



2025/2091

27.10.2025

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2025/2091 DE LA COMMISSION
du 17 octobre 2025
établissant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires conformément au
règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil
(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE ⁽¹⁾, et notamment son article 93, paragraphe 2,

considérant ce qui suit:

- (1) Conformément au règlement (UE) 2019/6, les titulaires d'une autorisation de fabrication (ci-après les «fabricants») sont tenus de se conformer aux bonnes pratiques de fabrication. Le respect des bonnes pratiques de fabrication est requis pour la fabrication de médicaments vétérinaires dans l'Union, y compris la fabrication de médicaments vétérinaires destinés à l'exportation, ainsi que pour les importations de médicaments vétérinaires dans l'Union.
- (2) La Commission doit adopter de bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires applicables dans l'Union. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires applicables dans l'Union doivent continuer à être alignées sur les normes internationales pertinentes.
- (3) La fabrication de certains types de médicaments vétérinaires mérite une attention particulière. Il convient de mettre en œuvre des exigences supplémentaires pour la fabrication de médicaments vétérinaires stériles et pour la fabrication aseptique. Un test de stérilité sur le produit final ne permet de détecter une contamination que dans une mesure limitée. En revanche, les données issues des contrôles en cours de fabrication et de la surveillance des paramètres de stérilisation pertinents peuvent fournir des informations plus précises et plus pertinentes pour étayer l'assurance de stérilité du produit. En conséquence, il n'est pas possible de se fonder uniquement sur des contrôles finaux pour démontrer la stérilité.
- (4) Des exigences supplémentaires doivent également être mises en œuvre dans la fabrication de médicaments vétérinaires biologiques et immunologiques, notamment des mesures de protection des travailleurs et de l'environnement, ainsi que des exigences spécifiques en matière de qualité et de traçabilité concernant l'utilisation de matières d'origine biologique. Lorsqu'il existe un processus continu depuis l'approvisionnement ou l'isolement de la substance active d'origine biologique jusqu'à la fabrication du produit fini (par exemple, les médicaments vétérinaires composés de cellules, les vaccins à base virale ou les phages), les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives ne s'appliquent pas; ce sont plutôt les exigences énoncées dans le présent règlement qui s'appliquent à l'ensemble du processus de fabrication. Toutefois, le présent règlement ne s'applique pas à la fabrication de médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents pathogènes ou d'antigènes issus d'un ou de plusieurs animaux appartenant à une unité épidémiologique et qui sont utilisés pour traiter le ou lesdits animaux appartenant à la même unité épidémiologique ou pour traiter un ou plusieurs animaux appartenant à une unité présentant un lien épidémiologique confirmé.
- (5) La fabrication des médicaments vétérinaires à base de plantes, des médicaments vétérinaires destinés à être incorporés dans des aliments médicamenteux pour animaux, des médicaments vétérinaires ectoparasitocides destinés à une application externe, des liquides, crèmes et pommades, des gaz médicaux et des médicaments vétérinaires pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse mérite une attention particulière. Il est donc nécessaire de prévoir certaines adaptations des exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication ou, le cas échéant, des exigences supplémentaires pour ces produits.

⁽¹⁾ JO L 4 du 7.1.2019, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) La fabrication de médicaments vétérinaires homéopathiques soumis à une procédure d'enregistrement conformément à l'article 86, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6 doit être conforme aux bonnes pratiques de fabrication. Les exigences énoncées dans le présent règlement doivent s'appliquer en tenant compte du fait que ces produits ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché. En conséquence, les références aux termes de l'autorisation de mise sur le marché doivent, pour ces produits, s'entendre comme renvoyant aux termes de l'enregistrement.
- (7) Conformément au règlement (UE) 2019/6, les certificats de bonnes pratiques de fabrication doivent être délivrés lorsque le respect des exigences énoncées dans le présent règlement est démontré. Afin d'éviter toute restriction au développement de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies, les fabricants ne devraient être autorisés à mettre en œuvre des méthodes autres que celles énoncées dans le présent règlement que s'ils sont en mesure de démontrer que cette autre méthode permet d'atteindre les mêmes objectifs et que la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire ainsi que sa conformité avec les termes de l'autorisation de mise sur le marché sont garanties.
- (8) Les bonnes pratiques de fabrication doivent s'appliquer tout au long du cycle de vie du médicament vétérinaire, y compris le transfert de technologie, et jusqu'à l'arrêt de la production.
- (9) Pour que le fabricant puisse se conformer aux bonnes pratiques de fabrication, la coopération entre le fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est nécessaire. Lorsque le fabricant et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sont des entités juridiques différentes, les obligations du fabricant et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché vis-à-vis l'un de l'autre doivent être précisées dans un accord technique conclu entre eux.
- (10) Les fabricants doivent veiller à ce que les produits soient adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, qu'ils respectent les exigences de l'autorisation de mise sur le marché et qu'ils ne créent pas de risques pour les animaux traités ou l'utilisateur en raison d'une qualité inadéquate. Pour atteindre cet objectif, les fabricants doivent mettre en œuvre un système qualité pharmaceutique complet.
- (11) Au moyen des revues qualité produit, les fabricants doivent vérifier l'homogénéité des processus existants ainsi que la pertinence des spécifications actuelles, détecter les tendances et déterminer les améliorations à apporter aux produits et aux processus. Le cas échéant, les résultats de ces examens doivent conduire à la mise en œuvre de mesures correctives ou préventives. Des auto-inspections doivent également être effectuées régulièrement pour vérifier l'efficacité du système qualité pharmaceutique.
- (12) Afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires, les fabricants doivent disposer d'un personnel compétent en nombre suffisant dont les responsabilités sont clairement définies. Une formation initiale et continue doit être dispensée au personnel en rapport avec les tâches qui lui sont assignées.
- (13) Afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires, les fabricants doivent disposer de locaux et d'équipements appropriés pour la fabrication et le contrôle des médicaments vétérinaires, ainsi que de locaux appropriés pour le stockage des matières et des produits. Ces locaux et équipements doivent être correctement entretenus. La qualification et la validation des locaux et des équipements, y compris les utilités et les systèmes utilisés lors de la fabrication des médicaments vétérinaires, constituent une exigence fondamentale des bonnes pratiques de fabrication.
- (14) Afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires, les fabricants doivent veiller à ce que des normes d'hygiène appropriées soient maintenues en permanence au cours du processus de fabrication.
- (15) Un système de documentation complet doit être considéré comme un élément essentiel du système qualité pharmaceutique. Le système de documentation doit garantir l'établissement d'instructions et de spécifications appropriées, y compris les contrôles et les procédures de surveillance pertinents, afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires et le respect des termes de l'autorisation de mise sur le marché. En outre, le système de documentation doit garantir que toutes les activités qui, directement ou indirectement, peuvent avoir une incidence sur la qualité des médicaments vétérinaires sont dûment enregistrées et que l'intégrité des données est maintenue tout au long de la période de conservation concernée.
- (16) Dans le cadre de la validation des processus, les fabricants doivent veiller à ce que les aspects critiques du processus de fabrication soient dûment contrôlés et à ce qu'une production cohérente soit assurée conformément aux exigences de qualité énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché.

- (17) Il convient de définir des exigences concernant la manipulation des matières et des produits, la qualification des fournisseurs, la prévention des contaminations croisées et les opérations de conditionnement.
- (18) Il convient de mettre en œuvre des procédures de contrôle de la qualité afin de garantir que les matières ne sont pas libérées en vue de leur utilisation et que les produits ne sont pas libérés en vue de leur distribution tant que leur qualité n'a pas été vérifiée. À ce titre, le contrôle de la qualité devrait englober les échantillonnages, les spécifications et les tests, ainsi que les mesures organisationnelles, la documentation et les procédures de libération.
- (19) Un échantillonnage correct est essentiel pour garantir la qualité des médicaments vétérinaires. Les échantillons de référence et les échantillons de rétention doivent être conservés comme trace du lot du produit fini ou des lots de matières utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire et à des fins d'évaluation en cas d'enquêtes sur la qualité.
- (20) Afin de garantir la qualité des médicaments vétérinaires et le respect des termes de l'autorisation de mise sur le marché, les fabricants doivent effectuer des contrôles à libération des lots et des contrôles en cours de fabrication. Un programme de suivi de la stabilité doit également être mis en œuvre.
- (21) Les contrôles en temps réel et les contrôles de libération paramétrique sont acceptables sous certaines conditions.
- (22) Il convient de préciser le processus de certification et de libération des lots par la personne qualifiée. Dans le cas des médicaments vétérinaires fabriqués en dehors de l'Union, le processus de certification devrait être considéré comme la dernière étape du processus de fabrication qui précède la mise sur le marché effective.
- (23) Afin de garantir que l'utilisation de systèmes informatisés n'augmente pas les risques pour la qualité des médicaments vétérinaires, il convient de fixer certaines exigences pour l'utilisation de ces systèmes.
- (24) Afin de garantir que l'externalisation des activités liées à la fabrication et au contrôle des médicaments vétérinaires n'augmente pas les risques pour la qualité du produit, il convient de fixer certaines exigences. En particulier, l'externalisation doit faire l'objet d'un contrat écrit et les responsabilités de chaque partie doivent être clairement définies.
- (25) Afin de veiller à ce que les problèmes qualité soient rapidement détectés et résolus, un système permettant d'enregistrer et d'examiner les défauts de qualité présumés et les réclamations relatives à la qualité doit être mis en place par les fabricants. En outre, des procédures doivent être mises en place pour gérer les rappels.
- (26) Il convient d'établir des exigences spécifiques pour l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication de médicaments vétérinaires.
- (27) Bien que les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication énoncées dans le présent règlement restent alignées sur les exigences applicables en vertu de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽²⁾, il convient de laisser aux autorités compétentes et aux parties prenantes concernées le temps de prendre connaissance des dispositions du présent règlement. En conséquence, il y a lieu de reporter son application.
- (28) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments vétérinaires,

