caso, requisiti supplementari per tali prodotti.
- (25) Sebbene i requisiti in materia di buona pratica di fabbricazione di cui al presente regolamento rimangano allineati ai requisiti applicabili di cui alla direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽³⁾, è opportuno concedere alle autorità competenti e alle parti interessate il tempo necessario per prendere conoscenza delle disposizioni del presente regolamento, la cui applicazione di conseguenza dovrebbe essere differita.
- (26) Le misure previste dal presente regolamento sono conformi al parere del comitato permanente per i medicinali veterinari,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

CAPO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1

Oggetto e ambito di applicazione

1. Il presente regolamento stabilisce i requisiti in materia di buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari («sostanze attive»).
2. Il presente regolamento si applica alla fabbricazione di sostanze attive sterili solo fino al momento immediatamente precedente a quello in cui la sostanza attiva è resa sterile. La sterilizzazione e la lavorazione asettica sono effettuate conformemente ai requisiti di cui all'allegato I del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.

⁽³⁾ Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

3. La fabbricazione di sostanze attive biologiche è conforme ai requisiti supplementari di cui all'allegato II del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari, ad eccezione delle sostanze attive di cui al paragrafo 7.

4. La fabbricazione di sostanze attive vegetali è soggetta ai requisiti supplementari di cui all'allegato III del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.

5. Il presente regolamento, ad eccezione del capo XVII, si applica ai fabbricanti di sostanze attive diverse dalle sostanze di cui al paragrafo 7 del presente articolo.

6. Il capo XVII si applica alle entità coinvolte nel riconfezionamento e nella rietichettatura di sostanze attive diverse dalle sostanze di cui al paragrafo 7 del presente articolo.

7. Il presente regolamento non si applica alle sostanze attive seguenti:

- a) le sostanze attive da utilizzare nei medicinali veterinari antiparassitari per le api delle specie bersaglio;
- b) le sostanze attive da utilizzare nei medicinali veterinari ectoparassiticidi per applicazione esterna sugli animali;
- c) le sostanze attive biologiche per le quali vi è un processo continuo che va dall'approvvigionamento o dall'isolamento della sostanza attiva da una fonte biologica alla fabbricazione del prodotto finito;
- d) i gas per i quali vi è una fabbricazione continua e non è possibile uno stoccaggio intermedio di gas tra la fabbricazione della sostanza attiva e la fabbricazione del medicinale veterinario.

8. Il capo VII non si applica alla produzione di sostanze attive gassose effettuata mediante separazione dell'aria.

9. Gli articoli 48 e 49 non si applicano alla produzione di sostanze attive gassose per le quali gli studi di stabilità iniziali sono stati sostituiti da dati bibliografici.

10. L'articolo 50 non si applica alla produzione di sostanze attive gassose, se non diversamente specificato.

11. Sebbene il rispetto dei requisiti di cui al presente regolamento dimostri la conformità alla buona pratica di fabbricazione, il fabbricante di sostanze attive («fabbricante») può applicare approcci alternativi ai requisiti di cui al presente regolamento qualora sia debitamente giustificato che l'approccio alternativo è in grado di conseguire gli stessi obiettivi e che sono garantite la qualità e la purezza della sostanza attiva.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni seguenti:

- 1) «firmato»: riferito alla registrazione del singolo individuo che ha effettuato una determinata azione o verifica. Tale registrazione può consistere in una sigla, una firma autografa completa, un sigillo personale o una firma elettronica avanzata quale definita all'articolo 3, punto 11), del regolamento (UE) n. 910/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio (⁴);
- 2) «gestione dei rischi attinenti alla qualità»: un processo sistematico, applicato sia proattivamente che a posteriori, per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la verifica dei rischi attinenti alla qualità di una sostanza attiva;
- 3) «intermedio»: un materiale prodotto durante le fasi di lavorazione di una sostanza attiva che è sottoposta a ulteriore cambiamento molecolare o ulteriore purificazione prima di diventare una sostanza attiva;

(⁴) Regolamento (UE) n. 910/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 luglio 2014, in materia di identificazione elettronica e servizi fiduciari per le transazioni elettroniche nel mercato interno e che abroga la direttiva 1999/93/CE (GU L 257 del 28.8.2014, pag. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

- 4) «qualifica»: il processo atto a dimostrare che entità, locali, attrezzature, utenze, sistemi o materiali sono idonei al compito previsto e in grado di produrre i risultati attesi;
- 5) «controlli in corso di fabbricazione»: i controlli effettuati durante la produzione al fine di monitorare e, se necessario, adeguare il processo per garantire che l'intermedio o la sostanza attiva risulti conforme alle specifiche richieste;
- 6) «convalida»: il processo atto a dimostrare che un metodo o un processo è idoneo all'uso previsto;
- 7) «lotto»: una quantità definita di materiali o di prodotto che sono sottoposti allo stesso processo o agli stessi processi in modo che se ne possa presumere l'omogeneità. In caso di fabbricazione continua, un lotto corrisponde a una frazione definita della produzione, caratterizzata dalla sua omogeneità prevista;
- 8) «materia prima»: i materiali di partenza, i reagenti e i solventi destinati a essere utilizzati nella produzione di intermedi o di sostanze attive;
- 9) «area»: uno spazio. Un insieme specifico di locali all'interno di un edificio associati alla fabbricazione di uno o più prodotti dotato di un'unità di trattamento dell'aria comune è considerato un'area unica;
- 10) «contaminazione crociata»: la contaminazione di un materiale o di un prodotto con un altro materiale o prodotto;
- 11) «quarantena»: l'isolamento (fisico o tramite altri mezzi efficaci) di materiali, intermedi o sostanze attive in attesa che si decida se approvarli o scartarli;
- 12) «riprocessamento»: la reintroduzione di un intermedio o di una sostanza attiva, anche non conforme a norme o specifiche, nel processo di fabbricazione e la ripetizione di una fase di cristallizzazione o di altre opportune fasi di manipolazione chimica o fisica che fanno parte del processo di fabbricazione consolidato, escluso il proseguimento di una fase del processo dopo che una prova di controllo in corso di fabbricazione ha dimostrato che la fase è incompleta;
- 13) «produzione a campagna»: la fabbricazione di una serie di lotti dello stesso prodotto in sequenza in un determinato periodo di tempo, seguita dal rigoroso rispetto di misure di controllo prestabilite prima del passaggio a un altro prodotto. Nella produzione a campagna è possibile utilizzare la stessa attrezzatura per prodotti distinti, a condizione che siano applicate adeguate misure di controllo;
- 14) «sfuso»: qualsiasi prodotto che abbia completato tutte le fasi di lavorazione ad eccezione del confezionamento finale;
- 15) «miscelazione»: il processo di combinazione di materiali conformi alle stesse specifiche per produrre un intermedio o una sostanza attiva omogenei;
- 16) «standard di riferimento primario»: una sostanza che, sulla base di un'ampia serie di prove analitiche, si è dimostrata un materiale autentico di elevata purezza e che è ottenuta da una fonte ufficialmente riconosciuta, o preparata mediante sintesi indipendente, o ottenuta da materiale di produzione esistente di elevata purezza, o preparata mediante ulteriore purificazione di un materiale di produzione esistente;
- 17) «standard di riferimento secondario»: una sostanza di qualità e purezza stabilita, come risulta dal confronto con uno standard di riferimento primario, utilizzata come standard di riferimento per analisi di laboratorio ordinarie;
- 18) «campione di riferimento»: un campione di un lotto di materiali utilizzati nella fabbricazione delle sostanze attive utilizzate come materiali di partenza nei medicinali veterinari, conservato per essere sottoposto ad analisi, se necessario, durante il periodo di validità del lotto in questione;
- 19) «rilavorazione»: l'azione di sottoporre un intermedio o una sostanza attiva che non è conforme a norme o specifiche a una o più fasi di lavorazione diverse dal processo di fabbricazione consolidato per ottenere un intermedio o una sostanza attiva di qualità accettabile;
- 20) «acqua madre»: il liquido residuo che rimane dopo i processi di cristallizzazione o di isolamento;

21) «fermentazione classica»: i processi che utilizzano microrganismi esistenti in natura o modificati con metodi convenzionali come l'irradiazione o la mutagenesi chimica, per produrre sostanze attive utilizzate come materiali di partenza.

Articolo 3

Punto di partenza per la fabbricazione di sostanze attive

1. Il punto di partenza da cui ha inizio la fabbricazione di una sostanza attiva è determinato conformemente all'allegato del presente regolamento. Si documentano i motivi dell'approccio adottato.
2. A partire dal punto determinato conformemente al paragrafo 1, si applicano i requisiti di cui al presente regolamento.

CAPO II

SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ

Articolo 4

Attuazione di un sistema di gestione della qualità

1. I fabbricanti dispongono di un sistema generale di gestione della qualità progettato per garantire la qualità delle sostanze attive.
2. La conformità alla buona pratica di fabbricazione e ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisce se del caso una parte essenziale del sistema di gestione della qualità.

Articolo 5

Requisiti relativi al sistema di gestione della qualità

1. La progettazione del sistema di gestione della qualità si basa sui seguenti principi di gestione dei rischi:
 - a) la valutazione dei rischi attinenti alla qualità si basa sulle conoscenze scientifiche, sull'esperienza relativa al processo, e in ultima analisi sui collegamenti con la protezione dell'utilizzatore e la sicurezza degli animali trattati;
 - b) l'intensità degli sforzi, la formalizzazione e la documentazione del processo di gestione dei rischi attinenti alla qualità sono commisurate al livello del rischio.
2. Il fabbricante documenta il sistema di gestione della qualità e ne controlla l'efficacia.
3. Il sistema di gestione della qualità specifica:
 - a) la struttura organizzativa del fabbricante;
 - b) le procedure, i processi, le risorse e le attività necessari per garantire la qualità e la purezza della sostanza attiva;
 - c) le persone autorizzate a rilasciare le sostanze attive e i relativi intermedi.
4. Il sistema di gestione della qualità garantisce che:
 - a) vi sia un numero adeguato di membri del personale con le qualifiche necessarie e un'appropriata formazione, e vi sia una chiara ripartizione delle responsabilità, comprese le responsabilità gestionali;
 - b) esista un'unità qualità, indipendente dalla produzione, responsabile sia della garanzia della qualità, sia del controllo della qualità;
 - c) i locali e le attrezzature siano adatti all'uso previsto e siano sottoposti a un'adeguata manutenzione;

- d) tutte le attività relative alla qualità siano registrate nel momento in cui sono svolte e le registrazioni identifichino la persona che inserisce i dati;
- e) vi sia un sistema di documentazione idoneo tale da garantire la compilazione di specifiche adeguate per i materiali utilizzati nella fabbricazione della sostanza attiva e dei relativi intermedi, la chiara definizione di procedure di produzione e per il controllo della qualità, nonché la conservazione di registrazioni adeguate;
- f) il processo di fabbricazione sia sistematicamente verificato per garantire che sia in grado di fornire in maniera omogenea un prodotto della qualità richiesta, conformemente alle specifiche pertinenti;
- g) siano effettuati controlli adeguati, tra cui controlli in corso di fabbricazione e convalide;
- h) i risultati del monitoraggio dei prodotti e dei processi siano presi in considerazione nel contesto del rilascio dei lotti e dell'indagine sulle deviazioni;
- i) i difetti di qualità, le deviazioni e altri problemi o eventi insoliti che possono avere un impatto sulla qualità della sostanza attiva siano individuati, le cause siano esaminate e siano adottate le opportune misure correttive e/o preventive;
- j) siano messe in atto disposizioni per la valutazione prospettica delle modifiche previste e la loro approvazione prima dell'attuazione, tenendo conto dei requisiti normativi applicabili, nonché per la valutazione delle modifiche attuate (controllo delle modifiche);
- k) nessun materiale sia rilasciato o utilizzato prima del completamento soddisfacente della valutazione da parte dell'unità qualità, tranne nel caso in cui siano stati predisposti sistemi adeguati per consentire tale utilizzo;
- l) siano in atto procedure per notificare tempestivamente alla dirigenza le ispezioni regolamentari, le carenze gravi in materia di buona pratica di fabbricazione (BPF), i difetti dei prodotti e le relative azioni;
- m) esista un processo di autoispezione e/o audit della qualità per valutare regolarmente l'efficacia del sistema di gestione della qualità.

Articolo 6

Responsabilità dell'unità qualità

1. L'unità qualità è responsabile sia della garanzia della qualità che del controllo della qualità.
2. Le responsabilità dell'unità qualità comprendono, tra l'altro, gli elementi seguenti:
 - a) il rilascio o il rigetto delle sostanze attive e dei relativi intermedi;
 - b) l'istituzione di un sistema per il rilascio o il rigetto di materie prime, intermedi e materiali di confezionamento e di etichettatura;
 - c) l'esame delle registrazioni del lotto di produzione e dei controlli di laboratorio per verificare i parametri critici di processo prima del rilascio della sostanza attiva;
 - d) l'approvazione di:
 - i) specifiche e istruzioni generali di produzione;
 - ii) procedure che incidono sulla qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi;
 - iii) fabbricanti a contratto di intermedi e sostanze attive;
 - iv) modifiche che possono incidere sulla qualità della sostanza attiva o dei relativi intermedi;
 - e) la verifica e l'approvazione di tutti i documenti pertinenti relativi alla qualità;
 - f) la garanzia che:
 - i) le deviazioni critiche siano esaminate e risolte;
 - ii) si effettuino autoispezioni e/o audit interni;
 - iii) i reclami relativi alla qualità siano oggetto di indagini e siano risolti;
 - iv) si utilizzino sistemi efficaci per la manutenzione e la taratura delle attrezzature critiche;

- v) i materiali siano sottoposti a prove adeguate e i risultati siano comunicati;
- vi) se del caso siano disponibili dati di stabilità a sostegno della ripetizione delle prove sulle sostanze attive o sugli intermedi;

g) lo svolgimento delle verifiche della qualità del prodotto, di cui all'articolo 8.