⁽²⁾ Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (JO L 311 du 28.11.2001, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

Objet et champ d'application

1. Le présent règlement établit les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.
2. La fabrication de médicaments vétérinaires stériles et la fabrication aseptique sont conformes aux exigences supplémentaires énoncées à l'annexe I.
3. La fabrication de médicaments vétérinaires biologiques et immunologiques est conforme aux exigences supplémentaires énoncées à l'annexe II. Toutefois, le présent règlement ne s'applique pas aux médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents pathogènes ou d'antigènes issus d'un ou de plusieurs animaux appartenant à une unité épidémiologique et qui sont utilisés pour traiter le ou lesdits animaux appartenant à la même unité épidémiologique ou pour traiter un ou plusieurs animaux appartenant à une unité présentant un lien épidémiologique confirmé.
4. Des exigences supplémentaires et des adaptations spécifiques aux exigences énoncées dans le présent règlement sont énoncées à l'annexe III pour les médicaments vétérinaires suivants:
 - a) les médicaments vétérinaires à base de plantes;
 - b) les médicaments vétérinaires destinés à être incorporés dans des aliments médicamenteux pour animaux;
 - c) les médicaments vétérinaires ectoparasitocides destinés à une application externe;
 - d) les liquides, les crèmes et les pommades;
 - e) les gaz médicaux;
 - f) les médicaments pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse.
5. Bien que le respect des exigences énoncées dans le présent règlement démontre le respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires, d'autres méthodes que les exigences prévues par le présent règlement peuvent être mises en œuvre lorsqu'il est dûment justifié que cette autre méthode permet d'atteindre les mêmes objectifs et que la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire concerné ainsi que le respect des termes de l'autorisation de mise sur le marché sont garantis.

Article 2

Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- 1) «système qualité pharmaceutique», la somme totale des mesures mises en œuvre dans le cadre du processus de fabrication afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés;
- 2) «gestion du risque qualité», un processus systématique, appliqué à la fois proactivement et rétroactivement, d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques pour la qualité du médicament vétérinaire tout au long du cycle de vie du produit;
- 3) «site de fabrication», un site exerçant l'une des activités pour lesquelles une autorisation de fabrication est requise conformément à l'article 88, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6;

- 4) «lot», une quantité définie de matière ou de produit qui subit le ou les mêmes procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène. Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament vétérinaire est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale de matières et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production en continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé. En cas de fabrication en continu, un lot correspond à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité attendue;
- 5) «produit vrac», tout produit qui a subi toutes les étapes de fabrication jusqu'au conditionnement final, celui-ci n'étant pas compris;
- 6) «produit intermédiaire», une matière partiellement transformée qui doit subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit vrac;
- 7) «produit fini», un médicament vétérinaire qui a subi toutes les étapes de la production, y compris le conditionnement dans son récipient final;
- 8) «conditionnement», toutes les opérations, y compris le remplissage (à l'exception du remplissage stérile) et l'étiquetage, qu'un produit vrac doit subir pour devenir un produit fini;
- 9) «article de conditionnement», tout matériau utilisé dans le conditionnement d'un médicament vétérinaire, à l'exclusion de tout emballage extérieur utilisé pour le transport ou l'expédition. Un article de conditionnement peut se rapporter au conditionnement primaire ou au conditionnement secondaire;
- 10) «contrôles en cours de fabrication», les contrôles effectués au cours de la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le procédé afin de veiller à ce que le produit soit conforme aux spécifications requises. La surveillance de l'environnement et les contrôles des équipements font partie des contrôles en cours de fabrication;
- 11) «qualification», le processus visant à démontrer que les entités, les locaux, les équipements, les utilités, les systèmes ou les matériaux sont adaptés à la tâche prévue et peuvent produire les résultats escomptés;
- 12) «validation», le processus consistant à démontrer qu'une méthode ou un procédé est adapté à l'usage prévu;
- 13) «échantillon de référence», un échantillon d'un lot de matières utilisées dans la fabrication d'un médicament vétérinaire ou un échantillon d'un produit fini qui est stocké en vue d'être analysé si nécessaire pendant la durée de conservation du lot concerné;
- 14) «échantillon modèle», un échantillon d'une unité entièrement conditionnée provenant d'un lot de produit fini qui est conservé dans un but d'identification;
- 15) «retraitement», le traitement de tout ou partie d'un lot de produit d'une qualité inacceptable à un stade déterminé de la production, de sorte que sa qualité puisse être rendue acceptable par une ou plusieurs opérations supplémentaires;
- 16) «zone», un espace. Un ensemble spécifique de pièces à l'intérieur d'un bâtiment associé à la fabrication d'un ou de plusieurs produits disposant d'une centrale de conditionnement d'air commune est considéré comme un espace unique;
- 17) «zone propre», une zone conçue, entretenue et contrôlée pour prévenir les contaminations particulière et microbiologique;
- 18) «zone confinée», une zone conçue (y compris le traitement et la filtration de l'air), entretenue et contrôlée de manière à prévenir la contamination de l'environnement extérieur par des agents biologiques ou d'autres agents;
- 19) «zone séparée», une zone située sur un site de fabrication qui dispose d'un espace de stockage séparé, d'une chaîne de production séparée avec un système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC) séparé, d'équipements spécialisés réservés exclusivement à la production d'un type de produit présentant un profil de risque spécifique et qui est soumise à des restrictions en matière de déplacement du personnel et des équipements;

- 20) «sas», un espace clos muni de portes verrouillées, conçues pour maintenir le contrôle de la pression atmosphérique entre les pièces adjacentes (généralement soumises à des normes différentes en matière de propreté de l'air). Le sas a pour but d'empêcher la pénétration de particules et la contamination par des micro-organismes provenant d'une zone moins contrôlée. Une trappe de transferts désigne la même chose qu'un «sas», mais est généralement de plus petite taille;
- 21) «système clos», un système conçu et utilisé de manière à éviter l'exposition du produit ou de la matière à l'environnement ambiant. Des matières peuvent être introduites dans un système clos, mais l'ajout doit se faire de manière à éviter l'exposition du produit à l'environnement ambiant (par exemple au moyen de connecteurs stériles ou de systèmes de fusion). Un système clos peut devoir être ouvert (par exemple, pour installer un filtre ou effectuer un raccordement), mais il est remis à l'état clos par une étape de désinfection ou de stérilisation avant d'être utilisé dans le processus;
- 22) «contamination croisée», la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit;
- 23) «isolateur», une enceinte pouvant faire l'objet d'une biodécontamination interne reproductible, dont la zone de travail interne répond à des conditions de classe A et qui garantit une isolation constante et non compromise de son intérieur par rapport à l'environnement extérieur (par exemple, l'air ambiant de la salle blanche et le personnel). Il existe deux grands types d'isolateurs:
- a) les systèmes d'isolateurs clos, qui excluent toute contamination externe de l'intérieur de l'isolateur en effectuant le transfert de matière via une connexion aseptique à un équipement auxiliaire, plutôt que d'utiliser des ouvertures vers l'environnement extérieur. Les systèmes clos restent scellés tout au long des opérations;
 - b) les systèmes d'isolateurs ouverts, conçus pour permettre l'entrée ou la sortie continue ou semi-continue des matières pendant les opérations à travers une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues (par exemple, par surpression continue) afin d'exclure l'entrée d'un contaminant externe dans l'isolateur;
- 24) «fabrication en campagne», la fabrication séquentielle d'une série de lots du même produit au cours d'une période donnée, suivie du strict respect de mesures de contrôle préétablies avant le changement vers un autre produit. Il est possible d'utiliser les mêmes équipements pour des produits distincts dans la fabrication en campagne, à condition que des mesures de contrôle appropriées soient appliquées;
- 25) «traitement/fabrication aseptique», des activités de traitement ou de fabrication effectuées dans des conditions qui empêchent toute contamination;
- 26) «quarantaine», l'isolement — physique ou par d'autres moyens efficaces — des matières, des produits intermédiaires, vrac ou finis, dans l'attente d'une décision quant à leur libération ou à leur refus;
- 27) «réconciliation», une comparaison, en tenant dûment compte des variations normales, entre les quantités de produit ou de matières théoriquement et réellement produites ou utilisées;
- 28) «échantillonnage par les extrêmes», une méthode consistant à ne tester ou valider que les extrêmes de certains facteurs prédéterminés. La conception suppose que la validation de tout niveau intermédiaire est couverte par les tests ou la validation des extrêmes;
- 29) «échantillonnage matriciel», une méthode dans laquelle un sous-ensemble du nombre total d'échantillons possibles pour toutes les combinaisons de facteurs est testé à un moment donné, et un autre sous-ensemble d'échantillons est testé pour toutes les combinaisons de facteurs à un autre moment. Les résultats de chaque sous-ensemble d'échantillons sont supposés être représentatifs de tous les échantillons à un moment donné;
- 30) «signé», l'enregistrement de la personne qui a réalisé une action ou une revue particulière. Cet enregistrement peut consister en une signature complète manuscrite, des initiales, un cachet personnel ou une signature électronique avancée au sens de l'article 3, point 11), du règlement (UE) n° 910/2014 du Parlement européen et du Conseil ^(*).

^(*) Règlement (UE) n° 910/2014 du Parlement européen et du Conseil du 23 juillet 2014 sur l'identification électronique et les services de confiance pour les transactions électroniques au sein du marché intérieur et abrogeant la directive 1999/93/CE (JO L 257 du 28.8.2014, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Article 3***Rôle du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne les bonnes pratiques de fabrication**

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que les spécifications et instructions transmises au fabricant soient conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. Les modifications des spécifications ou instructions requises pour se conformer à une modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché sont immédiatement notifiées au fabricant.
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché communique rapidement au fabricant toute information pertinente pour le procédé de fabrication, ainsi que toute information pertinente susceptible d'avoir une incidence sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire. À son tour, le fabricant informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de toute information recueillie dans le cadre des activités de fabrication et qui est pertinente pour la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire.
3. Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est une entité différente du fabricant, il évalue les résultats de l'examen de revue qualité produit visée à l'article 6 et évalue s'il y a lieu de mettre en œuvre une quelconque mesure appropriée.
4. Les obligations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du fabricant sont définies par écrit.

CHAPITRE II

SYSTÈME QUALITÉ PHARMACEUTIQUE*Article 4***Mise en œuvre d'un système qualité pharmaceutique**

1. Les fabricants disposent d'un système complet de qualité pharmaceutique conçu pour garantir la qualité des médicaments vétérinaires.
2. Le respect des bonnes pratiques de fabrication et des termes de l'autorisation de mise sur le marché est un élément essentiel du système qualité pharmaceutique.

*Article 5***Exigences du système qualité pharmaceutique**

1. La conception du système qualité pharmaceutique repose sur les principes de gestion des risques suivants:
 - a) l'évaluation des risques pour la qualité repose sur les connaissances scientifiques et l'expérience acquise sur les procédés pour, au final, garantir la protection de l'utilisateur et la sécurité des animaux traités;
 - b) le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque.
2. Bien que certains aspects puissent concerner l'ensemble de l'entreprise, le système qualité pharmaceutique est développé et mis en œuvre au niveau du site.
3. La taille de l'entreprise et la complexité des activités concernées sont prises en considération lors de l'élaboration d'un système qualité pharmaceutique ou de la modification d'un système existant. L'encadrement supérieur a la responsabilité ultime de veiller à l'efficacité du système qualité pharmaceutique et, à cette fin, veille à ce que des ressources appropriées soient allouées.
4. Le système qualité pharmaceutique est dûment documenté et son efficacité est contrôlée.

5. Le système qualité pharmaceutique garantit:
- a) qu'il existe un nombre suffisant de membres du personnel possédant les qualifications et la formation nécessaires et une répartition claire des responsabilités, y compris des responsabilités managériales;
 - b) que les locaux et équipements sont adaptés à l'usage prévu et sont entretenus de manière appropriée;
 - c) qu'il existe un système de documentation adéquat garantissant que des spécifications appropriées sont établies pour les matières utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire, du produit intermédiaire, du produit vrac et du produit fini, que les procédures de production et de contrôle de la qualité sont clairement définies et que des enregistrements appropriés sont conservés;
 - d) que des dispositions sont mises en place pour la sélection et le suivi des fournisseurs;
 - e) que le procédé de fabrication est systématiquement réexaminé afin de faire en sorte qu'il soit capable de fournir de manière constante un produit de la qualité requise, conformément aux spécifications applicables et aux termes de l'autorisation de mise sur le marché;
 - f) que des contrôles appropriés sont effectués sur les produits intermédiaires, de même que tout autre contrôle et validation en cours de fabrication;
 - g) que les médicaments vétérinaires ne sont pas vendus ou fournis avant qu'une personne qualifiée ait certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication;
 - h) que les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération dans le cadre de la libération des lots et de l'investigation des déviations;
 - i) que les défauts de qualité, les écarts et autres problèmes ou événements inhabituels susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité du médicament vétérinaire sont détectés dès que possible, les causes recherchées et que des mesures correctives et/ou préventives appropriées sont prises. L'efficacité de ces mesures fait l'objet d'un suivi et d'une évaluation;
 - j) que des dispositions sont mises en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et de leur approbation avant leur mise en œuvre, en tenant compte des exigences réglementaires applicables, ainsi que pour l'évaluation des changements mis en œuvre (maîtrise des changements);
 - k) que des processus sont mis en œuvre pour garantir une gestion adéquate des activités externalisées;
 - l) que les connaissances relatives au produit et à sa fabrication sont dûment gérées tout au long du cycle de vie du médicament vétérinaire et, en particulier, dans le contexte du transfert d'activités et de la mise en œuvre des changements apportés au procédés de fabrication ou aux procédures de contrôle;
 - m) qu'il existe un processus d'auto-inspection et/ou d'audit de qualité qui évalue régulièrement l'efficacité du système qualité pharmaceutique.

Article 6

Revues qualité des produits

1. Des revues qualité des produits sont réalisées et documentées chaque année pour chaque médicament vétérinaire, en tenant compte des examens précédents, et comprennent au moins un examen des éléments suivants:
- a) les matières utilisées dans le procédé de fabrication, en particulier celles provenant de nouvelles sources;
 - b) la traçabilité de la chaîne d'approvisionnement des substances actives;
 - c) les contrôles critiques en cours de fabrication et les résultats sur le produit fini;
 - d) tous les lots qui n'ont pas répondu aux spécifications établies et les investigations effectuées à leur sujet;
 - e) les déviations ou cas de non-conformité importants, les investigations effectuées à leur sujet et l'efficacité des mesures correctives et préventives qui en résultent;
 - f) les changements apportés au procédé de fabrication ou aux méthodes d'analyse;
 - g) les modifications des termes de l'autorisation de mise sur le marché ayant une incidence sur la qualité qui ont été soumises, accordées ou refusées, ainsi qu'un réexamen des obligations postérieures à la mise sur le marché ayant une incidence sur la qualité, y compris celles applicables aux médicaments vétérinaires destinés uniquement à l'exportation;

- h) les résultats du programme de suivi de la stabilité et toute tendance négative;
 - i) les retours, les réclamations et les rappels relatifs à la qualité, ainsi que les investigations effectuées à ce moment-là;
 - j) l'adéquation de toute autre mesure corrective antérieure concernant un produit, un procédé ou un équipement;
 - k) l'état de qualification des équipements nécessaires et des utilités tels que le système HVAC, l'eau ou les gaz comprimés;
 - l) toute disposition contractuelle relative aux activités externalisées pour garantir qu'elles sont à jour.
2. Des procédures sont établies pour la réalisation et l'évaluation des revues qualité produit et leur efficacité est vérifiée lors des auto-inspections visées à l'article 7. Les revues qualité produit peuvent être regroupées par type de produit (par exemple, formes pharmaceutiques solides, formes pharmaceutiques liquides, produits stériles), lorsque cela est scientifiquement justifié.
3. Les résultats des revues qualité produit sont évalués et il convient de déterminer si des mesures correctives et/ou préventives ou une éventuelle revalidation sont nécessaires. Le cas échéant, les possibilités pour améliorer la qualité sont prises en considération.

Article 7

Auto-inspection

1. Des auto-inspections sont effectuées pour contrôler la mise en œuvre des dispositions relatives au personnel, aux locaux, aux équipements, à la documentation, à la production, au contrôle de la qualité, à la libération des lots et aux modalités de traitement des réclamations et des rappels relatifs à la qualité, dans le but de vérifier que les médicaments vétérinaires répondent aux normes de qualité requises et sont conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication.
2. Les auto-inspections sont effectuées à des intervalles prédéfinis par des personnes ne participant pas aux activités auditées.
3. Les auto-inspections font l'objet d'enregistrements. Les rapports établis contiennent les observations formulées et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Les mesures prises par la suite sont également consignées.

Article 8

Revue de direction

Il est procédé à un examen périodique du fonctionnement du système qualité pharmaceutique, avec la participation de l'encadrement supérieur, afin de déterminer les possibilités d'amélioration des médicaments vétérinaires, du procédé de fabrication et du système lui-même.

CHAPITRE III

PERSONNEL

Article 9

Exigences générales applicables au personnel

1. Chaque site de fabrication dispose d'un nombre suffisant de membres du personnel, possédant les qualifications et l'expérience pratique nécessaires compte tenu des opérations prévues. Les responsabilités individuelles du personnel sont clairement définies.
2. Les membres du personnel cadre, y compris les personnes qualifiées visées à l'article 97 du règlement (UE) 2019/6, le chef de production, le responsable du contrôle de la qualité et, le cas échéant, le responsable de l'assurance qualité ou le responsable de l'unité chargée de l'assurance de la qualité sont nommés par l'encadrement supérieur. Ils disposent de ressources suffisantes pour s'acquitter de leur mission.

3. Les obligations des membres du personnel cadre sont clairement définies dans leurs descriptions de tâches. Les relations hiérarchiques de ces personnes sont définies dans un organigramme. Il n'y a pas de lacunes ou de chevauchements inexpliqués. Le chef de production assume la responsabilité des activités décrites au chapitre VI, ainsi que de la formation du personnel et de la qualification et de l'entretien des équipements et des locaux utilisés pour la production. Le responsable du contrôle de la qualité est chargé des opérations de contrôle de la qualité prévues au chapitre VII et de la formation du personnel.

4. Le chef de production et le responsable du contrôle de la qualité sont indépendants l'un de l'autre. Dans les grandes organisations, il peut être nécessaire de déléguer certaines de leurs tâches. Toutefois, cette délégation de tâches n'entraîne pas une délégation de responsabilité. En outre, en fonction de la taille et de la structure organisationnelle de l'entreprise, un responsable de l'assurance qualité ou un responsable de l'unité chargée de l'assurance de la qualité distinct peut être nommé. Dans ce cas, les responsabilités du chef de production et du responsable du contrôle de la qualité peuvent être partagées avec le responsable de l'assurance qualité ou le responsable de l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

5. Les consultants ont un niveau d'études, de formation et d'expérience adéquat pour pouvoir donner des conseils sur le sujet pour lequel ils sont engagés. Des informations relatives aux qualifications et au type de services fournis par les consultants sont conservées.