3. Le responsabilità dell'unità qualità sono documentate per iscritto e non sono delegate.

Articolo 7

Responsabilità dell'unità produzione

Le responsabilità per le attività di produzione sono documentate per iscritto e comprendono almeno gli elementi seguenti:

- la preparazione, la verifica, l'approvazione e la distribuzione delle istruzioni per la produzione delle sostanze attive o dei relativi intermedi secondo procedure scritte;
- la produzione di sostanze attive e, se del caso, di intermedi conformemente alle istruzioni precedentemente approvate;
- la verifica di tutte le registrazioni dei lotti di produzione per accertare che siano state compilate e firmate;
- la comunicazione e la valutazione di tutte le deviazioni della produzione, l'indagine sulle deviazioni critiche e la registrazione delle conclusioni;
- la pulizia e all'occorrenza la disinfezione dei locali di produzione;
- l'esecuzione e la registrazione delle tarature;
- la manutenzione dei locali e delle attrezzature e la registrazione delle attività di manutenzione;
- la verifica e l'approvazione dei protocolli e delle relazioni di convalida;
- la valutazione delle modifiche proposte per i prodotti, i processi o le attrezzature;
- lo svolgimento della qualifica di impianti e attrezzature nuovi e modificati.

Articolo 8

Verifiche della qualità del prodotto

1. Le verifiche della qualità del prodotto sono effettuate e documentate ogni anno per ciascuna sostanza attiva, tenendo conto delle verifiche precedenti, e comprendono almeno la verifica degli elementi seguenti:
 - a) i controlli critici in corso di fabbricazione e i risultati delle prove critiche sulla sostanza attiva,
 - b) tutti i lotti che sono risultati non conformi alle specifiche stabilità,
 - c) tutte le deviazioni o le non conformità critiche e la relativa indagine,
 - d) tutte le modifiche apportate al processo di fabbricazione o ai metodi analitici,
 - e) i risultati del programma di monitoraggio della stabilità,
 - f) tutte le restituzioni, tutti i reclami e i richiami relativi alla qualità,
 - g) l'adeguatezza delle azioni correttive.
2. Si valutano i risultati della verifica della qualità del prodotto; si valuta inoltre se siano necessarie azioni correttive e/o preventive. I motivi delle azioni correttive sono documentati e le azioni correttive concordate sono completate in modo tempestivo ed efficace.

Articolo 9

Autoispezione

1. Si effettuano autoispezioni periodiche per monitorare l'attuazione delle disposizioni riguardanti il personale, i locali, le attrezzature, la documentazione, la produzione, il controllo della qualità, il sistema di gestione della qualità, il rilascio dei lotti e le modalità di trattamento dei reclami e dei richiami relativi alla qualità.
2. Le autoispezioni verificano l'idoneità delle disposizioni di cui al paragrafo 1, garantendo che le sostanze attive soddisfino le norme di qualità richieste e rispettino la buona pratica di fabbricazione.
3. Le autoispezioni sono registrate. Le relazioni comprendono le osservazioni formulate, e se del caso le proposte di misure correttive. Le azioni intraprese successivamente sono anch'esse registrate.

CAPO III

PERSONALE

Articolo 10

Requisiti generali per il personale

1. In ciascun sito di fabbricazione è presente un numero sufficiente di membri del personale in possesso delle qualifiche e dell'esperienza pratica necessarie, alla luce delle operazioni previste. Le responsabilità individuali dei membri del personale sono chiaramente definite.
2. I consulenti dispongono di un'istruzione, di una formazione e di un'esperienza adeguate per offrire consulenza sul tema per il quale si ricorre alla loro opera. Si conservano le registrazioni delle qualifiche e del tipo di servizio fornito dai consulenti.

Articolo 11

Formazione

1. Tutto il personale riceve una formazione iniziale e continua attinente ai compiti assegnati. Si imparte una formazione relativa al sistema di gestione della qualità e alla buona pratica di fabbricazione al personale che, per svolgere i propri compiti, deve recarsi nelle aree di produzione e di stoccaggio o nei laboratori di controllo. Il personale che lavora in aree in cui la contaminazione costituisce un pericolo, come le aree pulite o le aree in cui sono manipolati materiali altamente attivi, tossici, infettivi o sensibilizzanti, riceve una formazione specifica. La formazione comprende anche i programmi di igiene di cui all'articolo 12.
2. L'efficacia pratica della formazione è valutata periodicamente. Le registrazioni relative alla formazione sono conservate.

Articolo 12

Igiene

1. Sono istituiti programmi di igiene dettagliati adeguati alle diverse esigenze all'interno del sito di fabbricazione. Tali programmi riguardano procedure relative alla salute, alle pratiche igieniche e agli indumenti del personale. Si dedica particolare attenzione alle misure igieniche necessarie per la fabbricazione di preparati sterili e biologici. Ogni persona che entri nelle aree di produzione e di controllo segue rigorosamente le procedure igieniche.
2. Le persone affette da una malattia infettiva o con lesioni aperte in sedi esposte del corpo non partecipano ad attività che potrebbero compromettere la sicurezza o la qualità delle sostanze attive.

3. Ogni persona che entri nelle aree di fabbricazione indossa indumenti protettivi, adeguati alle operazioni da effettuare, da cambiare all'occorrenza. Gli indumenti e la loro qualità sono appropriati per il processo e la classe dell'area di lavoro. Sono indossati in modo da proteggere il prodotto dal rischio di contaminazione.

4. Si evita il contatto diretto tra l'operatore e il prodotto esposto, nonché con qualsiasi parte delle attrezzature che entri in contatto con i prodotti.

5. È vietato mangiare, bere, masticare o fumare, o conservare alimenti, bevande o prodotti da fumo nelle aree di produzione e stoccaggio.

CAPO IV

LOCALI

Articolo 13

Requisiti generali per i locali

1. I locali utilizzati per la fabbricazione di sostanze attive sono idonei alle operazioni previste. In particolare i locali sono progettati o ristrutturati, attrezzati, utilizzati, puliti e sottoposti a manutenzione in modo da ridurre al minimo le possibilità di contaminazione da agenti estranei, contaminazione crociata, rischio di errori e qualsiasi effetto negativo sulla qualità delle sostanze attive.

2. Il flusso dei materiali e del personale in tutti i locali è progettato in modo da evitare confusioni o contaminazioni.

3. Si predispongono aree o sistemi di controllo definiti per le azioni seguenti:

- a) ricevimento, identificazione, campionamento e quarantena dei materiali in arrivo, in attesa del rilascio o del rigetto,
- b) operazioni di produzione,
- c) operazioni di laboratorio,
- d) operazioni di confezionamento e di etichettatura,
- e) quarantena prima del rilascio o del rigetto delle sostanze attive e dei relativi intermedi,
- f) campionamento delle sostanze attive e dei relativi intermedi,
- g) conservazione dei materiali rilasciati,
- h) detenzione dei materiali respinti prima di un'ulteriore destinazione (ad esempio restituzione, riprocessamento o distruzione).

4. Si mettono a disposizione del personale adeguati servizi igienici e di lavaggio. Gli impianti di lavaggio sono mantenuti puliti, e sono dotati a seconda dei casi di acqua calda e fredda, di sapone o detergente e di asciugatori ad aria o di asciugamani monouso. I servizi igienici e di lavaggio sono separati dalle aree di fabbricazione.

5. Se del caso si installano impianti adeguati per la doccia o il cambio di abiti.

6. Le aree di laboratorio e quelle destinate alle operazioni sono generalmente separate dalle aree di produzione.

7. In deroga al paragrafo 6, le aree di laboratorio possono essere situate nelle aree di produzione purché siano soddisfatte le condizioni seguenti:

- a) le operazioni del processo di produzione non incidono negativamente sull'accuratezza delle misurazioni di laboratorio;
- b) il laboratorio e le relative operazioni non incidono negativamente sul processo di produzione, sulle sostanze attive né sui relativi intermedi.

8. Tutte le utenze che incidono sulla qualità dei prodotti sono qualificate e monitorate (ad esempio vapore, gas, aria compressa, riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria). Si adottano misure in caso di superamento dei limiti per queste utenze. Si mettono a disposizione disegni per questi sistemi di utenze.

9. Se del caso si installano adeguati sistemi di ventilazione, filtrazione e scarico dell'aria. Tali sistemi sono progettati e costruiti in modo da ridurre al minimo i rischi di contaminazione e di contaminazione crociata, e comprendono attrezzature per il controllo della pressione dell'aria, dei microrganismi, se del caso, della polvere, dell'umidità e della temperatura, in funzione della fase di fabbricazione. Si rivolge particolare attenzione a ridurre al minimo i rischi di contaminazione e di contaminazione crociata nelle aree in cui le sostanze attive sono esposte all'ambiente.

10. Se l'aria ricircola verso le aree di produzione, si adottano misure adeguate per controllare i rischi di contaminazione e di contaminazione crociata.

11. Si identificano adeguatamente le tubazioni fisse contrassegnando le singole linee, oppure tramite documentazione, sistemi di controllo informatico o ancora con mezzi alternativi.

12. Gli scarichi sono di dimensioni adeguate e sono provvisti di un sifone, o se del caso di un dispositivo idoneo a impedire riflussi.

13. In tutte le aree si garantisce un'illuminazione adeguita per facilitare la pulizia, la manutenzione e il corretto funzionamento.

14. Le acque reflue, i rifiuti e gli altri scarti (negli edifici o da questi provenienti, e nell'area immediatamente circostante) sono smaltiti in modo sicuro, tempestivo e igienico. I contenitori e le tubazioni per i materiali di scarto sono chiaramente etichettati.

15. Per ogni sito di fabbricazione è predisposto un documento relativo al sito, che descrive in maniera rigorosa i locali, le attività svolte nel sito di fabbricazione e il sistema di qualità attuato. Detto documento segue il modello di cui all'allegato VI del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.

Articolo 14

Acqua

1. L'acqua utilizzata nel processo di fabbricazione di sostanze attive è idonea all'uso previsto.

2. L'acqua utilizzata nella fabbricazione di sostanze attive è almeno di qualità potabile, salvo diversa giustificazione.

3. Quando la qualità dell'acqua potabile è insufficiente a garantire la qualità della sostanza attiva e sono necessarie specifiche più rigorose in materia di qualità dell'acqua, si stabiliscono specifiche adeguate per le caratteristiche fisiche, chimiche e microbiologiche, gli organismi critici e le endotossine.

4. Se l'acqua utilizzata nella fabbricazione di sostanze attive è lavorata dal fabbricante per ottenere una qualità definita, il processo applicato all'acqua è convalidato e monitorato e si fissano limiti di azione per garantire la qualità dell'acqua.

5. L'acqua utilizzata nelle fasi finali di isolamento e purificazione della produzione di una sostanza attiva non sterile destinata alla produzione di un medicinale veterinario sterile è monitorata e controllata per rilevare la conta microbica totale, gli organismi critici e le endotossine.

Articolo 15

Confinamento

1. Tranne nel caso in cui siano stabilite e mantenute procedure di inattivazione e pulizia convalidate, per i materiali di natura infettiva o ad alta attività farmacologica o tossicità si utilizzano aree di produzione dedicate.

2. Si stabiliscono e si attuano misure adeguate per prevenire la contaminazione crociata causata, tra l'altro, dal personale o dai materiali che si spostano da una zona all'altra.

3. Le attività di produzione (comprese la pesatura, la macinazione o il confezionamento) di materiali non farmaceutici altamente tossici quali biocidi e prodotti fitosanitari non hanno luogo in locali utilizzati per la produzione di sostanze attive.
4. La manipolazione e la conservazione di materiali non farmaceutici altamente tossici sono separate dalle sostanze attive.
5. Per determinare la necessità di utilizzare le aree di produzione per la produzione di molteplici sostanze attive e per attenuare il rischio di contaminazione (oltre che per determinare la misura in cui ciò può avvenire), si adotta un sistema di qualità completo ed efficace comprendente adeguati controlli di qualità e una gestione dei rischi attinenti alla qualità.

Articolo 16

Sanificazione e manutenzione

1. Si stabiliscono procedure scritte che attribuiscano la responsabilità della sanificazione e definiscano programmi, metodi, attrezzature e materiali da utilizzare per la pulizia degli edifici e dei locali.
2. Si stabiliscono procedure scritte per l'uso di rodenticidi, insetticidi, fungicidi, agenti fumiganti, detergenti e agenti sanificanti idonei a prevenire la contaminazione di attrezzature, materie prime, materiali di confezionamento o di etichettatura, sostanze attive o relativi intermedi.