Article 10

Formation

1. Tous les membres du personnel reçoivent une formation initiale et continue en rapport avec les tâches qui leur sont assignées. Une formation sur le système qualité pharmaceutique et les bonnes pratiques de fabrication est dispensée aux membres du personnel dont les activités les amènent à intervenir dans les zones de production et de stockage ou dans les laboratoires de contrôle, ainsi qu'aux autres membres du personnel dont les activités peuvent avoir une incidence sur la qualité du produit. Les membres du personnel travaillant dans des zones présentant un risque de contamination, telles que des zones propres ou des zones où des matières hautement actives, toxiques, infectieuses ou sensibles sont manipulées, reçoivent une formation spécifique. La formation comprend également les programmes d'hygiène visés à l'article 11.

2. L'efficacité pratique de la formation fait l'objet d'une évaluation périodique. Des informations relatives aux formations sont conservées.

Article 11

Hygiène

1. Des programmes d'hygiène détaillés, adaptés aux différents besoins au sein du site de fabrication, sont établis. Ils comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Une attention particulière est accordée aux mesures d'hygiène nécessaires à la fabrication de préparations stériles et biologiques. Les procédures d'hygiène sont strictement suivies par toute personne entrant dans les zones de production et de contrôle.

2. Le personnel se voit proposer un examen médical lors du recrutement et un suivi médical ultérieur proportionné aux risques découlant des caractéristiques spécifiques du produit fabriqué et des tâches du personnel. Le personnel est encouragé à déclarer au fabricant les problèmes de santé qui peuvent avoir une incidence sur la qualité des produits.

3. Dans la mesure du possible, aucune personne atteinte d'une maladie infectieuse ou ayant des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps n'intervient dans la fabrication de médicaments vétérinaires.

4. Toute personne entrant dans les zones de fabrication porte des vêtements de protection adaptés aux opérations à effectuer, qui sont changés lorsque cela est nécessaire. Les vêtements et leur qualité sont adaptés au procédé et à la classe de la zone de travail. Ils sont portés de manière à protéger l'opérateur et le produit contre le risque de contamination.

5. Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés est évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

6. Il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ou de stocker des aliments, des boissons, des articles pour fumeur ou des médicaments à usage personnel dans les zones de production et de stockage. Toute pratique non hygiénique dans la zone de fabrication ou dans toute autre zone où le produit pourrait être altéré est également interdite.

7. Les visiteurs ou le personnel non formés ne sont généralement pas admis dans les zones de production ou de contrôle de la qualité. Si cela est inévitable, les visiteurs ou le personnel non formé reçoivent des instructions à l'avance, notamment en ce qui concerne l'hygiène personnelle et les vêtements de protection prescrits, et ils sont étroitement surveillés.

CHAPITRE IV

LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS

Article 12

Exigences générales applicables aux locaux

1. Les locaux utilisés pour la fabrication ou l'importation de médicaments vétérinaires sont adaptés aux opérations prévues. En particulier, les locaux sont conçus ou adaptés, équipés, utilisés, nettoyés et entretenus de manière à réduire à un niveau minimum les possibilités de contamination extérieure, de contamination croisée, les risques d'erreurs et tout effet nocif sur la qualité des produits.

2. Les locaux sont conçus et équipés de manière à garantir une protection maximale contre l'entrée d'insectes ou d'autres animaux. Des mesures visant à empêcher l'entrée de personnes non autorisées sont mises en œuvre.

3. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne sont pas utilisées comme lieu de passage par le personnel qui ne travaille pas dans ces zones.

Article 13

Zones de production

1. Toute contamination croisée est évitée grâce à une conception et à une gestion appropriées des locaux. Les mesures de prévention de la contamination croisée sont proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité sont utilisés pour évaluer et contrôler les risques.

2. En fonction du niveau de risque et sur la base des résultats d'une évaluation de la gestion du risque qualité, il peut être nécessaire de réserver des locaux et des équipements destinés aux opérations de fabrication ou de conditionnement à un produit ou à une classe de produits en particulier. Des locaux réservés sont nécessaires lorsqu'un risque ne peut être valablement maîtrisé par des mesures opérationnelles ou techniques.

3. L'agencement des locaux permet d'effectuer la production dans des zones reliées entre elles dans un ordre logique correspondant à la séquence des opérations et au niveau de propreté requis.

4. L'aménagement de l'espace de travail et de l'espace de stockage en cours de fabrication permet de réduire à un niveau minimum le risque de confusion entre différents produits ou leurs composants, d'éviter toute contamination croisée et de réduire à un niveau minimum le risque d'omission ou d'exécution incorrecte de l'une des étapes de fabrication ou de contrôle.

5. Lorsque les matières utilisées pour la production d'un médicament vétérinaire, d'un produit intermédiaire ou d'un produit vrac sont exposées à l'environnement, les surfaces intérieures de la zone (murs, sols et plafonds) sont lisses, exemptes de fissures et de joints ouverts, ne contiennent pas de particules et permettent un nettoyage facile et efficace et, si nécessaire, une désinfection.

6. Les tuyauteries, les luminaires, les points de ventilation et autres équipements sont conçus et implantés de manière à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, à des fins d'entretien, ils sont accessibles depuis l'extérieur des zones de fabrication.
7. Les canalisations d'évacuation sont d'une taille suffisante et sont équipées de siphons anti-retour. Les canalisations ouvertes sont évitées dans la mesure du possible et, lorsqu'elles se justifient, elles sont peu profondes pour faciliter le nettoyage et la désinfection.
8. Les zones de production sont convenablement ventilées par des installations de traitement d'air (température et, le cas échéant, humidité et filtration) adaptées aux produits manipulés, aux opérations effectuées en leur sein et à l'environnement extérieur.
9. En cas de production de poussière, par exemple lors des opérations d'échantillonnage, de pesage, de mélange et de traitement, ou lors du conditionnement des produits secs, des mesures spécifiques sont mises en œuvre pour éviter toute contamination croisée et faciliter le nettoyage.

Article 14

Zones de contrôle de la qualité

1. Les zones de contrôle de la qualité sont généralement séparées des zones de production. Les laboratoires de contrôle des produits biologiques, microbiologiques et radio-isotopes sont également séparés les uns des autres. Toutefois, des contrôles en cours de fabrication peuvent être effectués dans la zone de production à condition qu'ils ne présentent aucun risque pour les produits.
2. Les zones de contrôle de la qualité sont conçues en fonction des opérations à effectuer dans ces zones. Un espace suffisant est prévu pour éviter les mélanges et les contaminations croisées pendant les analyses. Un espace de stockage adéquat est également prévu pour les échantillons et les dossiers. Des pièces séparées peuvent également être nécessaires pour protéger les instruments sensibles contre les vibrations, les interférences électriques, l'humidité ou tout autre état susceptible d'avoir une incidence négative sur leurs performances.
3. Des précautions particulières sont prises dans les zones de contrôle de la qualité où des substances dangereuses sont manipulées, telles que des échantillons biologiques.

Article 15

Zones de stockage

1. Les zones de stockage sont d'une capacité suffisante pour permettre le stockage ordonné des différentes catégories de matières et de produits, y compris les produits en quarantaine, et les produits libérés, refusés, retournés ou rappelés.
2. Les aires de réception et d'expédition protègent les matières et les produits contre les intempéries. Les zones de réception sont conçues et équipées de manière à permettre, le cas échéant, le nettoyage des contenants avant leur stockage.
3. Les matières ou produits qui présentent un risque spécifique sont stockés dans des zones sûres et sécurisées.
4. Lorsque le statut de quarantaine est garanti par le stockage dans des zones distinctes, ces zones sont clairement marquées et leur accès est limité au personnel autorisé. Tout système remplaçant une quarantaine physique garantit un niveau de sécurité équivalent.
5. Des zones séparées sont prévues pour le stockage des matières ou produits refusés, rappelés ou retournés. Lorsque l'échantillonnage est effectué dans la zone de stockage, il est réalisé de manière à éviter toute contamination ou contamination croisée.

Article 16

Zones annexes

1. Les salles de repos et les cafétérias sont séparées des zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité. Les toilettes ne communiquent pas directement avec les zones de production, de stockage ou de contrôle de la qualité.

2. Les ateliers de maintenance sont, dans la mesure du possible, séparés des zones de production. Chaque fois que des pièces et des outils sont entreposés dans la zone de production, ils sont conservés dans des salles ou des casiers réservés à cet usage.
3. Les animaux sont détenus dans des zones séparées, avec une entrée et des installations de traitement de l'air séparées.

Article 17

Contrôles de la température et de l'environnement

1. L'éclairage, la température, l'humidité et les conditions de ventilation sont appropriés et n'ont pas, directement ou indirectement, d'incidence négative sur les médicaments vétérinaires au cours de leur fabrication et de leur stockage, ni sur le bon fonctionnement des équipements. Lorsque des conditions particulières sont requises (température, humidité, par exemple), elles sont spécifiées et contrôlées.
2. Des mesures appropriées de surveillance des paramètres environnementaux clés sont mises en œuvre sur le site de fabrication.

Article 18

Équipements

1. Les équipements utilisés dans des opérations de production ou de contrôle sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et ne présentent aucun danger pour le produit. Les parties de l'équipement de production qui entrent en contact avec le produit n'ont pas de propriétés indésirables de réaction, d'addition, d'adsorption ou d'absorption susceptibles d'affecter la qualité du produit.
2. Les équipements qui sont essentiels pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.
3. Les balances et les équipements de mesure sont d'une portée et d'une précision appropriées pour garantir l'exactitude des opérations de pesage.
4. Les équipements sont utilisés et entretenus de manière à réduire à un niveau minimum le risque d'erreur et à éviter toute contamination, contamination croisée et, en règle générale, tout effet nocif sur la qualité du produit.
5. Les équipements sont étalonnés, inspectés ou contrôlés, selon le cas, à intervalles définis afin de garantir leur bon fonctionnement. Dans le cas de systèmes informatisés, les contrôles comprennent une évaluation de la capacité du système à garantir l'intégrité des données. Des enregistrements appropriés de ces contrôles sont conservés. Des exigences supplémentaires relatives à l'utilisation de systèmes informatisés sont énoncées à l'annexe IV.
6. Les équipements sont nettoyés de manière appropriée afin d'éviter tout risque de contamination des produits. Les procédures de nettoyage ou de décontamination sont détaillées par écrit, en veillant à ce que le matériel de nettoyage ne devienne pas une source de contamination. Les équipements ne sont stockés que dans un endroit propre et sec.
7. L'emplacement et l'installation des équipements permettent de réduire à un niveau minimum les risques d'erreur ou de contamination. En général, les équipements, y compris les équipements de laboratoire, ne sont pas déplacés entre des zones à haut risque. Si des équipements sont déplacés entre des zones à haut risque, des mesures appropriées sont mises en œuvre pour éviter le risque de contamination croisée. Le cas échéant, le statut de qualification de l'équipement déplacé est également réexaminé.
8. Les tuyauteries fixes sont clairement étiquetées afin d'indiquer leur contenu et, le cas échéant, le sens d'écoulement.
9. L'eau à usage pharmaceutique et, le cas échéant, d'autres conduites d'eau sont désinfectées conformément à des procédures écrites qui précisent les limites d'action pour la contamination microbiologique et les mesures à prendre.
10. Les équipements défectueux sont retirés des zones de production et de contrôle de la qualité ou, si leur retrait n'est pas possible, sont clairement étiquetés comme défectueux.

*Article 19***Qualification des locaux et équipements**

1. Les locaux et équipements utilisés pour la fabrication de médicaments vétérinaires, y compris les utilités et les systèmes, sont qualifiés de manière appropriée pour garantir qu'ils sont adaptés aux opérations prévues. La qualification est effectuée selon les exigences énoncées à l'annexe V.
2. Les décisions relatives à la portée et à l'étendue de la qualification sont fondées sur une évaluation des risques, qui est documentée.
3. Avant de commencer la fabrication d'un nouveau type de médicament vétérinaire dans des locaux déjà qualifiés, le fabricant évalue s'il est nécessaire de procéder à une requalification compte tenu des risques et caractéristiques spécifiques du nouveau procédé de fabrication ou du nouveau produit.
4. Les locaux et équipements sont réévalués à intervalles appropriés afin de confirmer qu'ils restent adaptés aux opérations prévues.

CHAPITRE V

DOCUMENTATION*Article 20***Système de documentation**

1. Un système de documentation adéquat pour atteindre les objectifs du système qualité pharmaceutique est mis en place et tenu à jour.
2. Le système de documentation couvre de manière exhaustive les instructions et spécifications ainsi que d'autres documents pertinents pour le système qualité pharmaceutique et garantit l'enregistrement des activités susceptibles d'avoir, directement ou indirectement, une incidence sur la qualité des médicaments vétérinaires.
3. Le contenu des documents est univoque et tenu à jour.
4. La documentation peut être conservée sous diverses formes et les exigences énoncées dans le présent chapitre sont applicables quelle que soit la forme. Lorsque des systèmes électroniques, photographiques, d'enregistrement vidéo ou d'autres systèmes de traitement de données sont utilisés, les systèmes concernés sont d'abord validés afin de garantir qu'ils sont adaptés au stockage approprié des données pendant la période de conservation requise.

*Article 21***Spécifications et instructions**

1. Les spécifications et instructions sont établies de manière ordonnée et sont rédigées clairement.
2. Les spécifications pour les matières utilisées dans la production de médicaments vétérinaires et pour le produit fini, ainsi que les instructions de fabrication, sont suffisantes pour garantir le respect des termes de l'autorisation de mise sur le marché et le niveau de qualité requis. Les éléments suivants, en particulier, sont dûment documentés:
 - a) les spécifications relatives aux matières premières utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire et aux articles de conditionnement primaire comprennent;
 - une description des matières premières utilisées, incluant toute information pertinente requise pour éviter tout risque d'erreur (par exemple, l'utilisation de codes internes), et l'identification du ou des fournisseurs agréés. Le cas échéant, une référence à une monographie de la pharmacopée est fournie;

- les exigences qualitatives et quantitatives ainsi que les critères d'acceptation, le cas échéant;
 - les instructions d'échantillonnage et de contrôle, le cas échéant;
 - les conditions de stockage et, le cas échéant, les précautions particulières de manipulation;
 - la durée maximale de stockage;
- b) les spécifications applicables aux produits intermédiaires et aux produits vrac, y compris les critères de libération et la durée maximale de stockage, sont établies pour les opérations critiques et lors de l'achat ou de la distribution de ces produits;
- c) les spécifications applicables aux produits finis, notamment:
- le nom ou l'identification du produit et, le cas échéant, son code de référence;
 - une description de la forme pharmaceutique et du conditionnement;
 - les instructions relatives aux échantillonnages et aux contrôles;
 - les exigences qualitatives et quantitatives avec les limites d'acceptation;
 - les conditions de stockage et, le cas échéant, les précautions particulières de manipulation;
 - la date de péremption;
- d) les instructions de fabrication (y compris une description du principal équipement à utiliser) et les contrôles en cours de fabrication, y compris les éléments suivants:
- le nom du produit, avec un code de référence du produit correspondant à son cahier des charges;
 - une description de la forme pharmaceutique, du dosage du produit et de la taille du lot;
 - une liste de toutes les matières à utiliser et les quantités correspondantes de chacune d'elles;
 - une indication du produit principal attendu avec les limites acceptables et, le cas échéant, des produits intermédiaires pertinents;
 - une indication de l'endroit où l'étape concernée devrait avoir lieu et des principaux équipements à utiliser;
 - une indication ou une référence aux méthodes à utiliser pour préparer les équipements critiques (par exemple, nettoyage, assemblage, étalonnage, stérilisation);
 - des instructions détaillées à suivre étape par étape (par exemple, vérifier qu'il ne reste pas de produits précédents dans les équipements et le poste de travail, contrôle des matières, prétraitements, ordre dans lequel ajouter les matières, paramètres critiques du procédé tels que le temps, la température, etc.);
 - les instructions relatives aux éventuels contrôles en cours de fabrication, ainsi que leurs limites;
 - si nécessaire, les exigences relatives au stockage en vrac des produits, y compris le récipient, l'étiquetage et, le cas échéant, les conditions particulières de stockage;
 - les précautions particulières à observer;
- e) les instructions de conditionnement pour chaque médicament vétérinaire et la taille du conditionnement, y compris:
- le nom du produit ainsi que le numéro de lot du produit vrac et du produit fini;
 - une description de sa forme pharmaceutique et de son dosage, le cas échéant;
 - la présentation exprimée en nombre d'unités, ou de poids ou de volume du produit dans le récipient final;
 - une liste complète de tous les articles de conditionnement requis, y compris les quantités, les tailles et les types, avec le code ou le numéro de référence correspondant à la spécification de chaque matériau d'emballage;

- des instructions pertinentes indiquant l'équipement à utiliser et les précautions à prendre, notamment la nécessité d'inspecter minutieusement la zone et l'équipement afin de vérifier le vide de ligne avant le début des opérations;
 - des informations sur les contrôles en cours de fabrication avec des instructions concernant l'échantillonnage et les limites d'acceptation.
3. Les documents contenant les spécifications et les instructions, y compris toute modification qui y serait apportée, sont approuvés, signés et datés par les responsables habilités, et la date de mise en service est définie. Il convient de veiller à ce que seule la version en vigueur d'un document soit utilisée.

Article 22

Enregistrements

1. Des informations appropriées sont conservées pour permettre de retracer l'historique complet d'un lot. Au minimum, les éléments suivants sont documentés:
- a) les enregistrements de réception de chaque livraison des matières utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires, y compris les produits vrac, les produits intermédiaires et les matériaux d'emballage. Les enregistrements de réception comprennent:
 - le nom de la matière figurant sur le bon de livraison et les contenants, ainsi que, le cas échéant, le nom interne ou le code interne;
 - le nom du fournisseur et du fabricant;
 - le lot ou le numéro de référence du fournisseur;
 - la quantité totale et le nombre de récipients reçus;
 - la date de réception;
 - le numéro de lot attribué après réception;
 - toute observation pertinente;
 - b) un dossier de lot contenant les informations suivantes:
 - le nom du produit et le numéro de lot;
 - les dates et heures du début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production;
 - le numéro de lot ou le numéro d'analyse et les quantités de chaque matière première effectivement pesées;
 - l'identification (par exemple au moyen d'initiales ou d'un autre système approprié) de l'opérateur qui a effectué chaque étape importante et, le cas échéant, de la personne qui a contrôlé ces opérations;
 - un enregistrement des contrôles en cours de fabrication et les initiales de l'opérateur qui les a effectués;
 - des informations sur les opérations de fabrication effectuées et l'identification des principaux équipements utilisés;
 - le rendement obtenu aux étapes pertinentes de la fabrication;
 - des notes sur tout problème ou événement inhabituel susceptible d'avoir une incidence sur la qualité du produit, en incluant les détails pertinents, avec une autorisation signée pour tout écart par rapport aux instructions de fabrication;
 - l'approbation du dossier de lot par la personne chargée des opérations de traitement.