CAPO V

ATTREZZATURE

Articolo 17

Progettazione e costruzione

1. Le attrezzature per le operazioni di fabbricazione di sostanze attive o dei relativi intermedi soddisfano le condizioni seguenti:
 - a) sono adeguatamente progettate, hanno dimensioni adeguate e sono collocate in posizione adeguata e qualificate per l'uso previsto;
 - b) sono pulite e sanificate, se del caso, e sottoposte a manutenzione;
 - c) sono costruite in modo che le superfici di contatto non alterino la qualità dei prodotti al di là delle specifiche stabilite per la sostanza attiva;
 - d) sono utilizzate entro il rispettivo intervallo operativo qualificato.
2. Le attrezzature principali e le linee di lavorazione installate in modo permanente, utilizzate durante la produzione di sostanze attive o dei relativi intermedi, sono adeguatamente identificate.
3. Le sostanze necessarie per il funzionamento delle attrezzature utilizzate nelle operazioni di fabbricazione, quali lubrificanti, fluidi di riscaldamento o refrigeranti, non entrano in contatto con le sostanze attive o i relativi intermedi. Le deroghe a questo requisito sono valutate per verificare se non vi siano effetti negativi sull'idoneità allo scopo delle sostanze attive o dei relativi intermedi. Per quanto possibile durante il funzionamento delle attrezzature impiegate nelle operazioni di fabbricazione si utilizzano lubrificanti e oli alimentari.
4. Se del caso si utilizzano attrezzature a ciclo chiuso o confinate. Qualora si impieghino attrezzature a ciclo aperto, o l'attrezzatura sia aperta, si adottano le opportune precauzioni per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.
5. Il fabbricante garantisce la conservazione di disegni aggiornati per le attrezzature utilizzate nelle operazioni di fabbricazione e per le installazioni critiche quali la strumentazione e i sistemi di utenze.

Articolo 18

Manutenzione e pulizia

1. I costruttori stabiliscono:
 - a) programmi e procedure, comprendenti l'attribuzione di responsabilità, per la manutenzione delle attrezzature utilizzate nelle operazioni di fabbricazione;
 - b) procedure scritte per la pulizia delle attrezzature e il loro successivo rilascio per l'uso nella fabbricazione di sostanze attive e dei relativi intermedi.
2. Le procedure di pulizia sono sufficientemente dettagliate per consentire la pulizia di ciascun tipo di attrezzatura in modo riproducibile ed efficace e comprendono la descrizione dei punti seguenti:
 - a) l'attribuzione delle responsabilità per la pulizia delle attrezzature;
 - b) i programmi di pulizia, comprendenti se del caso i programmi di sanificazione;
 - c) i metodi e i materiali, compresa la diluizione dei detergenti utilizzati per pulire le attrezzature;
 - d) se del caso le istruzioni per lo smontaggio e il riassemblaggio di ciascun elemento dell'attrezzatura al fine di garantire una pulizia adeguata;
 - e) le istruzioni per la rimozione o la cancellazione della precedente identificazione del lotto;
 - f) le istruzioni per la protezione delle attrezzature pulite dalla contaminazione prima dell'uso;
 - g) l'ispezione delle attrezzature per verificarne la pulizia immediatamente prima dell'uso, se ciò è fattibile;
 - h) il tempo massimo che può intercorrere tra il completamento della lavorazione e la pulizia delle attrezzature, se del caso.
3. Le attrezzature e gli utensili sono puliti, conservati e se del caso sanificati o sterilizzati per evitare la contaminazione o il trascinamento (*carry-over*) di un materiale suscettibile di alterare la qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi al di là delle specifiche stabilite per le sostanze attive o i relativi intermedi.
4. Se l'attrezzatura è destinata alla produzione continua o alla fabbricazione a campagna di lotti successivi della stessa sostanza attiva o del relativo intermedio, la pulizia delle attrezzature ha luogo a intervalli adeguati per evitare la formazione e il trascinamento di contaminanti.
5. Per le attrezzature che non sono destinate alla produzione continua o alla fabbricazione a campagna di lotti successivi della stessa sostanza attiva o del relativo intermedio, la pulizia ha luogo nell'intervallo tra le produzioni di materiali diversi al fine di evitare contaminazioni crociate.
6. I criteri di accettazione dei residui e la scelta delle procedure di pulizia e dei detergenti sono definiti, e si documentano i motivi della loro scelta.
7. Le attrezzature sono identificate in base al loro contenuto e allo stato di pulizia.

Articolo 19

Taratura

1. I fabbricanti assicurano il rispetto dei requisiti seguenti:
 - a) le attrezzature di controllo, pesatura, misurazione, monitoraggio e prova, che sono di importanza critica per garantire la qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi, sono tarate secondo procedure scritte e un programma stabilito;
 - b) la taratura delle attrezzature si effettua utilizzando norme che garantiscono la tracciabilità rispetto a norme certificate, se disponibili;
 - c) si conservano le registrazioni delle tarature di cui alla lettera b);
 - d) lo stato di taratura delle attrezzature critiche per la qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi è noto e verificabile;
 - e) non si utilizzano strumenti che non soddisfano i criteri di taratura.

2. Le deviazioni dalle norme di taratura certificate, che si rilevano sulle attrezzature critiche, sono oggetto di indagini per determinare il potenziale impatto sulla qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi, fabbricati utilizzando le apparecchiature in questione dopo l'ultima taratura che ha avuto esito positivo.

Articolo 20

Sistemi informatizzati

1. I sistemi informatizzati relativi alle buone pratiche di fabbricazione per le sostanze attive sono convalidati tenendo conto della diversità, della complessità e della criticità del sistema informatizzato.

2. L'idoneità dell'hardware e del software a svolgere i compiti assegnati è dimostrata da una qualifica dell'installazione e da una qualifica operativa adeguata.

3. Un software disponibile in commercio che sia stato qualificato non richiede lo stesso livello di prova di un software non disponibile in commercio. Qualora un sistema informatizzato esistente non sia convalidato al momento dell'installazione, si effettua una convalida retrospettiva se è disponibile una documentazione adeguata.

4. I sistemi informatizzati sono dotati di controlli che impediscono l'accesso non autorizzato, le modifiche dei dati e le omissioni di dati. Tutte le modifiche dei dati sono registrate e verificate nella pista di controllo.

5. Sono disponibili procedure scritte per il funzionamento e la manutenzione dei sistemi informatizzati.

6. Per i dati critici inseriti manualmente, un secondo operatore o il sistema stesso effettuano un ulteriore controllo sull'accuratezza dell'inserimento.

7. Gli incidenti relativi ai sistemi informatizzati suscettibili di incidere sulla qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi, oppure sull'affidabilità delle registrazioni o dei risultati delle prove, sono registrati ed esaminati.

8. Le modifiche al sistema informatizzato sono apportate secondo una procedura di controllo delle modifiche, e se del caso sono formalmente approvate, documentate e sottoposte a prova. Si tengono le registrazioni di tutte le modifiche apportate al sistema informatizzato, comprese le modifiche e i miglioramenti apportati all'hardware, al software e a qualsiasi altro componente critico del sistema. Tali registrazioni dimostrano che il sistema informatizzato è mantenuto in uno stato convalidato.

9. Si predisponde un sistema di back-up per evitare problemi tecnici o guasti del sistema informatizzato tali da comportare la perdita permanente delle registrazioni.

10. La protezione dei dati è garantita per tutti i sistemi informatizzati.

11. Oltre al sistema informatizzato è possibile registrare i dati con mezzi diversi.

CAPO VI

DOCUMENTAZIONE

Articolo 21

Sistema di documentazione

1. È istituito e mantenuto un sistema di documentazione adeguato per conseguire gli obiettivi del sistema di gestione della qualità.

2. Il sistema di documentazione comprende l'insieme esaustivo delle istruzioni e delle specifiche riguardanti la fabbricazione delle sostanze attive e dei relativi intermedi, nonché altra documentazione pertinente al sistema di gestione della qualità, e garantisce che si effettuino le registrazioni delle attività suscettibili di incidere, direttamente o indirettamente, sulla qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi. Il sistema di documentazione specifica il periodo di conservazione di ciascun documento o registrazione.

3. Tutte le registrazioni relative alla produzione, al controllo e alla distribuzione di un lotto sono conservate per almeno un anno dopo la data di scadenza del lotto.

4. In deroga al paragrafo 3, le registrazioni delle sostanze attive con date di ripetizione delle prove sono conservate per almeno tre anni dopo la distribuzione completa del lotto.

5. Il contenuto dei documenti è privo di ambiguità ed è tenuto aggiornato.

6. La documentazione può essere conservata in varie forme e i requisiti di cui al presente capo si applicano indipendentemente dalla forma. Qualora si utilizzino supporti elettronici o fotografici, videoregistrazioni o altri sistemi di trattamento dei dati, i sistemi pertinenti sono preventivamente convalidati per garantire che siano idonei alla memorizzazione dei dati durante il periodo di conservazione richiesto.

7. Sono prontamente disponibili attrezzature adeguate per il recupero e un mezzo per produrre copie cartacee nel caso in cui si utilizzino tecniche di riduzione quali microfilm o registrazioni elettroniche per conservare specifiche, istruzioni, procedure o registrazioni.

8. Durante il periodo di conservazione, i documenti e le registrazioni sono prontamente disponibili presso il sito in cui si sono svolte le attività descritte in tali documenti e registrazioni.

9. Le firme elettroniche sui documenti e sulle registrazioni sono autenticate e sicure.

Articolo 22

Specifiche

1. Si istituiscono e si stabiliscono specifiche per:

- a) materie prime,
- b) intermedi,
- c) sostanze attive,
- d) materiali di etichettatura e di confezionamento.

2. Si stabiliscono specifiche per eventuali altri materiali utilizzati durante la produzione delle sostanze attive e dei relativi intermedi suscettibili di avere un impatto critico sulla qualità delle sostanze attive e dei relativi intermedi.

3. Si stabiliscono e si documentano criteri di accettazione per i controlli in corso di fabbricazione.

Articolo 23

Registrazioni relative alla pulizia, alla manutenzione e all'uso delle attrezzature

1. Si conservano le registrazioni relative all'uso, alla pulizia, alla sanificazione, alla sterilizzazione e alla manutenzione delle attrezzature principali. Tali registrazioni comprendono:

- a) la data e se del caso l'ora,
- b) il prodotto e il numero di lotto di ciascun lotto lavorato nell'attrezzatura,
- c) la persona che ha eseguito la pulizia e la manutenzione.

2. La registrazione di singole attrezzature non è necessaria per le attrezzature destinate alla fabbricazione di una sola sostanza attiva o del relativo intermedio, a condizione che i lotti si susseguano in una sequenza tracciabile.

3. Le registrazioni relative all'uso, alla pulizia, alla sanificazione o alla sterilizzazione e alla manutenzione delle attrezzature principali possono far parte della registrazione del lotto o essere tenute separatamente.

Articolo 24

Registrazioni relative a materie prime, intermedi, materiali di etichettatura e di confezionamento della sostanza attiva.

1. Si conservano registrazioni adeguate che consentano di ricostruire la storia del lotto.
2. Si conservano registrazioni di ricevimento e lavorazione del lotto per ciascuna consegna di materiali utilizzati nella fabbricazione, tra cui le materie prime, gli intermedi e i materiali di etichettatura e di confezionamento. Tali registrazioni comprendono:
 - a) il nome del fabbricante del materiale consegnato,
 - b) l'identità e la quantità di ciascuna consegna per ogni lotto di materie prime, intermedi o materiali di etichettatura e di confezionamento per le sostanze attive,
 - c) il nome del fornitore,
 - d) il numero di identificazione del fornitore,
 - e) il numero di identificazione attribuito all'atto del ricevimento e la data di ricevimento,
 - f) i risultati delle prove o degli esami effettuati e le relative conclusioni,
 - g) le registrazioni che tracciano l'uso dei materiali,
 - h) la documentazione relativa all'esame e alla verifica dei materiali di etichettatura e di confezionamento della sostanza attiva per accertarne la conformità alle specifiche stabilite,
 - i) la decisione finale riguardante le materie prime, gli intermedi o i materiali di etichettatura e di confezionamento della sostanza attiva che sono stati respinti.
3. Si conservano le etichette di riferimento per consentire il confronto con le etichette rilasciate.

Articolo 25

Istruzioni generali di produzione

1. Le istruzioni generali di produzione per ciascuna sostanza attiva e per il relativo intermedio sono redatte, datate e firmate da una sola persona, e controllate in modo indipendente, datate e firmate da una persona appartenente all'unità qualità.
2. Le istruzioni generali di produzione di cui al paragrafo 1 includono:
 - a) il nome della sostanza attiva o del relativo intermedio fabbricati, e se del caso un codice identificativo di riferimento del documento;
 - b) un elenco completo delle materie prime e degli intermedi designati da nomi o codici sufficientemente specifici per identificare eventuali caratteristiche qualitative particolari;
 - c) una dichiarazione accurata della quantità o della percentuale di ogni materia prima o intermedio da utilizzare, compresa l'unità di misura. Se la quantità non è definita, si include il calcolo relativo alle dimensioni o al tasso di produzione di ciascun lotto. Le variazioni delle quantità di materie prime o intermedi utilizzati sono incluse ove giustificate;
 - d) il luogo di produzione e le principali attrezzature di produzione da utilizzare;
 - e) istruzioni di produzione dettagliate, tra cui:
 - le sequenze da seguire,
 - gli intervalli di parametri di processo da utilizzare,
 - se del caso le istruzioni per il campionamento e i controlli in corso di fabbricazione con i relativi criteri di accettazione,
 - se del caso i termini per il completamento delle singole fasi di lavorazione e per il processo totale,
 - gli intervalli di rendimento previsti nelle fasi appropriate di lavorazione o nei relativi tempi,

- se del caso note particolari e precauzioni da osservare, o riferimenti alle stesse,
- le istruzioni per la conservazione della sostanza attiva o del relativo intermedio per garantirne l'idoneità all'uso, tra cui i materiali di etichettatura e di confezionamento, e le condizioni particolari di conservazione con limiti di tempo se del caso.