Lorsqu'un procédé validé fait l'objet d'une surveillance et d'un contrôle continu, le dossier de lot peut se limiter à des rapports générés automatiquement contenant des synthèses sur la conformité et aux rapports sur les événements atypiques et résultats hors spécifications ou les données non conformes;

- c) un dossier de conditionnement du lot contenant les informations suivantes:
- le nom et le numéro de lot du produit;
 - les dates et les heures des opérations de conditionnement;
 - l'identification (par exemple au moyen d'initiales ou d'un autre système approprié) de l'opérateur qui a effectué chaque étape significative et, le cas échéant, de la personne qui a contrôlé ces opérations;
 - des enregistrements des contrôles portant sur la conformité avec les instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de fabrication;
 - des informations sur les opérations de conditionnement effectuées et l'identification des principaux équipements et des chaînes de conditionnement utilisées;
 - dans la mesure du possible, des échantillons des matériaux d'emballage imprimés utilisés, y compris la codification du lot, la date de péremption et toute surimpression supplémentaire;
 - des notes sur tout problème ou événement inhabituel susceptible d'avoir une incidence sur la qualité du produit, y compris les détails, avec une autorisation signée pour tout écart par rapport aux instructions de conditionnement;
 - les quantités et le numéro de référence ou l'identification de tous les articles de conditionnement imprimés et des produits vrac délivrés, utilisés, détruits ou remis en stock, ainsi que les quantités de produits obtenus, afin de permettre une réconciliation adéquate. Ces informations peuvent être omises lorsque des contrôles électroniques sont en place;
 - l'approbation du dossier de conditionnement du lot par la personne chargée des opérations de conditionnement.
2. Les enregistrements sont effectués ou complétés au moment où chaque action est réalisée de manière à garantir la traçabilité de toutes les activités importantes concernant la fabrication des médicaments vétérinaires.
3. Des cahiers de vie sont conservés pour les analyses importantes ou critiques, pour les équipements et les zones de production. Ils sont utilisés pour consigner dans l'ordre chronologique, selon le cas, toute utilisation de la zone, de l'équipement ou de la méthode, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation, y compris les dates et l'identité des personnes qui ont effectué ces opérations.
4. Les enregistrements pertinents servent de base à la certification et à la libération d'un lot donné.

Article 23

Autre documentation

1. Les politiques et procédures appliquées pour préserver la qualité du produit sont dûment documentées, en incluant les éléments suivants:
- a) la formation;
 - b) la validation du procédé de fabrication et des méthodes d'analyse pertinentes;
 - c) la qualification des locaux et des équipements (y compris les utilités et les systèmes);
 - d) les procédures ou instructions pour la manipulation des matières et des produits;
 - e) les procédures de libération et de refus des matières et des produits;
 - f) les procédures de nettoyage et leur validation, qui sont conformes aux exigences énoncées à l'annexe V;
 - g) les procédures relatives au contrôle de la qualité;
 - h) l'entretien et l'étalonnage des équipements;

- i) la surveillance de l'environnement;
 - j) les investigations des déviations et des cas de non-conformité;
 - k) les procédures de traitement des réclamations relatives aux défauts qualité, au rappel et ou retour des produits;
 - l) les procédures de traitement des changements apportés au procédé de fabrication (maîtrise des changements);
 - m) les audits internes ainsi que les audits des fournisseurs et des sous-traitants;
 - n) les transferts de technologie, le cas échéant.
2. Des procédures opératoires claires sont mises en place pour les principaux équipements de fabrication et d'analyse.
3. Un dossier d'établissement est préparé pour chaque site de fabrication intervenant dans la fabrication de médicaments vétérinaires, qui fournit une description détaillée des locaux, des activités menées sur le site de fabrication et du système qualité mis en œuvre. Un modèle figure à l'annexe VI.

Article 24

Périodes de conservation

1. La documentation relative au lot est conservée pendant un an après la date de péremption du lot auquel elle se rapporte ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée, la durée la plus longue étant retenue.
2. La documentation critique à l'appui des informations contenues dans l'autorisation de mise sur le marché est conservée tant que l'autorisation reste en vigueur, y compris les données brutes pertinentes telles que les données relatives à la validation ou à la stabilité. Il peut être jugé acceptable de retirer certains documents, tels que les données brutes à l'appui des rapports de validation ou des rapports de stabilité, lorsque ces données ont été remplacées par un ensemble complet de nouvelles données. La justification de ce retrait est documentée et prend en compte les exigences relatives à la conservation des dossiers de lots. Dans le cas des données de validation du procédé, les données brutes afférentes sont conservées au moins pendant une durée couvrant celle de l'ensemble des lots libérés sur la base de cette validation.
3. Pour les autres types de documents, la période de conservation dépend de l'activité commerciale à laquelle ils se rapportent.

Article 25

Intégrité des données

1. Des mesures appropriées sont mises en œuvre pour garantir l'intégrité des données à partir du moment où les données sont générées et tout au long de la période de conservation concernée, notamment:
- a) la mise en œuvre de mesures visant à protéger les données contre les pertes ou dommages accidentels par des méthodes appropriées telles que la duplication ou la sauvegarde et le transfert vers un autre système de stockage;
 - b) la mise en œuvre de mesures visant à protéger les données contre toute manipulation illicite ou non autorisée. Dans le cas de systèmes informatisés, des contrôles appropriés sont mis en place pour limiter l'accès aux personnes habilitées, tels que l'utilisation de clés, de cartes, de codes personnels avec mots de passe, d'éléments biométriques ou d'accès restreint aux équipements informatiques et aux zones de stockage de données. Le type de contrôles de sûreté est adapté à la criticité du système informatisé;
 - c) la mise en œuvre de mesures visant à garantir l'exactitude, l'exhaustivité, la disponibilité et la lisibilité des documents tout au long de la période de conservation. Les informations manuscrites sont consignées de manière claire, lisible et indélébile.

Les mesures mises en œuvre sont proportionnées aux risques et à la criticité des données.

2. La délivrance, la révision, le remplacement et le retrait de tous les documents sont contrôlés par la tenue d'un registre de toutes les révisions (historiques de révision).
3. Toute modification apportée à un document est datée et signée. La modification n'empêche pas la lecture des informations originales. Le cas échéant, la raison de la modification est enregistrée.

CHAPITRE VI

PRODUCTION*Article 26***Exigences générales applicables à la production**

1. Les opérations de fabrication (y compris les opérations de conditionnement) et les contrôles suivent des procédures clairement définies destinées à garantir la qualité du produit et le respect des exigences fixées dans l'autorisation de fabrication et l'autorisation de mise sur le marché correspondantes.
2. Les étapes de fabrication susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité ou la reproductibilité de la production, y compris les changements importants qui y sont apportés, sont validées. Une revalidation périodique est requise pour garantir que ces procédés de fabrication restent en mesure d'atteindre les résultats escomptés. Le processus de validation est conforme aux exigences de l'annexe V.
3. Les procédés de fabrication sont dûment documentés et réexaminés régulièrement, et améliorés si nécessaire. Les effets des changements apportés au procédé de fabrication sur la qualité du produit fini et sur la nécessité de garantir l'homogénéité de la production sont pris en considération avant la mise en œuvre de tout changement. Aucun changement par rapport aux spécifications et procédés décrits dans le dossier accompagnant l'autorisation de mise sur le marché n'est mis en œuvre avant que l'approbation correspondante ne soit obtenue auprès des autorités compétentes, à l'exception des changements ne requérant pas d'évaluation conformément à l'article 61 du règlement (UE) 2019/6.
4. Des moyens suffisants et adaptés sont disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication.
5. Tout écart par rapport aux instructions ou aux procédures est évité autant que possible. Si une déviation se produit, elle est approuvée par écrit par une personne responsable après évaluation de son incidence sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire, avec la participation de la personne qualifiée si nécessaire. Les déviations font l'objet d'une investigation afin de déterminer la cause racine et de mettre en œuvre des mesures correctives et préventives, le cas échéant.
6. Le fabricant informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de toute contrainte dans les opérations de fabrication susceptible d'entraîner l'instauration de mesures de limitation de la distribution du médicament vétérinaire.

*Article 27***Manipulation des matières et des produits**

1. La manipulation des matières et des produits, notamment les aspects liés à la réception, à la mise en quarantaine, à l'échantillonnage, au stockage, à l'étiquetage et au conditionnement, est effectuée conformément aux procédures ou instructions écrites et consignées, le cas échéant.
2. Toutes les matières entrantes sont contrôlées pour déterminer si la livraison correspond à la commande.
3. Les contenants sont nettoyés si nécessaire. Les dommages causés aux contenants et tout autre problème (par exemple, preuve d'altération des scellés ou preuve de violation de l'intégrité de l'emballage) susceptibles d'avoir une incidence négative sur la qualité de la matière sont examinés, enregistrés et signalés au service responsable du contrôle de la qualité.
4. Les conditions de transport des produits vrac, des produits intermédiaires et des échantillons sont vérifiées afin de garantir le respect de toutes les conditions spécifiées.
5. Les matières entrantes sont mises en quarantaine physique ou administrative immédiatement après leur réception, jusqu'à ce que leur libération soit autorisée par une personne responsable, après vérification du respect des spécifications applicables. Si une livraison de matières est composée de différents lots, chaque lot est considéré séparément aux fins de l'échantillonnage, des contrôles et de la libération.

6. Toutes les matières sont stockées dans des conditions appropriées pour garantir la qualité et de manière ordonnée afin de permettre la séparation des lots (physique ou électronique) et la rotation des stocks.

7. Les récipients sont étiquetés de manière appropriée et comprennent les éléments suivants:

- d) le nom désigné du produit et, le cas échéant, le code de référence interne;
- e) le numéro de lot attribué à la réception;
- f) le cas échéant, le statut du contenu (par exemple, en quarantaine, en cours de contrôle, libéré, refusé);
- g) le cas échéant, une date de péremption au-delà de laquelle de nouveaux contrôles sont nécessaires.