Articolo 26

Registrazioni relative alla produzione in lotti e al controllo

1. Per ciascuna sostanza attiva e per il relativo intermedio si preparano le registrazioni relative alla produzione in lotti. Le registrazioni relative alla produzione in lotti:

- a) comprendono per ogni lotto le informazioni complete di cui al paragrafo 2;
- b) sono controllate prima della pubblicazione della registrazione per accertarsi che si tratti della versione corretta e di una riproduzione accurata e leggibile delle pertinenti istruzioni generali di produzione;
- c) includono un riferimento alle istruzioni generali di produzione utilizzate, nel caso in cui la registrazione relativa alla produzione in lotti sia effettuata sulla base di una parte separata delle istruzioni generali di produzione;
- d) sono numerate con un numero unico di lotto o di identificazione, e sono datate e firmate al momento della pubblicazione. Nella produzione continua il codice del prodotto, unitamente alla data e all'ora, può fungere da identificatore unico fino all'assegnazione del numero definitivo.

2. Le registrazioni relative alla produzione in lotti e al controllo comprendono:

- a) le date e se del caso le ore di produzione e di controllo;
- b) l'identificazione delle principali attrezzature utilizzate (ad esempio reattori, essiccatori, mulini, ecc.);
- c) l'identificazione specifica di ciascun lotto, comprendente pesi, misure e numeri di lotto di materie prime, intermedi o materiali riprocessati utilizzati durante la fabbricazione;
- d) i risultati registrati per i parametri critici di processo;
- e) i campionamenti effettuati;
- f) le firme delle persone che svolgono e sorvegliano o controllano direttamente ciascuna fase critica dell'operazione;
- g) i risultati delle prove in corso di fabbricazione e delle prove di laboratorio;
- h) il rendimento in fasi o tempi appropriati;
- i) la descrizione del confezionamento e dell'etichettatura della sostanza attiva o del relativo intermedio;
- j) l'etichetta rappresentativa della sostanza attiva o del relativo intermedio, se resi disponibili in commercio;
- k) eventuali deviazioni dalle procedure e dalle istruzioni oppure eventi inconsueti, suscettibili di incidere sulla fabbricazione o sulle prove della sostanza attiva, sulla sua valutazione, sulle indagini condotte (se del caso) o sui riferimenti a tale indagine, se conservati separatamente;
- l) i risultati delle prove di rilascio.

3. Si stabiliscono e si seguono procedure scritte per esaminare le deviazioni critiche dalle procedure e dalle istruzioni o gli eventi insoliti suscettibili di incidere sulla fabbricazione o sulle prove della sostanza attiva, oppure sulla mancata conformità di un lotto di sostanza attiva o del relativo intermedio alle specifiche. Le indagini sono estese agli altri lotti che potrebbero essere stati associati a tale deviazione o mancata conformità.

Articolo 27

Registrazioni relative ai controlli di laboratorio

1. Si preparano registrazioni relative ai controlli di laboratorio per ogni sostanza attiva. Le registrazioni relative ai controlli di laboratorio comprendono dati completi ricavati da tutte le prove effettuate per garantire la conformità alle specifiche e alle norme stabilite, compresi esami e saggi e in particolare i seguenti aspetti:
 - a) una descrizione dei campioni ricevuti per le prove, compresi il nome o la fonte del materiale, il numero di lotto o altro codice distintivo, la data del campionamento, e se del caso la quantità e la data di ricevimento del campione per le prove;
 - b) una descrizione di ciascun metodo di prova utilizzato o un riferimento in merito;
 - c) una dichiarazione sul peso o sulla misura del campione utilizzato per ciascuna prova, come si descrive nel metodo; i dati sulla preparazione e sulle prove in materia di norme di riferimento, reagenti e soluzioni standard, o un riferimento in merito;
 - d) la registrazione completa di tutti i dati originali generati durante ciascuna prova, oltre a grafici, diagrammi e spettri ottenuti dalla strumentazione di laboratorio, adeguatamente identificati per indicare il materiale e il lotto specifici sottoposti a prova;
 - e) una registrazione di tutti i calcoli effettuati in relazione alla prova, compresi, ad esempio, le unità di misura, i fattori di conversione e i fattori di equivalenza;
 - f) una dichiarazione sui risultati delle prove e sulle modalità di confronto con i criteri di accettazione stabiliti;
 - g) la firma della persona che ha effettuato ciascuna prova e le date in cui le prove sono state effettuate;
 - h) la data e la firma di una seconda persona che dimostri che le registrazioni originali sono state esaminate per verificarne l'esattezza, la completezza e la conformità alle norme stabilite.
2. Le registrazioni relative ai controlli di laboratorio comprendono anche registrazioni complete riguardanti:
 - a) tutte le modifiche apportate a un metodo di analisi consolidato;
 - b) la taratura periodica di strumenti di laboratorio, apparecchi, calibri e dispositivi di registrazione;
 - c) tutte le prove di stabilità effettuate su sostanze attive;
 - d) indagini sulla mancata conformità alle specifiche.

Articolo 28

Verifica delle registrazioni relative alla produzione in lotti e ai controlli di laboratorio

1. Si stabiliscono e si seguono procedure scritte per la verifica e l'approvazione delle registrazioni relative alla produzione in lotti di cui all'articolo 26 e delle registrazioni relative ai controlli di laboratorio di cui all'articolo 27, al fine di garantire la conformità della sostanza attiva o del relativo intermedio alle specifiche stabilite prima del rilascio di un lotto.
2. Le registrazioni relative alla produzione e ai controlli di laboratorio delle fasi non critiche del processo possono essere verificate da personale di produzione qualificato o da altre unità secondo procedure approvate dall'unità qualità.
3. Tutte le relazioni concernenti le deviazioni, le indagini e la mancata conformità alle specifiche sono riesaminate, nell'ambito della verifica della registrazione del lotto, prima del rilascio del lotto.
4. L'unità qualità può delegare all'unità produzione la responsabilità e l'autorità per il rilascio di intermedi, fatta eccezione per gli intermedi spediti al di fuori del controllo del fabbricante.

CAPO VII

GESTIONE DEI MATERIALI*Articolo 29***Manipolazione dei materiali**

1. La manipolazione dei materiali, compresi gli aspetti relativi al ricevimento, all'identificazione, alla quarantena, alla conservazione, alla manipolazione, al campionamento, alle prove e all'approvazione o al rigetto, è effettuata secondo procedure o istruzioni scritte e registrata a seconda dei casi.
2. I fornitori di materiali utilizzati nella fabbricazione della sostanza attiva sono approvati dall'unità qualità dopo averne verificato l'idoneità. Nel caso di materiali critici si richiede la qualifica dei fornitori. Il livello di vigilanza è proporzionato ai rischi posti dai singoli materiali.
3. Tutti i materiali sono acquistati conformemente alle specifiche pertinenti.
4. Se il fornitore di un materiale critico non è il fabbricante di tale materiale, il nome e l'indirizzo di tale fabbricante sono noti al fabbricante della sostanza attiva o del relativo intermedio.
5. Le modifiche della fonte di fornitura delle materie prime critiche sono trattate conformemente al capo XIII.

*Articolo 30***Ricevimento e quarantena dei materiali in arrivo**

1. All'atto del ricevimento, ciascun contenitore o raggruppamento di contenitori di materiali è esaminato visivamente per verificare la correttezza dell'etichettatura, compresa la correlazione tra il nome utilizzato dal fornitore e il nome utilizzato dal fabbricante, se sono diversi.
2. I danni ai contenitori e qualsiasi altro problema (ad esempio la prova di manomissione dei sigilli o di violazioni dell'integrità della confezione) che possono incidere negativamente sulla qualità del materiale sono oggetto di indagine.
3. I materiali in arrivo sono sottoposti a quarantena, fisica o amministrativa, immediatamente dopo il ricevimento, fino a quando il loro rilascio non sia autorizzato da una persona responsabile, previa verifica della conformità alle specifiche pertinenti.
4. Prima di miscelare i materiali in arrivo con le scorte esistenti (ad esempio solventi o scorte in sili), tali materiali sono identificati come corretti, se del caso sottoposti a prove, e rilasciati. Si mettono a disposizione procedure per evitare che i materiali siano scaricati per errore nelle scorte esistenti.
5. Ogni volta che le consegne di materiali sfusi sono effettuate in cisterne non dedicate, si accerta l'assenza di contaminazione crociata da parte della cisterna. Per tale accertamento si può fare ricorso a uno o più degli elementi seguenti:
 - un certificato di pulizia,
 - prove per individuare tracce di impurezze,
 - un audit del fornitore.
6. I grandi contenitori di stoccaggio, i relativi collettori, le linee di riempimento e di scarico sono adeguatamente identificati.
7. A ogni contenitore o raggruppamento di contenitori con materiali in arrivo si assegnano un codice distintivo e un numero di lotto o di ricevimento che li identificano. Questo numero è utilizzato per registrare la collocazione di ciascun lotto.
8. Si istituisce un sistema per identificare lo stato di ciascun lotto durante il ricevimento e la quarantena.

Articolo 31

Prove sui materiali in arrivo

1. Si effettua almeno una prova per verificare l'identità di ciascun lotto di materiale in arrivo. Il certificato di analisi del fornitore può essere utilizzato in luogo dell'esecuzione delle prove, a condizione che il fabbricante disponga di un sistema per valutare i fornitori.
2. L'approvazione del fornitore comprende una valutazione che fornisca prove adeguate (ad esempio la cronistoria della conformità) del fatto che il fabbricante fornisce sistematicamente materiale conforme alle specifiche pertinenti.
3. Si effettua un'analisi completa su almeno tre lotti di materiale in arrivo prima di ridurre le prove interne su tale materiale. Questa analisi completa è effettuata a intervalli appropriati ed è confrontata con i certificati di analisi del fornitore.
4. L'affidabilità dei certificati di analisi è verificata a intervalli regolari.
5. In deroga al paragrafo 1 le sostanze necessarie alla lavorazione, le materie prime pericolose o altamente tossiche, gli altri materiali speciali o i materiali trasferiti a un'altra unità sotto il controllo del fabbricante non devono necessariamente essere sottoposte a prova, se si è ottenuto il certificato di analisi del fornitore che dimostra la conformità di tali materiali alle specifiche stabilite. L'esame visivo dei contenitori, delle etichette e della registrazione dei numeri dei lotti contribuisce a stabilire l'identità di questi materiali. La mancanza di prove in loco per tali materiali è giustificata e documentata.

Articolo 32

Campionamento sui materiali in arrivo

1. Il personale incaricato del prelievo dei campioni riceve una formazione sulle tecniche e sulle attrezzature per il campionamento, sui rischi di contaminazione crociata, sulle precauzioni da osservare per quanto riguarda le sostanze instabili o sterili, sulla necessità di registrare qualsiasi circostanza imprevista o insolita nonché su altri aspetti pertinenti per l'attuazione delle procedure di campionamento.
2. I campioni sono rappresentativi del lotto di materiali da cui sono stati prelevati. Il prelievo dei campioni si effettua secondo procedure scritte che descrivano almeno quanto segue:
 - a) il numero di contenitori da sottoporre a campionamento,
 - b) la parte del contenitore da sottoporre a campionamento,
 - c) la quantità di campione da prelevare da ciascun contenitore.
3. Il numero di contenitori da sottoporre a campionamento e le dimensioni del campione si basano su un piano di campionamento che tiene conto di quanto segue:
 - a) la criticità del materiale in arrivo;
 - b) la variabilità del materiale,
 - c) la cronistoria della conformità del fornitore,
 - d) la quantità di campione necessaria per l'analisi.
4. Il campionamento si effettua in punti definiti e secondo procedure atte a prevenire la contaminazione del materiale sottoposto a campionamento e la contaminazione di altri materiali.
5. I contenitori da cui si prelevano i campioni sono aperti con cura e successivamente richiusi; sono contrassegnati per segnalare che è stato prelevato un campione.
6. I contenitori per campioni recano un'etichetta indicante il contenuto, il numero del lotto, la data del campionamento e i contenitori da cui sono stati prelevati i campioni.

Articolo 33**Rivalutazione dei materiali**

Tutti i materiali sono opportunamente rivalutati per determinarne l'idoneità all'uso (ad esempio dopo una conservazione o un'esposizione al calore o all'umidità prolungate).

CAPO VIII**PRODUZIONE E CONTROLLI IN CORSO DI FABBRICAZIONE****Articolo 34****Operazioni di produzione**

1. Le materie prime per la fabbricazione di sostanze attive o dei relativi intermedi sono pesate o misurate in condizioni adeguate che non ne alterino l'idoneità all'uso.
2. Le bilance e le attrezzature di misurazione hanno una portata e una precisione adeguate a garantire l'accuratezza delle operazioni di pesatura.
3. Ogni volta che un materiale è suddiviso per essere utilizzato successivamente nelle operazioni di produzione, il contenitore che riceve il materiale è idoneo ed è identificato in modo da rendere disponibili le informazioni seguenti:
 - a) nome del materiale o codice dell'oggetto,
 - b) numero di ricevimento o di controllo,
 - c) peso o misura del materiale nel nuovo contenitore,
 - d) se del caso la data della rivalutazione o della ripetizione delle prove.
4. Le attività critiche, comprese le operazioni critiche di pesatura, misurazione o suddivisione, sono verificate o sottoposte a un controllo equivalente. Prima dell'uso il fabbricante garantisce che il proprio personale addetto alla produzione verifichi che i materiali siano quelli specificati nella registrazione dei lotti per la sostanza attiva prevista o per il relativo intermedio.
5. Si confrontano i rendimenti effettivi con quelli previsti in determinate fasi del processo di produzione. I rendimenti previsti con intervalli adeguati sono stabiliti sulla base di precedenti dati di laboratorio, su scala pilota o di fabbricazione. Si esaminano le deviazioni nel rendimento associate alle fasi critiche del processo per determinarne l'impatto o il potenziale impatto sulla risultante qualità dei lotti interessati.
6. Eventuali deviazioni nel rendimento sono documentate e spiegate, e ogni deviazione critica è oggetto di indagine.
7. Lo stato di lavorazione delle unità principali delle attrezzature è indicato sulle singole unità delle attrezzature oppure mediante documentazione, sistemi di controllo informatico o mezzi alternativi adeguati.
8. I materiali da sottoporre a riprocessamento o rilavorazione sono adeguatamente controllati per impedire un uso non autorizzato.

Articolo 35**Termini**

I termini eventualmente specificati nelle istruzioni generali di produzione sono rispettati per garantire la qualità delle sostanze attive e dei relativi intermedi. Le deviazioni dai termini sono documentate e valutate.

Articolo 36

Controlli in corso di fabbricazione e campionamento in corso di fabbricazione

1. Si stabiliscono procedure scritte per monitorare i progressi e controllare l'esecuzione delle fasi di lavorazione che determinano la variabilità nella qualità delle sostanze attive e dei relativi intermedi. I controlli in corso di fabbricazione e i relativi criteri di accettazione sono definiti sulla base delle informazioni ottenute durante la fase di sviluppo o dei dati storici.

2. I criteri di accettazione e il tipo e la portata delle prove possono dipendere:

- a) dalla natura della sostanza attiva o dell'intermedio fabbricati,
- b) dalla fase della reazione o del processo in corso,
- c) dalla misura in cui il processo introduce una variabilità nella qualità della sostanza attiva o del relativo intermedio.

3. Nelle prime fasi di lavorazione può essere opportuno effettuare controlli in corso di fabbricazione meno rigorosi, mentre controlli più rigorosi possono essere appropriati per le fasi successive della lavorazione (ad esempio le fasi di isolamento e purificazione).

4. I controlli critici in corso di fabbricazione e il monitoraggio critico dei processi, compresi i punti e i metodi di controllo, sono stabiliti per iscritto e approvati dall'unità qualità.

5. I controlli in corso di fabbricazione possono essere effettuati da personale qualificato del dipartimento produzione. Il processo può essere adeguato senza previa approvazione dell'unità qualità, qualora tali adeguamenti siano effettuati entro i limiti stabiliti approvati dall'unità qualità. Tutte le prove e i risultati sono esaustivamente documentati nel quadro della registrazione del lotto.

6. Procedure scritte descrivono i metodi di campionamento dei materiali, delle sostanze attive e degli intermedi in corso di fabbricazione. Tali procedure sono progettate in modo da evitare la contaminazione del materiale sottoposto a campionamento e di altri intermedi o sostanze attive. Si stabiliscono procedure per garantire l'integrità dei campioni dopo il prelievo.

7. Si effettuano indagini sulla mancata conformità alle specifiche.

8. In deroga al paragrafo 7, le indagini sulla mancata conformità alle specifiche non sono necessarie per le prove in corso di fabbricazione effettuate ai fini del monitoraggio o dell'adeguamento del processo.

Articolo 37

Miscelazione di lotti di intermedi o di sostanze attive

1. I lotti non conformi alle specifiche non sono miscelati con altri lotti allo scopo di rispettare le specifiche.

2. Ogni lotto incorporato nella miscela:

- a) è stato fabbricato con un processo consolidato
- b) ed è stato sottoposto a prove individuali, risultando conforme alle specifiche pertinenti prima della miscelazione.

3. Le operazioni di miscelazione accettabili comprendono:

- a) la miscelazione di piccoli lotti per aumentare le dimensioni del lotto,
- b) la miscelazione di residui (ad esempio quantità relativamente ridotte di materiale isolato), provenienti da lotti dello stesso intermedio o della stessa sostanza attiva, per formare un unico lotto.

4. I processi di miscelazione sono adeguatamente controllati e documentati; se del caso il lotto miscelato è sottoposto a prove per verificarne la conformità alle specifiche stabilite.

5. La registrazione del lotto derivante dal processo di miscelazione consente di tracciare i singoli lotti che compongono la miscela.

6. Se le caratteristiche fisiche della sostanza attiva sono critiche (ad esempio sostanze attive destinate a forme di dosaggio solide per uso orale o sospensioni), le operazioni di miscelazione sono convalidate per dimostrare l'omogeneità del lotto combinato. La convalida comprende prove delle caratteristiche critiche (ad esempio distribuzione dimensionale delle particelle, densità apparente e densità apparente previa agitazione) su cui può incidere il processo di miscelazione.

7. Se la miscelazione può incidere negativamente sulla stabilità, si effettua una prova di stabilità sui lotti finali miscelati.

8. Le date di scadenza o di ripetizione delle prove relative al lotto miscelato si basano sulla data di fabbricazione del residuo o del lotto più vecchi all'interno della miscela.

Articolo 38

Controllo della contaminazione

1. Il trascinamento di materiali residui in lotti successivi non comporta il trascinamento di prodotti di degradazione né una contaminazione microbica che possa alterare negativamente il profilo di impurezza stabilito per la sostanza attiva.

2. Le operazioni di produzione sono condotte in modo da evitare la contaminazione delle sostanze attive o dei relativi intermedi da parte di altri materiali.

3. Nella manipolazione delle sostanze attive dopo la purificazione si prendono precauzioni per evitare contaminazioni.

CAPO IX

CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

Articolo 39

Requisiti generali relativi al confezionamento e all'etichettatura

1. Si mettono in atto procedure scritte per descrivere il ricevimento, l'identificazione, la quarantena, il campionamento, l'esame o le prove, il rilascio e la manipolazione dei materiali di confezionamento e di etichettatura.

2. I materiali di confezionamento e di etichettatura sono conformi alle specifiche stabilite. I materiali di confezionamento e di etichettatura non conformi alle specifiche sono respinti per evitarne l'uso in operazioni per le quali non sono adatti.

Articolo 40

Contenitori

1. I contenitori offrono un'adeguata protezione contro il deterioramento o la contaminazione delle sostanze attive o dei relativi intermedi, che potrebbero verificarsi durante il trasporto e la conservazione.

2. I contenitori sono puliti e, qualora ciò sia giustificato dalla natura delle sostanze attive o dei relativi intermedi, sanificati per garantirne l'idoneità all'uso cui sono destinati. Tali contenitori non hanno proprietà reattive, additive o assorbenti tali da alterare la qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi oltre i limiti specificati.

3. Ogniqualvolta sono riutilizzati, i contenitori sono sottoposti a pulizia secondo procedure documentate, e tutte le etichette precedenti sono rimosse o cancellate.

Articolo 41

Rilascio e controllo delle etichette

1. L'accesso alle aree in cui sono conservate le etichette è limitato al personale autorizzato.
2. Si utilizzano procedure per riconciliare i quantitativi di etichette rilasciate, utilizzate e restituite e per individuare le discrepanze tra il numero di contenitori etichettati e il numero di etichette rilasciate. Tali discrepanze sono oggetto di un'indagine che è approvata dall'unità qualità.
3. Si distruggono tutte le etichette in eccesso recanti i numeri dei lotti o altro materiale a stampa relativo ai lotti. Le etichette restituite sono riposte e conservate in modo tale da consentire un'identificazione adeguata ed evitare confusioni tra etichette.
4. Si distruggono le etichette obsolete e scadute e si registra tale smaltimento.
5. Si controllano i dispositivi di stampa utilizzati per stampare le etichette destinate alle operazioni di confezionamento, per garantire che lo stampaggio sia sempre conforme alle specifiche di stampa della registrazione relativa alla produzione in lotti.
6. Si esaminano attentamente le etichette stampate rilasciate per un lotto, allo scopo di verificarne l'identità e la conformità alle specifiche contenute nella registrazione principale di produzione. Si documentano i risultati di questo esame.
7. Nella registrazione relativa alla produzione in lotti si include un'etichetta stampata utilizzata per il lotto in questione.

Articolo 42

Operazioni di confezionamento e di etichettatura

1. Si predispongono procedure documentate per garantire l'uso corretto dei materiali di confezionamento e delle etichette.
2. Si attuano misure adeguate per evitare confusioni tra i materiali di confezionamento o le etichette. Si mette in atto una separazione fisica o spaziale rispetto alle operazioni che coinvolgono altri intermedi o altre sostanze attive.
3. Le etichette utilizzate sui contenitori di intermedi o di sostanze attive indicano il nome o il codice identificativo, il numero di lotto del prodotto e le condizioni di conservazione, se queste informazioni sono essenziali per garantire la qualità della sostanza attiva o dei relativi intermedi.
4. Quando l'intermedio o la sostanza attiva sono destinati a essere trasferiti al di fuori del controllo del fabbricante, l'etichetta riporta anche il nome e l'indirizzo del fabbricante, la quantità di contenuto, le condizioni speciali di trasporto e gli eventuali specifici requisiti di legge. Per gli intermedi o le sostanze attive con data di scadenza, tale data è indicata sull'etichetta e sul certificato di analisi. Per gli intermedi o le sostanze attive con data di ripetizione delle prove, tale data è indicata sull'etichetta e sul certificato di analisi.
5. I locali destinati al confezionamento e all'etichettatura sono ispezionati immediatamente prima dell'uso, per garantire che tutti i materiali non necessari per la successiva operazione di confezionamento siano stati rimossi. Questa ispezione è documentata nelle registrazioni relative alla produzione in lotti, nel registro dell'impianto o in altro sistema di documentazione.
6. Si esaminano le sostanze attive o gli intermedi confezionati ed etichettati per garantire che i contenitori e le confezioni del lotto rechino l'etichetta corretta. Questo esame rientra nell'operazione di confezionamento. I risultati di questi esami sono riportati nelle registrazioni relative alla produzione in lotti o al controllo.
7. I contenitori di intermedi o di sostanze attive trasportati al di fuori del controllo del fabbricante sono sigillati in modo tale che, in caso di manomissione o mancanza del sigillo, il destinatario sia allertato della possibilità che il contenuto sia stato alterato.

CAPO X

CONSERVAZIONE E DISTRIBUZIONE

Articolo 43

Condizioni di conservazione e procedure di immagazzinaggio

1. Tutti i materiali utilizzati per la fabbricazione di sostanze attive sono conservati e manipolati in condizioni adeguate (ad esempio temperatura e umidità controllate, se necessario) per garantirne la qualità ed evitare la degradazione, la contaminazione e la contaminazione crociata.
2. Quando le condizioni di conservazione sono critiche per il mantenimento delle caratteristiche dei materiali, si conservano le registrazioni di tali condizioni.
3. I materiali conservati in fusti in fibra, sacchi o scatole si conservano in posizione elevata rispetto al pavimento, e se del caso sono opportunamente distanziati per consentire la pulizia e l'ispezione.
4. I materiali sono conservati per un periodo di tempo che non incida negativamente sulla loro qualità e sono controllati in modo da utilizzare per prime le scorte più vecchie.
5. Alcuni materiali in contenitori idonei possono essere conservati all'esterno, a condizione che le etichette identificative rimangano leggibili e che i contenitori siano adeguatamente puliti prima dell'apertura e dell'uso.
6. I materiali respinti sono identificati e controllati nell'ambito di un sistema di quarantena concepito per impedirne l'uso non autorizzato nella fabbricazione.
7. Sono previste aree separate per la conservazione di materiali sottoposti a quarantena, respinti, restituiti o richiamati.

Articolo 44

Procedure di distribuzione

1. Le sostanze attive e i relativi intermedi sono rilasciati per la distribuzione a terzi solo dopo essere stati rilasciati dall'unità qualità.
2. Le sostanze attive e i relativi intermedi possono essere trasferiti in quarantena in un'altra unità sotto il controllo del fabbricante se il trasferimento è autorizzato dall'unità qualità e se sono in atto controlli e documentazione adeguati.
3. Le sostanze attive e i relativi intermedi sono trasportati in modo tale che la qualità non subisca effetti negativi.
4. Sull'etichetta si indicano le condizioni speciali di trasporto o di conservazione di una sostanza attiva o di un intermedio.
5. In caso di attività esternalizzate di cui al capo XVI, il fabbricante («committente») garantisce che siano trasmesse all'appaltatore («contraente») informazioni adeguate per l'esecuzione delle attività esternalizzate e che il contraente rispetti le condizioni di trasporto e di conservazione appropriate.
6. Si predispone un sistema che consenta di tracciare la distribuzione di ciascun lotto di intermedio o sostanza attiva per consentirne il richiamo.

CAPO XI

CONTROLLI DI LABORATORIO*Articolo 45***Controlli generali**

1. Tutte le specifiche, i piani di campionamento e le procedure di prova sono scientificamente giustificati, e sono tali da garantire che le materie prime, gli intermedi, le sostanze attive, le etichette e i materiali di confezionamento siano conformi alle norme stabilite in materia di qualità e purezza.
2. Le specifiche e le procedure di prova sono conformi ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Possono esservi specifiche aggiuntive oltre a quelle contenute nei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
3. Le specifiche, i piani di campionamento e le procedure di prova, comprese le relative modifiche, sono elaborati dall'unità organizzativa competente e verificati e approvati dall'unità qualità.
4. Si stabiliscono specifiche adeguate per le sostanze attive, conformemente alle norme accettate e coerentemente con il processo di fabbricazione.
5. Le specifiche della sostanza attiva comprendono il controllo delle impurezze (ad esempio impurezze organiche, impurezze inorganiche e solventi residui). Se per la sostanza attiva è prevista una specifica di purezza microbiologica, si stabiliscono e si rispettano adeguati limiti d'azione per la conta microbica totale e per gli organismi indesiderabili. Se per la sostanza attiva è prevista una specifica per le endotossine, si stabiliscono e si rispettano gli opportuni limiti d'azione.
6. Al momento della prestazione si monitorano e si documentano i controlli di laboratorio.
7. Si stabiliscono procedure per l'indagine e la documentazione dei risultati non conformi alle specifiche. Tali procedure richiedono l'analisi dei dati, la valutazione della criticità dei risultati non conformi alle specifiche, l'assegnazione dei compiti per le azioni correttive e le conclusioni. Ogni ripetizione del campionamento o delle prove dopo risultati non conformi alle specifiche è effettuato secondo una procedura documentata.
8. Si stabiliscono procedure per la preparazione dei reagenti e delle soluzioni standard e per la relativa etichettatura. Le date di scadenza si applicano, a seconda dei casi, ai reagenti analitici o alle soluzioni standard.
9. Gli standard di riferimento primari sono idonei all'uso previsto. Si documenta la fonte di ciascuno standard di riferimento primario. Si registrano la conservazione e l'uso di ciascuno standard di riferimento primario conformemente alle raccomandazioni del fornitore.
10. Gli standard di riferimento primari ottenuti da una fonte ufficialmente riconosciuta possono essere utilizzati senza effettuare prove, se sono conservati in condizioni conformi alle raccomandazioni del fornitore.
11. Se non si dispone di uno standard di riferimento primario ottenuto da una fonte ufficialmente riconosciuta, si stabilisce uno «standard di riferimento primario interno». Si effettuano prove adeguate per stabilire con certezza l'identità e la purezza dello standard di riferimento primario interno. Si conserva un'adeguata documentazione di tali prove.
12. Gli standard di riferimento secondari sono preparati, identificati, sottoposti a prove, approvati e conservati in maniera adeguata. L'idoneità di ciascun lotto di standard di riferimento secondari è determinata prima del primo utilizzo, in base a un confronto con uno standard di riferimento primario. Ogni lotto di standard di riferimento secondari è riqualificato periodicamente secondo un protocollo scritto.