En cas d'utilisation de systèmes de stockage entièrement informatisés, toutes les informations visées aux points a) à d) n'ont pas à figurer sous une forme lisible sur l'étiquette.

8. À tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important sont étiquetés et le cas échéant, les locaux utilisés sont identifiés par tout moyen en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage si nécessaire et le numéro de lot. Le stade de production peut également être mentionné.

9. Des précautions particulières sont prises lors de la manipulation de substances ou de produits secs afin d'éviter la production et la diffusion de poussières, en particulier pour les matières hautement actives ou sensibles.

Article 28

Qualification des fournisseurs et respect des spécifications

1. Les fournisseurs de matières utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire sont approuvés après vérification de leur aptitude. Dans le cas des matières critiques, la qualification des fournisseurs est requise. Le niveau de surveillance des fournisseurs est proportionné aux risques que présentent les différentes matières pour la qualité du produit.

2. Les exigences de qualité (spécifications) applicables aux matières utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires sont convenues avec le fournisseur et documentées.

3. Le respect des exigences énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché est vérifié au moyen de contrôles appropriés. Le niveau de surveillance et les tests supplémentaires requis sont proportionnés aux risques. La stratégie de contrôle est justifiée et, au minimum, un essai d'identification est réalisé sur chaque lot à partir d'échantillons prélevés dans tous les contenants. L'échantillonnage d'une partie des contenants n'est acceptable que lorsque des procédures validées fondées sur les principes de gestion du risque qualité sont en place pour garantir l'étiquetage correct des contenants et que les risques potentiels pour la qualité sont pris en considération, par exemple grâce à la qualification du fournisseur.

À intervalles appropriés, compte tenu des risques, une analyse complète des substances actives et des autres matières critiques est effectuée et les résultats sont comparés avec le certificat d'analyse du fabricant ou du fournisseur afin de vérifier la fiabilité de ce dernier. Les analyses peuvent être externalisées. Si ces analyses révèlent une divergence, une investigation est effectuée et des mesures appropriées sont prises. L'acceptation des certificats d'analyse du fabricant ou du fournisseur des matériaux est suspendue jusqu'à la mise en œuvre de ces mesures.

4. Une expérience suffisante avec le fournisseur ou le fabricant de substances actives concerné, y compris l'évaluation des lots reçus précédemment et les antécédents de respect des spécifications, est requise avant de réduire le nombre de contrôles en interne. Tout changement significatif apporté aux procédés de fabrication ou de contrôle des substances actives est également considéré comme un facteur pertinent.

5. Des audits sur les sites des fabricants et des fournisseurs de substances actives sont réalisés à intervalles appropriés, selon une approche fondée sur les risques, afin de confirmer qu'ils sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution et aux spécifications fournies. Une attention particulière est accordée à toute contamination croisée potentielle par d'autres matières présentes sur le site. Les défaillances sont clairement établies et des mesures correctives et préventives sont mises en œuvre, le cas échéant.

Article 29

Prévention des contaminations croisées

1. La fabrication de produits autres que les médicaments est généralement évitée dans les zones et avec les équipements destinés à la fabrication de médicaments vétérinaires, à moins que des mesures visant à prévenir toute contamination croisée ne soient mises en œuvre de manière efficace. En particulier, la production ou le stockage de substances chimiques utilisées dans les biocides et les produits phytopharmaceutiques sont évités dans les zones utilisées pour la fabrication ou le stockage de médicaments vétérinaires, sauf lorsque la même substance, présentant la même qualité, est également utilisée pour la fabrication de médicaments vétérinaires.
2. Lorsque des médicaments vétérinaires sont produits dans une zone commune avec des produits autres que les médicaments, les bonnes pratiques de fabrication des médicaments sont mises en œuvre dans la zone.
3. Les opérations sur différents produits ne sont pas effectuées de manière simultanée ou consécutive dans le même local, sauf s'il n'y a pas de risque de mélange ou de contamination croisée.
4. Avant le début de toute opération de fabrication, il convient de veiller à ce que la zone de travail et les équipements soient propres et exempts de matières, de produits, de résidus de produits ou de documents non requis pour l'opération en cours. Les mélanges de matières et matériels sont évités.
5. À tous les stades de la production, les produits et les matières sont protégés contre toute contamination microbienne ou autre. Le risque de contamination croisée est évalué en tenant compte des caractéristiques du produit et du procédé de fabrication. Le risque de contamination croisée accidentelle résultant du rejet incontrôlé de poussières, de gaz, de vapeurs, d'aérosols, de matériel génétique ou d'organismes provenant de substances actives ou d'autres matières utilisées dans la production, de résidus présents sur les équipements et des vêtements des opérateurs est évalué.
6. Des mesures visant à prévenir toute contamination croisée établie sur la base des principes de gestion du risque qualité sont mises en place. Les mesures pouvant être envisagées pour prévenir toute contamination croisée sont notamment les suivantes:
 - a) l'installation d'un site de fabrication ou d'une zone de production confinée dédiés par campagne (affectation liée à une séparation temporelle), suivie d'un procédé de nettoyage dont l'efficacité est démontrée;
 - b) l'utilisation de zones séparées;
 - c) l'utilisation de systèmes clos pour le traitement et le transfert de matières ou de produits;
 - d) l'utilisation de sas et de cascades de pression pour confiner les contaminants potentiels en suspension dans l'air à l'intérieur d'une zone déterminée;
 - e) l'utilisation de systèmes de barrière physique, y compris des isolateurs, comme mesures de confinement;
 - f) l'affectation d'équipements spécifiques ou de certaines parties de ceux-ci (par exemple, des filtres) à un type donné de produit présentant un profil de risque spécifique;
 - g) l'utilisation de technologies jetables à usage unique;
 - h) la mise en œuvre de procédures validées de nettoyage ou de décontamination adaptées aux caractéristiques spécifiques du produit et du procédé de fabrication. Les procédures de nettoyage ou de décontamination nécessaires, y compris leur fréquence, sont déterminées sur la base d'une évaluation des risques;
 - i) d'autres mesures organisationnelles appropriées, telles que le port de vêtements de protection spécifiques à l'intérieur des zones où les produits présentant un risque élevé de contamination sont fabriqués, la mise en œuvre de mesures adéquates pour la manipulation des déchets, de l'eau de rinçage contaminée et des tenues souillées, ou l'imposition de restrictions à la circulation du personnel.
7. La stratégie de contrôle porte sur tous les risques potentiels, y compris les mesures prises au niveau des locaux, des équipements et du personnel, les contrôles des matières utilisées dans la fabrication, la mise en œuvre de procédures efficaces de stérilisation et d'assainissement et des systèmes de surveillance adéquats. L'ensemble des mesures mises en œuvre garantit l'absence de contamination des produits fabriqués sur le site de fabrication. Il convient de ne pas se fier uniquement aux phases terminales des procédés ou aux analyses finales effectuées sur les produits finis.

8. L'efficacité des mesures mises en œuvre est réexaminée périodiquement selon des procédures établies. Cette évaluation donne lieu, si nécessaire, à la mise en œuvre de mesures correctives et préventives.

Article 30

Opérations de conditionnement

1. Le nom et le numéro de lot du produit manipulé sont affichés à chaque station ou chaîne de conditionnement.
2. Les articles de conditionnement primaires sont propres avant les opérations de répartition. L'étiquetage est effectué aussi rapidement que possible après la répartition et la fermeture. Si cela n'est pas possible, des procédures appropriées sont mises en œuvre pour éviter les mélanges ou les erreurs d'étiquetage.
3. La bonne exécution des opérations d'impression (par exemple, numéros de code, dates de péremption) est vérifiée et enregistrée. Les informations imprimées ou gaufrées sur les articles de conditionnement sont claires et résistantes à la décoloration ou à l'effacement.
4. Des contrôles sont effectués pour vérifier le bon fonctionnement des lecteurs de codes électroniques, des compteurs d'étiquettes ou des dispositifs similaires.
5. Des mesures appropriées sont mises en œuvre pour éviter les substitutions, telles que le stockage et le transport d'étiquettes prédécoupées et d'autres matières imprimées en vrac dans des récipients fermés distincts. Une attention particulière est apportée lors de l'utilisation des étiquettes prédécoupées et lors des opérations de surimpression hors ligne. Pour éviter les substitutions, il est préférable d'utiliser les étiquettes en rouleau plutôt que des étiquettes prédécoupées.
6. Les contrôles du produit en ligne de conditionnement doivent permettre de vérifier au moins les points suivants:
 - a) l'apparence générale du conditionnement ;
 - b) la présence de tous les éléments de conditionnement ;
 - c) l'utilisation des produits et des articles de conditionnement corrects ;
 - d) l'exactitude des surimpressions ;
 - e) le bon fonctionnement des contrôles de ligne.

Les échantillons prélevés sur une ligne de conditionnement ne devraient pas être remis dans le lot.

7. Tout écart significatif ou inhabituel observé lors de la réconciliation entre la quantité de produits vrac mise en œuvre, le nombre d'article de conditionnement utilisés et le nombre d'unités produites est examiné et résolu avant la libération du produit.
8. Les articles de conditionnement primaire périmés ou obsolètes ou les articles de conditionnements imprimés sont détruits et cette élimination est enregistrée. Une procédure documentée est respectée pour le cas où des articles imprimés sans numéros de lot sont remis en stock. .