*Articolo 46***Prove**

1. Per ogni lotto di sostanza attiva e di relativi intermedi si effettuano adeguate prove di laboratorio per determinare la conformità alle specifiche.

2. Per ciascuna sostanza attiva si stabilisce un profilo di impurezza che descrive le impurezze identificate e non identificate presenti in un lotto tipico prodotto mediante uno specifico processo di produzione controllato. Il profilo di impurezza comprende:

- a) l'identità dell'impurezza o una denominazione analitica qualitativa (ad esempio il tempo di ritenzione),
- b) la gamma di ciascuna impurezza identificata,
- c) la classificazione di ciascuna impurezza identificata (ad esempio inorganica, organica, solvente).

3. In deroga al paragrafo 2, i profili delle impurezze non sono necessari per le sostanze attive di origine vegetale o animale.

4. A intervalli adeguati si mette a confronto il profilo di impurezza con il profilo di impurezza in termini di autorizzazione all'immissione in commercio, oppure con dati storici al fine di individuare modifiche della sostanza attiva derivanti da modifiche delle materie prime, dei parametri operativi delle attrezzature o del processo di produzione.

5. Su ogni lotto di intermedi e sostanze attive si effettuano adeguate prove microbiologiche, ove sia specificata la qualità microbiica.

Articolo 47

Certificati di analisi

1. Su richiesta si rilasciano certificati di analisi per ciascun lotto di intermedi o sostanze attive.

2. Il certificato di analisi contiene almeno:

- a) il nome dell'intermedio o della sostanza attiva, compreso se del caso il relativo grado,
- b) il numero del lotto,
- c) la data di rilascio,
- d) la data di scadenza per gli intermedi o le sostanze attive per cui è prevista una data di scadenza,
- e) la data di ripetizione delle prove per gli intermedi o le sostanze attive per cui è prevista una data di ripetizione delle prove,
- f) ogni prova effettuata conformemente ai requisiti compendiali o del cliente, compresi i limiti di accettazione, e se del caso i risultati numerici ottenuti.

3. I certificati sono datati e firmati dal personale autorizzato dell'unità qualità e comprendono il nome, l'indirizzo e il numero di telefono del fabbricante originale.

4. Se l'analisi è stata effettuata da entità coinvolte nel riconfezionamento e nel riprocessamento, il certificato di analisi comprende il nome, l'indirizzo e il numero di telefono dell'entità coinvolta nel riconfezionamento o nel riprocessamento e un riferimento al nome del fabbricante originale.

5. Qualora siano rilasciati nuovi certificati da o per conto di entità coinvolte nel riconfezionamento o nel riprocessamento, tali certificati includono il nome, l'indirizzo e il numero di telefono del laboratorio che ha effettuato l'analisi. Contengono inoltre un riferimento al nome e all'indirizzo del fabbricante originale e al certificato del lotto originale, di cui è allegata copia.

Articolo 48

Programma di monitoraggio della stabilità continua

1. I fabbricanti predispongono un programma di stabilità continua documentato, per monitorare i dati di stabilità delle sostanze attive. I risultati si utilizzano per confermare l'adeguatezza delle condizioni di conservazione e le date di ripetizione delle prove o di scadenza.

2. Le procedure di prova utilizzate negli studi di stabilità sono adeguate alla sostanza attiva e sono convalidate.

3. I campioni di stabilità sono conservati in contenitori che simulano il contenitore commerciale.
4. I primi tre lotti su scala di produzione sono inseriti nel programma di stabilità continua per confermare la data di ripetizione delle prove o di scadenza.
5. In deroga al paragrafo 4, qualora i dati di studi precedenti dimostrino che la sostanza attiva rimarrà prevedibilmente stabile per almeno due anni, si possono utilizzare meno di tre lotti.
6. Dopo che i primi tre lotti su scala di produzione sono stati inseriti nel programma di stabilità continua, si inserisce in tale programma almeno un lotto all'anno della sostanza attiva fabbricata, tranne nel caso in cui in un determinato anno non se ne produca nessuno, oppure una frequenza diversa sia altrimenti giustificata.
7. Nel caso di sostanze attive con breve periodo di validità, le prove di stabilità si effettuano con maggiore frequenza. Se i dati esistenti confermano che la stabilità della sostanza attiva non è compromessa, si può prendere in considerazione l'eliminazione di specifici intervalli di prova.
8. Se del caso le prove di stabilità delle sostanze attive si effettuano conformemente alle condizioni stabilite nel documento «Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products» (5).

Articolo 49

Fissazione delle date di scadenza e di ripetizione delle prove

1. Se un intermedio è destinato a essere trasferito al di fuori del controllo del fabbricante e si assegna una data di scadenza o di ripetizione delle prove, si mettono a disposizione informazioni di sostegno sulla stabilità (ad esempio dati pubblicati, risultati delle prove).
2. La data di scadenza o di ripetizione delle prove di una sostanza attiva si basa sulla valutazione dei dati ricavati da studi di stabilità.
3. Le date preliminari di scadenza o di ripetizione delle prove della sostanza attiva possono basarsi su lotti su scala pilota se sono soddisfatte le condizioni seguenti:
 - a) i lotti su scala pilota utilizzano un metodo di fabbricazione e una procedura che simulano il processo finale da utilizzare su scala di produzione;
 - b) la qualità della sostanza attiva rappresenta il materiale da fabbricare su scala di produzione.

Articolo 50

Conservazione dei campioni

1. I campioni di riferimento si conservano per un'eventuale valutazione futura della qualità dei lotti di sostanza attiva e non ai fini di future prove di stabilità.
2. I campioni di riferimento di ciascun lotto di sostanza attiva si conservano per un anno dopo la data di scadenza del lotto o per tre anni dopo la distribuzione del lotto, a seconda di quale dei due periodi sia più lungo.
3. Per quanto riguarda le sostanze attive con date di ripetizione delle prove, i campioni di riferimento si conservano per tre anni dopo la distribuzione completa del lotto da parte del fabbricante.
4. I campioni di riferimento si conservano nello stesso sistema di confezionamento in cui è conservata la sostanza attiva, oppure in un sistema equivalente o più protettivo rispetto al sistema di confezionamento disponibile in commercio.
5. Si conservano quantitativi sufficienti per effettuare almeno due analisi compendiali complete oppure, in mancanza di una monografia della Farmacopea, due analisi complete delle specifiche.

(5) Agenzia europea per i medicinali, «Guideline on Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products» (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

CAPO XII

CONVALIDA*Articolo 51***Politica e metodologia di convalida**

1. Si stabiliscono e si documentano la politica e la metodologia generali adottate dai fabbricanti per la convalida, compresa la convalida di processi di produzione, procedure di pulizia, metodi analitici, procedure delle prove di controllo in corso di fabbricazione, sistemi informatizzati e designazione delle persone responsabili della progettazione, della verifica, dell'approvazione e della documentazione di ciascuna fase di convalida.
2. I parametri critici di processo o le caratteristiche critiche delle sostanze attive sono identificati durante la fase di sviluppo oppure in base a dati storici, e sono definiti gli intervalli necessari per il funzionamento riproducibile, tra cui:
 - a) le caratteristiche di prodotto critiche della sostanza attiva,
 - b) i parametri di processo che possono incidere sulle caratteristiche qualitative critiche della sostanza attiva,
 - c) l'intervallo per ciascun parametro critico di processo di cui si prevede l'utilizzo durante la fabbricazione e il controllo di processo sistematici.
3. La convalida si estende alle operazioni ritenute critiche per la qualità e la purezza della sostanza attiva.

*Articolo 52***Documentazione di convalida**

1. Si stabilisce un protocollo di convalida scritto che specifica le modalità di convalida di un particolare processo. Il protocollo è verificato e approvato dall'unità qualità e da altre unità designate.
2. Il protocollo di convalida specifica:
 - a) le fasi critiche del processo e i criteri di accettazione,
 - b) il tipo di convalida da effettuare (ad esempio prospettica, concomitante),
 - c) il numero di cicli del processo.
3. Si redige una relazione di convalida che faccia riferimento al protocollo di convalida. La relazione di convalida contiene:
 - a) una sintesi dei risultati ottenuti,
 - b) eventuali deviazioni dal protocollo di convalida osservate,
 - c) osservazioni e conclusioni sulle deviazioni di cui alla lettera b),
 - d) raccomandazioni di modifiche per correggere le carenze.
4. Le eventuali deviazioni dal protocollo di convalida sono documentate con un'adeguata giustificazione.

*Articolo 53***Qualifica**

1. Prima di avviare la convalida del processo, si porta a termine un'adeguata qualifica delle attrezzature critiche e dei sistemi accessori.

2. La qualifica si può effettuare svolgendo, singolarmente o in combinazione, le attività seguenti:
 - a) qualifica della progettazione: verifica documentata che la progettazione proposta per gli impianti, le attrezzature o i sistemi è adatta allo scopo previsto.
 - b) qualifica dell'installazione: verifica documentata che le attrezzature o i sistemi installati o modificati sono conformi al progetto approvato, alle raccomandazioni del fabbricante e/o ai requisiti dell'utilizzatore,
 - c) qualifica operativa: verifica documentata che le attrezzature o i sistemi installati o modificati funzionano come da programma in tutti gli intervalli operativi previsti,
 - d) qualifica delle prestazioni: verifica documentata che le attrezzature e i sistemi accessori, collegati tra loro, possono funzionare in modo efficace e riproducibile sulla base del metodo e delle specifiche di processo approvati.

Articolo 54

Convalida del processo

1. La convalida prospettica è utilizzata per tutti i processi relativi alla sostanza attiva.
2. La convalida prospettica effettuata su un processo relativo a una sostanza attiva è portata a termine prima della distribuzione commerciale del medicinale veterinario fabbricato a partire da tale sostanza attiva.
3. In deroga al paragrafo 1, la convalida concomitante può essere effettuata nei casi seguenti:
 - a) i dati ottenuti dalla replica dei cicli di produzione non sono disponibili perché è stato prodotto solo un numero limitato di lotti di sostanza attiva;
 - b) i lotti di sostanza attiva sono prodotti raramente; oppure
 - c) i lotti di sostanza attiva sono prodotti mediante un processo convalidato che è stato modificato.
4. Prima di portare a termine la convalida concomitante, i lotti si possono rilasciare e utilizzare nella fabbricazione di un medicinale veterinario sulla base di un monitoraggio e di prove approfonditi dei lotti di sostanza attiva.
5. In ulteriore deroga al paragrafo 1 la convalida retrospettiva può essere effettuata per processi consolidati che sono stati utilizzati senza modifiche significative della qualità della sostanza attiva dovute a cambiamenti nelle materie prime, nelle attrezzature, nei sistemi, nei locali o nel processo di produzione. Questo approccio di convalida può essere utilizzato se sono soddisfatte tutte le condizioni seguenti:
 - a) sono state individuate caratteristiche qualitative critiche e parametri critici di processo;
 - b) sono stati stabiliti controlli e criteri di accettazione in corso di fabbricazione adeguati;
 - c) non si sono verificati guasti significativi dei processi o dei prodotti attribuibili a errori diversi da errori dell'operatore o guasti delle attrezzature non correlati all'idoneità delle attrezzature;
 - d) sono stati stabiliti profili di impurezza per la sostanza attiva esistente.
6. I lotti selezionati per la convalida retrospettiva sono:
 - a) rappresentativi di tutti i lotti fabbricati durante il periodo di verifica, compresi i lotti che sono risultati non conformi alle specifiche;
 - b) in numero sufficiente per dimostrare l'uniformità del processo.
7. I campioni conservati possono essere utilizzati per le prove di convalida retrospettiva.

Articolo 55

Programma di convalida del processo

1. Il numero di cicli del processo necessari per ottenere la convalida dipende dalla complessità del processo, oppure dalla criticità della modifica del processo presa in considerazione.
2. Per la convalida prospettica e concomitante si utilizzano almeno tre lotti di produzione consecutivi che abbiano avuto esito positivo. Questo numero si aumenta nelle situazioni in cui si ritenga opportuno effettuare ulteriori cicli del processo per dimostrarne la coerenza (ad esempio nel caso di processi complessi di sostanze attive o processi di sostanze attive con tempi di completamento prolungati).
3. Al fine di valutare la coerenza del processo, per la convalida retrospettiva si esaminano i dati di un numero di lotti consecutivi che può variare da dieci a trenta.
4. In deroga al paragrafo 3 è possibile esaminare un numero inferiore di lotti per la convalida retrospettiva, se ciò è giustificato.
5. I parametri critici di processo sono controllati e monitorati durante gli studi di convalida del processo. È possibile escludere dalla convalida del processo i parametri di processo non correlati alla qualità, come le variabili controllate per ridurre al minimo il consumo di energia o l'uso delle attrezzature.
6. La convalida del processo conferma che il profilo di impurezza per ciascuna sostanza attiva rientra nei limiti specificati. Il profilo di impurezza è comparabile o migliore rispetto ai dati storici e, se del caso, comparabile o migliore rispetto al profilo determinato durante lo sviluppo del processo o per i lotti utilizzati negli studi clinici e tossicologici cardine.

Articolo 56

Verifica periodica dei sistemi convalidati

1. I sistemi e i processi convalidati sono sottoposti a verifica periodica.
2. Se non sono state apportate modifiche significative al sistema o al processo e se una verifica della qualità conferma che il sistema o il processo producono in modo uniforme materiale conforme alle specifiche, non è richiesta una nuova convalida.

Articolo 57

Convalida della pulizia

1. Le procedure di pulizia sono sottoposte a convalida. La convalida della pulizia riguarda le situazioni o le fasi del processo in cui la contaminazione o il trascinamento di materiali presentano il rischio più grave per la qualità della sostanza attiva.
2. La convalida delle procedure di pulizia riflette i modelli effettivi di utilizzo delle attrezzature. Se nella stessa attrezzatura si fabbricano vari intermedi o sostanze attive, e la pulizia dell'attrezzatura si effettua con lo stesso processo, per la convalida della pulizia si possono selezionare un intermedio o una sostanza attiva rappresentativi. Questa selezione si basa sugli elementi seguenti:
 - a) la solubilità dell'intermedio o della sostanza attiva,
 - b) la difficoltà della pulizia,
 - c) il calcolo dei limiti di residui in base alla potenza, alla tossicità e alla stabilità.
3. Il protocollo di convalida della pulizia descrive:
 - a) le attrezzature da pulire,
 - b) le procedure,
 - c) i materiali,
 - d) i livelli di pulizia accettabili,

- e) i parametri da monitorare e controllare,
- f) i metodi analitici da applicare,
- g) il tipo di campioni da ottenere e le relative modalità di prelievo ed etichettatura.

4. Per il campionamento si utilizzano il tampone, il risciacquo o metodi alternativi (ad esempio estrazione diretta), a seconda dei casi, per rilevare residui insolubili e solubili. I metodi di campionamento utilizzati consentono la misurazione quantitativa dei livelli di residui che rimangono sulle superfici dell'attrezzatura dopo la pulizia.

5. Si applicano metodi analitici convalidati sensibili per rilevare residui o contaminanti. Il limite di rilevazione per ciascun metodo analitico è abbastanza sensibile per rilevare il livello accettabile stabilito per il residuo o il contaminante. Si stabilisce il livello di recupero che il metodo consente di ottenere. I limiti di residui sono pratici, realizzabili, verificabili e basati sul residuo più nocivo. I limiti possono essere stabiliti sulla base dell'attività farmacologica, tossicologica o fisiologica minima nota della sostanza attiva o del suo componente più nocivo.

6. Le prove di pulizia o sanificazione delle attrezzature riguardano la contaminazione microbiologica ed endotossinica per i processi per i quali è necessario ridurre la conta microbiologica totale o le endotossine nella sostanza attiva, o per altri processi in cui tale contaminazione potrebbe destare preoccupazione (ad esempio sostanze attive non sterili utilizzate per fabbricare prodotti sterili).

7. Le procedure di pulizia sono monitorate a intervalli appropriati dopo la convalida per garantirne l'efficacia quando sono applicate durante la produzione di routine. Ove ciò sia fattibile la pulizia delle attrezzature può essere monitorata mediante prove analitiche ed esami visivi. L'ispezione visiva può consentire il rilevamento di contaminazione massiccia concentrata in aree limitate che altrimenti non sarebbe possibile rilevare mediante campionamento o analisi.

Articolo 58

Convalida dei metodi analitici

1. I metodi analitici sono convalidati tranne nel caso in cui il metodo utilizzato sia incluso nella Farmacopea pertinente o in un altro riferimento standard riconosciuto. L'idoneità di tutti i metodi di prova utilizzati è verificata in condizioni d'uso reali, e questa verifica è documentata.

2. La convalida dei metodi analitici si effettua conformemente ai requisiti stabiliti nel documento «Guideline on validation of analytical procedures: methodology»⁽⁶⁾. Il grado di convalida analitica riflette lo scopo dell'analisi e la fase del processo di produzione della sostanza attiva.

3. Si tengono registrazioni complete di ogni modifica di un metodo analitico convalidato. Tali registrazioni comprendono il motivo della modifica, nonché dati adeguati atti a verificare che la modifica produca risultati non meno accurati e affidabili del metodo stabilito.

CAPO XIII

CONTROLLO DELLE MODIFICHE

Articolo 59

Requisiti generali per il controllo delle modifiche

1. Si istituisce un sistema formale di controllo delle modifiche per valutare tutte le modifiche che possono incidere sulla produzione e sul controllo dell'intermedio o della sostanza attiva.

⁽⁶⁾ Agenzia europea per i medicinali, «Guideline on validation of analytical procedures: methodology» (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Le procedure scritte descrivono l'identificazione, la documentazione, la verifica adeguata e l'approvazione delle modifiche a materie prime, specifiche, metodi analitici, locali, sistemi di supporto, attrezzature (compresi hardware e software), fasi di lavorazione, materiali di etichettatura e di confezionamento.

3. Eventuali proposte di modifica relative alle buone pratiche di fabbricazione sono redatte, riesaminate e approvate dall'unità organizzativa competente, nonché riesaminate e approvate dall'unità qualità.

4. Si valuta il potenziale impatto delle modifiche proposte sulla qualità delle sostanze attive o dei relativi intermedi. Una procedura di classificazione può contribuire a determinare il livello di prove, convalida e documentazione necessario per giustificare le modifiche di un processo convalidato. Le modifiche sono classificate (ad esempio come minori o sostanziali) a seconda della loro natura e portata e degli effetti che possono avere sul processo.

5. Si effettua una valutazione scientifica per determinare quali ulteriori prove e studi di convalida siano idonei a giustificare una modifica di un processo convalidato.

6. Tutti i documenti interessati da modifiche sono riveduti e aggiornati in caso di attuazione delle modifiche approvate.

7. Dopo aver apportato una modifica, si effettua la valutazione dei primi lotti prodotti o sottoposti a prove nell'ambito della modifica.

8. Si valuta il potenziale effetto delle modifiche critiche sulle date per la ripetizione delle prove o sulle date di scadenza stabilite. Se necessario i campioni delle sostanze attive o dei relativi intermedi prodotti mediante il processo modificato sono inseriti in un programma di stabilità accelerato e aggiunti al programma di stabilità continua.

9. Ai fabbricanti del medicinale veterinario si notificano le modifiche apportate rispetto alle procedure consolidate di produzione e di controllo del processo, che possono incidere sulla qualità della sostanza attiva utilizzata nel medicinale veterinario.

CAPO XIV

RIGETTO E RIUTILIZZO DEI MATERIALI

Articolo 60

Rigetto

Si identificano e si sottopongono a quarantena le sostanze attive e i relativi intermedi che non soddisfano le specifiche stabilità. Si registra lo smaltimento finale dei materiali respinti.

Articolo 61

Riprocessamento

1. Un intermedio o una sostanza attiva, anche se non conformi alle norme o alle specifiche, possono essere reintrodotti nel processo di fabbricazione e riprocessamento ripetendo una fase di cristallizzazione o altre fasi di manipolazione chimica o fisica appropriate (ad esempio distillazione, filtrazione, cromatografia, macinazione) che fanno parte del processo di fabbricazione consolidato. Ogniqualvolta è utilizzato per la maggioranza dei lotti, tale riprocessamento è incluso nel processo di fabbricazione standard.

2. L'introduzione di materiale non reagito in un processo e la ripetizione di una reazione chimica sono considerate riprocessamento tranne nel caso in cui facciano parte del processo consolidato. Tale riprocessamento è preceduto da un'attenta valutazione per garantire che la qualità della sostanza attiva o dei relativi intermedi non subisca effetti negativi a causa della potenziale formazione di sottoprodotto e materiali risultanti da una reazione eccessiva.

Articolo 62

Rilavorazione

1. I lotti non conformi alle norme o alle specifiche stabilite non possono essere sottoposti a rilavorazione tranne nel caso in cui sia stata effettuata un'indagine sul motivo della non conformità.
2. I lotti che sono stati sottoposti a rilavorazione sono oggetto di adeguate valutazioni, prove, prove di stabilità se del caso, e di una documentazione atta a dimostrare che il prodotto sottoposto a rilavorazione sia di qualità equivalente a quello ottenuto dal processo originale.
3. La convalida concomitante può essere utilizzata come approccio di convalida per le procedure di rilavorazione. Nel caso in cui si sottoponga a rilavorazione un solo lotto, si può redigere una relazione e rilasciare il lotto quando sia stato dimostrato che esso è accettabile.
4. Le procedure consentono di confrontare il profilo di impurezza di ciascun lotto sottoposto a rilavorazione con i lotti fabbricati mediante il processo consolidato. Se i metodi analitici di routine non sono idonei a caratterizzare il lotto sottoposto a rilavorazione, si utilizzano metodi supplementari.

Articolo 63

Recupero di materiali e solventi

1. I reagenti, gli intermedi o la sostanza attiva possono essere recuperati (ad esempio dall'acqua madre o dai filtrati), a condizione che esistano procedure approvate per il recupero e che i materiali recuperati soddisfino le specifiche richieste.
2. I solventi possono essere recuperati e riutilizzati negli stessi processi o in processi diversi, a condizione che le procedure di recupero siano controllate e monitorate per garantire che i solventi soddisfino le norme stabilite prima del riutilizzo o della commistione con altri materiali approvati.
3. I solventi e i reagenti freschi e recuperati possono essere combinati a condizione che prove adeguate ne abbiano dimostrato l'idoneità all'uso previsto.
4. L'uso di solventi recuperati, di acque madri e di altri materiali recuperati è adeguatamente documentato.

Articolo 64

Restituzioni

1. Le sostanze attive o gli intermedi restituiti sono chiaramente etichettati come tali e sottoposti a quarantena.
2. Se le condizioni in cui le sostanze attive o gli intermedi restituiti sono stati conservati o spediti prima o durante la restituzione, oppure le condizioni dei loro contenitori, sollevano dubbi sulla loro qualità, le sostanze attive o gli intermedi restituiti sono riprocessati, rilavorati o distrutti, a seconda dei casi.
3. Le registrazioni delle sostanze attive o degli intermedi restituiti sono conservate conformemente alle disposizioni dell'articolo 21, paragrafo 4, del regolamento di esecuzione (UE) 2021/1280 della Commissione (7).

(7) Regolamento di esecuzione (UE) 2021/1280 della Commissione, del 2 agosto 2021, riguardante le misure in materia di buona pratica di distribuzione per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari conformemente al regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 279 del 3.8.2021, pag. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

CAPO XV

RECLAMI E RICHIAMI

Articolo 65

Procedure per i reclami e i richiami per i fabbricanti

1. Si istituisce un sistema per garantire che tutti i reclami relativi alla qualità, ricevuti oralmente o per iscritto, siano registrati e sottoposti a indagini approfondite e che siano attuate azioni adeguate, tra cui all'occorrenza il richiamo della sostanza attiva. Si elaborano procedure operative che descrivono le azioni da intraprendere al ricevimento di un reclamo relativo alla qualità.
2. Le registrazioni dei reclami comprendono gli elementi seguenti:
 - a) il nome o la ragione sociale nonché il domicilio o la sede sociale permanente del reclamante;
 - b) il nome, il titolo, se del caso, e le informazioni di contatto della persona che presenta il reclamo;
 - c) la natura del reclamo, compresi il nome e il numero di lotto della sostanza attiva;
 - d) la data di ricevimento del reclamo;
 - e) l'azione inizialmente intrapresa, comprese le date e l'identità della persona che l'ha intrapresa;
 - f) le eventuali azioni di follow-up intraprese;
 - g) la risposta fornita all'autore del reclamo, compresa la data della risposta;
 - h) la decisione finale sul lotto della sostanza attiva o dell'intermedio interessati.
3. Quando in un lotto si rileva o si sospetta un difetto di qualità, si prende in considerazione la necessità di controllare altri lotti, o se del caso altri prodotti, per determinare se anche questi presentino un difetto analogo. Si esaminano i lotti che possono contenere parti del lotto difettoso o componenti difettosi.
4. Nel corso di un'indagine la priorità è assicurare l'adozione di adeguate misure di riduzione al minimo del rischio. Tutte le decisioni e le misure adottate riflettono il livello di rischio e sono documentate. Si monitora l'efficacia delle misure correttive e preventive attuate.
5. Si stabiliscono procedure per il richiamo delle sostanze attive, che comprendono le modalità di avvio del richiamo, i soggetti da informare in caso di richiamo (comprese le autorità competenti) e le modalità di trattamento del materiale richiamato.

CAPO XVI

ATTIVITÀ ESTERNALIZZATE

Articolo 66

Requisiti per le attività esternalizzate

1. L'esternalizzazione delle operazioni relative alla fabbricazione o al controllo di sostanze attive si effettua mediante un contratto scritto che definisce chiaramente le responsabilità di ciascuna parte.
2. Il contratto prende in considerazione i seguenti aspetti supplementari:
 - a) il contraente rispetta la buona pratica di fabbricazione per le sostanze attive;
 - b) il contraente consente al committente di effettuare audit in relazione alle attività esternalizzate;

- c) tutte le registrazioni relative alle attività esternalizzate sono conservate nel sito in cui si svolge l'attività e sono facilmente accessibili;
- d) il contraente non subappalta alcun lavoro affidatogli oggetto del contratto senza l'autorizzazione scritta del committente;
- e) il contraente non apporta modifiche al processo, alle attrezzature, ai metodi di prova, alle specifiche o ad altri requisiti contrattuali senza l'autorizzazione scritta del committente.

3. Tutte le operazioni di fabbricazione o di controllo esternalizzate rispettano le buone pratiche di fabbricazione delle sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari. Si presta particolare attenzione alla prevenzione della contaminazione crociata e alla tracciabilità.

4. I contraenti sono sottoposti a audit dal committente per garantire la conformità alle buone pratiche di fabbricazione delle sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari, in relazione alle operazioni specifiche che si svolgono nei siti oggetto del contratto.

CAPO XVII

ENTITÀ COINVOLTE NEL RICONFEZIONAMENTO E NELLA RIETICHETTATURA

Articolo 67

Tracciabilità delle sostanze attive e degli intermedi

Le entità coinvolte nel riconfezionamento o nella rietichettatura delle sostanze attive e dei relativi intermedi assicurano la completa tracciabilità delle sostanze attive e degli intermedi conservando le registrazioni conformemente all'articolo 13, paragrafo 3, del regolamento di esecuzione (UE) 2021/1280 della Commissione sulla buona pratica di distribuzione per le sostanze attive utilizzate come materiale di partenza per i medicinali veterinari.

Articolo 68

Gestione della qualità

1. Il riconfezionamento, la rietichettatura e la detenzione delle sostanze attive e dei relativi intermedi si effettuano nell'ambito di adeguati controlli di buona fabbricazione, al fine di evitare confusioni e la perdita di identità o purezza nella sostanza attiva o nell'intermedio.

2. Il riconfezionamento si effettua in condizioni ambientali adeguate per evitare contaminazioni e contaminazioni crociate.

Articolo 69

Studi di stabilità

Ogniqualvolta la sostanza attiva o l'intermedio siano riconfezionati in un tipo di contenitore diverso da quello utilizzato originariamente dal fabbricante della sostanza attiva o dell'intermedio, si effettuano studi di stabilità per giustificare le date di scadenza o di ripetizione delle prove assegnate.

Articolo 70

Trasmissione di informazioni

Le entità coinvolte nel riconfezionamento o nella rietichettatura:

- a) trasmettono le informazioni pertinenti ai clienti e alle autorità competenti conformemente alle disposizioni dell'articolo 19 del regolamento di esecuzione (UE) 2021/1280 della Commissione sulla buona pratica di distribuzione per le sostanze attive utilizzate come materiali di partenza per i medicinali veterinari;
- b) assicurano il rispetto dell'articolo 47 per quanto riguarda i certificati di analisi.

CAPO XVIII

REQUISITI SPECIFICI PER LE SOSTANZE ATTIVE FABBRICATE MEDIANTE COLTURA DI CELLULE O FERMENTAZIONE**Articolo 71****Disposizioni generali**

1. Il presente capo si applica alle sostanze attive o ai relativi intermedi fabbricati mediante coltura di cellule o fermentazione con organismi naturali o ricombinanti.
2. Il presente capo si applica a partire dal momento in cui una fiala della banca cellulare è prelevata per essere utilizzata nella fabbricazione di una sostanza attiva o dei relativi intermedi.
3. Per le sostanze attive o gli intermedi fabbricati mediante coltura di cellule o fermentazione, potrebbero rendersi necessari il controllo della carica microbica (*bioburden*), della contaminazione virale e delle endotossine durante la fabbricazione, nonché il monitoraggio del processo nelle fasi appropriate in funzione della fonte, del metodo di preparazione e dell'uso previsto della sostanza attiva o del relativo intermedio.
4. Si utilizzano attrezzature e controlli ambientali adeguati per ridurre al minimo il rischio di contaminazione. I criteri di accettazione della qualità ambientale e la frequenza del monitoraggio dipendono dalla fase e dalle condizioni di produzione (sistemi a ciclo aperto, a ciclo chiuso o confinati).
5. I controlli di processo tengono conto:
 - a) della manutenzione della banca cellulare di lavoro, se del caso;
 - b) della corretta inoculazione ed espansione della coltura;
 - c) del controllo dei parametri operativi critici durante la fermentazione o la coltura di cellule;
 - d) del monitoraggio del processo di crescita cellulare, della vitalità (per la maggior parte dei processi di coltura di cellule) e della produttività, se del caso;
 - e) delle procedure di raccolta e purificazione che rimuovono cellule, detriti cellulari e componenti dei mezzi di coltura, proteggendo nel contempo le sostanze attive o i relativi intermedi dalla contaminazione (in particolare di natura microbiologica) e dalla perdita di qualità;
 - f) del monitoraggio dei livelli di carica microbica (*bioburden*), e se necessario dei livelli di endotossine, nelle fasi appropriate della produzione;
 - g) dei problemi di sicurezza virale descritti nella linea guida Q5A ⁽⁸⁾ del Consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH), se del caso.
6. Se del caso si dimostra la rimozione dei componenti dei mezzi di coltura, delle proteine delle cellule ospiti, di altre impurezze legate al processo, delle impurezze o dei contaminanti correlati al prodotto.

Articolo 72**Manutenzione della banca cellulare e conservazione delle registrazioni**

1. L'accesso alle banche cellulari è limitato al personale autorizzato.
2. Le banche cellulari sono mantenute in condizioni di conservazione tali da preservare la vitalità delle cellule ed evitare la contaminazione. Si tiene conto della linea guida internazionale ICH Q5A.
3. Si conservano le registrazioni relative all'uso delle fiale provenienti dalle banche cellulari e si mantengono le condizioni di conservazione.
4. Se del caso le banche cellulari sono sottoposte a monitoraggio periodico per determinarne l'idoneità all'uso.

⁽⁸⁾ «ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin».

Articolo 73

Coltura di cellule o fermentazione

1. Qualora sia necessaria l'aggiunta aseptica di substrati cellulari, mezzi, tamponi e gas, si utilizzano ove possibile sistemi a ciclo chiuso o confinati. Se l'inoculazione del recipiente iniziale o i successivi trasferimenti o aggiunte (mezzi, tamponi) sono effettuati in recipienti aperti, si introducono controlli e procedure per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.
2. Se la qualità della sostanza attiva può essere influenzata dalla contaminazione microbica, le manipolazioni mediante recipienti aperti sono effettuate in una cabina di biosicurezza o in un ambiente analogamente controllato.
3. Il personale indossa indumenti idonei e adotta precauzioni particolari per la manipolazione delle colture.
4. I parametri operativi critici (ad esempio temperatura, pH, tassi di agitazione, aggiunta di gas, pressione) sono monitorati per garantire la conformità al processo stabilito. Si monitorano anche la crescita cellulare, la vitalità (per la maggior parte dei processi di coltura di cellule) e se del caso la produttività. I parametri critici variano da un processo all'altro e, per la fermentazione classica, potrebbe non essere necessario monitorare alcuni parametri (ad esempio la vitalità cellulare).
5. Le attrezzature per la coltura di cellule sono pulite e sterilizzate dopo l'uso. A seconda dei casi le attrezzature di fermentazione sono pulite e sanificate o sterilizzate.
6. Se del caso i mezzi di coltura sono sterilizzati prima dell'uso per proteggere la qualità della sostanza attiva.
7. Si predispongono procedure adeguate per rilevare la contaminazione e determinare le azioni da intraprendere. Queste procedure comprendono istruzioni sulle modalità per determinare l'impatto della contaminazione sul prodotto, decontaminare l'attrezzatura e renderla nuovamente idonea all'uso nei lotti successivi. Se del caso si identificano gli organismi estranei osservati durante i processi di fermentazione, e se necessario si valuta l'effetto della loro presenza sulla qualità del prodotto. I risultati di tali valutazioni sono presi in considerazione nella destinazione del materiale prodotto.
8. Si conservano le registrazioni degli eventi di contaminazione.
9. L'uso di attrezzature condivise (multiprodotto) si basa su una valutazione del rischio, e se del caso può giustificare ulteriori prove dopo la pulizia tra una campagna di prodotto e l'altra per prevenire il rischio di contaminazione crociata.

Articolo 74

Raccolta, isolamento e purificazione

1. Le fasi di raccolta, per rimuovere cellule o componenti cellulari o per raccogliere componenti cellulari dopo un'interruzione, sono effettuate in attrezzature e aree progettate in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione.
2. Le procedure di raccolta e purificazione per rimuovere o inattivare l'organismo produttore, i detriti cellulari e i componenti dei mezzi di coltura (riducendo al minimo la degradazione, la contaminazione e la perdita di qualità) sono idonee a garantire che l'intermedio o la sostanza attiva siano recuperati con una qualità costante.
3. Tutte le attrezzature sono adeguatamente pulite e se del caso sanificate dopo l'uso. Se la qualità dell'intermedio o della sostanza attiva non è compromessa, si può ricorrere alla produzione di più lotti successivi senza pulizia.
4. Se si utilizzano sistemi a ciclo aperto, la purificazione è effettuata in condizioni ambientali adeguate a garantire la qualità del prodotto.
5. Controlli supplementari, come l'uso di resine cromatografiche dedicate o prove supplementari, possono essere opportuni se l'attrezzatura deve essere utilizzata per più di un prodotto. L'introduzione di tali metodi è soggetta a valutazione del rischio.

Articolo 75

Fasi di rimozione e inattivazione virale

1. Le fasi di rimozione e inattivazione virale si eseguono entro i rispettivi parametri convalidati.
2. Si adottano precauzioni adeguate per evitare una potenziale contaminazione virale dalle fasi di rimozione o inattivazione pre-virali a quelle post-virali. La lavorazione a ciclo aperto si effettua in aree separate dalle altre attività di lavorazione e provviste di unità di trattamento dell'aria separate.
3. Di norma non si utilizzano le stesse attrezzature per fasi di purificazione diverse. Nei casi in cui si utilizzino le stesse attrezzature, queste sono adeguatamente pulite e sanificate prima del riutilizzo.
4. Si adottano precauzioni adeguate per evitare il potenziale trascinamento del virus (ad esempio attraverso le attrezzature o l'ambiente) dalle fasi precedenti.

CAPO XIX

REQUISITI SPECIFICI PER LE SOSTANZE ATTIVE GASSOSE

Articolo 76

Sostanze attive gassose

1. La produzione di sostanze attive gassose mediante un processo continuo (ad esempio la separazione dell'aria) è costantemente monitorata per verificarne la qualità. I risultati di questo monitoraggio sono conservati in modo da consentire la valutazione delle tendenze.
2. I trasferimenti e le consegne di gas criogenico e liquefatto e il riempimento e l'etichettatura delle bombole e dei recipienti criogenici mobili sono conformi ai requisiti di cui all'allegato III, sezioni V.6.1 e V.6.2, del regolamento di esecuzione (UE) 2025/2091 relativo alla buona pratica di fabbricazione per i medicinali veterinari.

CAPO XX

DISPOSIZIONI FINALI

Articolo 77

Entrata in vigore e applicazione

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Esso si applica a decorrere dal 16 luglio 2026.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 17 ottobre 2025

Per la Commissione

La presidente

Ursula VON DER LEYEN

ALLEGATO

Punto di partenza per la fabbricazione di sostanze attive

Il punto in cui il materiale di partenza della sostanza attiva è normalmente introdotto nel processo di fabbricazione è indicato nella tabella seguente.

Tipo di fabbricazione	Fasi della fabbricazione di sostanze attive				
	Produzione del materiale di partenza della sostanza attiva	Introduzione del materiale di partenza della sostanza attiva nel processo	Produzione di intermedi	Isolamento e purificazione	Lavorazione fisica e confezionamento
Sostanza attiva di origine animale	Raccolta di organi, fluidi o tessuti	Taglio, miscelazione e/o lavorazione iniziale	Introduzione del materiale di partenza della sostanza attiva nel processo	Isolamento e purificazione	Lavorazione fisica e confezionamento
Sostanza attiva estratta da piante	Raccolta di piante	Taglio ed estrazione o estrazioni iniziali	Introduzione del materiale di partenza della sostanza attiva nel processo	Isolamento e purificazione	Lavorazione fisica e confezionamento
Estratti vegetali utilizzati come sostanza attiva	Raccolta di piante	Taglio ed estrazione o estrazioni iniziali		Ulteriore estrazione	Lavorazione fisica e confezionamento
Sostanza attiva costituita da sostanze vegetali triturate o in polvere	Raccolta di piante e/o coltivazione e raccolto	Taglio/triturazione			Lavorazione fisica e confezionamento
Biotecnologie: fermentazione/ coltura di cellule	Creazione di una banca cellulare primaria e di una banca cellulare di lavoro	Manutenzione di una banca cellulare di lavoro	Coltura di cellule e/o fermentazione	Isolamento e purificazione	Lavorazione fisica e confezionamento
Fermentazione «classica» per produrre una sostanza attiva	Creazione di una banca di cellule	Manutenzione di una banca di cellule	Introduzione delle cellule nella fermentazione	Isolamento e purificazione	Lavorazione fisica e confezionamento

Le fasi di fabbricazione delle sostanze attive cui si applica il presente regolamento sono contrassegnate in grigio.