Article 31

Produits refusés, récupérés et retournés

1. Les produits refusés en portent clairement l'indication et sont stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils sont soit retournés au fournisseur, soit retraités, soit détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle est approuvée par une personne autorisée et fait l'objet d'un compte rendu.
2. Le retraitement des produits refusés ne peut être accepté qu'à titre exceptionnel et à condition que la qualité du produit final ne soit pas affectée et que les spécifications énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché soient respectées. La récupération de produits conformes aux spécifications requises à partir d'un lot différent n'est possible qu'après une évaluation des risques, y compris tout effet éventuel sur la durée de conservation. Des enregistrements sont conservés à cet effet.
3. La nécessité de réaliser des contrôles supplémentaires sur tout produit fini qui a été retraité, ou dans lequel un produit récupéré a été incorporé, est évaluée par le département du contrôle de la qualité.

4. Les produits retournés, qui ne sont plus sous la responsabilité du fabricant, sont détruits, à moins que leur qualité ne soit confirmée par le service de contrôle de la qualité. Lors de cet examen, la nature du produit, les conditions de stockage, son état et l'historique de la situation ainsi que le temps écoulé depuis sa livraison, sont pris en considération. Ces produits ne sont pas jugés aptes à une remise sur le marché ou à une réutilisation s'il subsiste le moindre doute sur leur qualité. Toute action entreprise fait l'objet d'un compte rendu.

Article 32

Utilisation des rayonnements ionisants

L'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication de médicaments vétérinaires est conforme aux exigences supplémentaires énoncées à l'annexe VII.

CHAPITRE VII

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Article 33

Exigences générales applicables au contrôle de la qualité

1. Un service de contrôle de la qualité indépendant des autres services est mis en place et maintenu.
2. Le service de contrôle de la qualité se voit allouer des ressources suffisantes, notamment en ce qui concerne le personnel, les locaux et les équipements, afin de garantir que le contrôle de la qualité peut être effectué efficacement compte tenu de la nature et de l'ampleur des opérations de fabrication.
3. Le service de contrôle de la qualité veiller à ce que des contrôles appropriés soient effectués et que les matières ne soient pas libérées en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante. Le service de contrôle de la qualité est au moins responsable des tâches suivantes:
 - a) établir, valider et mettre en œuvre des procédures de contrôle de la qualité;
 - b) superviser le contrôle des échantillons de référence et des échantillons modèles des matières et des produits, le cas échéant;
 - c) veiller à l'étiquetage correct des contenants des matières et des produits;
 - d) garantir le suivi de la stabilité des produits;
 - e) participer aux investigations des réclamations relatives à la qualité du produit.

Toutes les activités visées au premier alinéa, points a) à e), sont menées conformément à des procédures écrites et, si nécessaire, enregistrées.

4. Le responsable du contrôle de la qualité supervise toutes les procédures de contrôle de la qualité. Il est notamment chargé des tâches suivantes:
 - a) approuver les spécifications, les instructions d'échantillonnage, les méthodes d'analyses et autres procédures de contrôle de la qualité;
 - b) veiller à ce que les contrôles requis soient effectués et les enregistrements correspondants évalués;
 - c) veiller à ce que les validations appropriées soient effectuées;
 - d) approuver ou refuser les matières premières utilisées dans la production, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis;
 - e) assurer la qualification et l'entretien des locaux et des équipements utilisés pour le contrôle de la qualité;
 - f) approuver et surveiller la performance des sous-traitants d'analyse.

5. Le personnel participant au contrôle de la qualité a accès aux zones de production et à tous les documents nécessaires à l'évaluation du contrôle de la qualité, notamment:

- a) les spécifications;
- b) les procédures décrivant les échantillonnages et les analyses;
- c) les rapports de contrôle et/ou les certificats d'analyse;
- d) les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage, la qualification des instruments et la maintenance du matériel;
- e) les dossiers de validation des méthodes d'analyses, le cas échéant;
- f) les données concernant la surveillance de l'environnement (air, eau et autres utilités), le cas échéant;
- g) les procédures d'examen des résultats hors spécifications et des résultats hors tendance.

6. Les données pertinentes relatives au contrôle de la qualité, telles que les résultats des analyses, les rendements et les données environnementales, sont évaluées de manière à permettre l'analyse des tendances. En cas de tendances non conformes aux spécifications ou de tendances atypiques significatives, leur incidence éventuelle sur les lots sur le marché est évaluée. Lorsque, à la suite de cette évaluation, il est conclu que la qualité du médicament vétérinaire mis sur le marché peut être affectée ou qu'une pénurie d'approvisionnement est prévisible, les autorités compétentes en sont informées.

7. Un contrôle de la qualité est effectué avant la libération d'un médicament vétérinaire en vue de sa vente ou de sa distribution. Ce contrôle porte sur tous les facteurs pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des tests effectués en cours de fabrication, l'examen de la documentation relative à la fabrication (y compris le conditionnement), le respect des spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

8. Les activités de contrôle de la qualité peuvent être externalisées pour autant que les exigences énoncées à l'article 43 soient respectées. Lorsque les contrôles sur les matières utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires sont externalisés, des audits sont effectués par le fabricant ou par l'intermédiaire d'un tiers afin de garantir le respect des exigences applicables en matière de bonnes pratiques de fabrication et des spécifications ou méthodes fournies.

Article 34

Échantillonnage

1. Un plan d'échantillonnage est établi, qui tient compte des risques pour la qualité du médicament vétérinaire et porte sur les différentes matières utilisées dans le procédé de fabrication ainsi que sur les différentes étapes de la production.

2. Les échantillons sont représentatifs du lot de matières ou de produits dont ils sont issus. Le prélèvement d'échantillons est effectué conformément à des procédures écrites qui décrivent au moins les éléments suivants:

- a) la quantité d'échantillons à prélever;
- b) les matériels et récipients à utiliser;
- c) les précautions à observer pour éviter toute contamination;
- d) toute autre précaution à observer, spécialement lors de l'échantillonnage de produits stériles ou dangereux;
- e) les conditions de stockage des échantillons prélevés;
- f) les consignes de nettoyage du matériel de prélèvement utilisé.

3. Le personnel chargé de prélever des échantillons reçoit une formation sur les points suivants:

- a) les techniques et matériels d'échantillonnage;
- b) les risques de contamination croisée;
- c) les précautions à prendre à l'égard des substances instables ou stériles;
- d) la nécessité d'enregistrer toute circonstance inattendue ou inhabituelle;
- e) d'autres aspects pertinents pour la mise en œuvre des procédures d'échantillonnage.

4. Les récipients des échantillons portent une étiquette indiquant leur contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les contenants à partir desquels les échantillons ont été prélevés. Lorsque les récipients sont trop petits, l'utilisation de codes-barres ou d'autres moyens permettant l'accès à ces informations peut être envisagée.

Les récipients des échantillons sont manipulés et stockés de manière à réduire à un niveau minimum le risque d'intervention ou de détérioration de leur contenu. Les conditions de stockage énoncées dans l'autorisation de mise sur le marché sont respectées.

5. Les échantillons sont tenus à la disposition des autorités compétentes pendant les durées suivantes:

a) des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles de chaque lot de produits finis sont conservés au moins un an après la date de péremption. L'échantillon de référence est contenu dans son conditionnement primaire d'origine.

Toutefois, dans le cas de présentations d'un volume important, lorsqu'il n'est pas possible de conserver des échantillons de chaque lot dans son conditionnement final, le fabricant veille à ce qu'un nombre suffisant d'échantillons représentatifs de chaque lot soit conservé et à ce que le contenant utilisé pour le stockage soit composé du même matériau que le conditionnement primaire dans lequel le produit est commercialisé;

b) des échantillons de référence des matières utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires, autres que les solvants, les gaz ou l'eau, sont conservés pendant au moins deux ans après la libération du produit. Cette période peut être raccourcie si la période de stabilité de la matière, indiquée dans la spécification correspondante, est plus courte;

c) des échantillons des matériaux d'emballage sont conservés jusqu'à péremption du produit fini concerné. À cette fin, la conservation des supports imprimés dans le cadre des échantillons de référence et/ou des échantillons modèles est également acceptable.

Pour les produits finis, les échantillons de référence et les échantillons modèles peuvent être considérés comme interchangeables.

6. Les échantillons de référence sont d'une taille suffisante pour permettre la réalisation, au moins à deux reprises, de l'ensemble des contrôles analytiques du lot conformément à l'autorisation de mise sur le marché.

7. Dans les cas où le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'est pas l'entité responsable de la libération des lots ou lorsque plusieurs sites sont responsables de la fabrication ou de la libération des lots, la responsabilité du prélèvement et du stockage des échantillons de référence et de rétention est définie par contrat.

8. La capacité à effectuer des contrôles appropriés jusqu'à péremption du médicament vétérinaire est garantie.

Article 35

Contrôles

1. Des contrôles sont effectués pour que chaque lot du produit fini réponde aux spécifications applicables et soit conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. Les contrôles sont effectués à des stades appropriés de la production afin de vérifier les conditions qui sont déterminantes pour la qualité du produit. Les méthodes de contrôle sont validées.

2. Les informations suivantes sont conservées dans le cadre des contrôles effectués:

a) le nom de la matière première ou du produit fini et, le cas échéant, son dosage;

b) le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et/ou du fournisseur;

c) les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle;

d) les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs ainsi que les références à tout certificat d'analyse;

e) les dates des contrôles;

f) les initiales des opérateurs;

g) les initiales des personnes qui ont vérifié les analyses et les calculs, le cas échéant;

- h) une décision claire d'acceptation ou de refus (ou toute autre décision sur le statut du produit), la date et la signature du responsable désigné;
- i) la référence au matériel utilisé.

3. Les substances de référence sont appropriées à l'usage auquel elles sont destinées. La qualification et la certification de ces substances de référence sont clairement mentionnées et documentées. En cas d'existence de substances de référence officielles issues d'une source officiellement reconnue, celles-ci sont utilisées de préférence en tant que substances de référence primaires, sauf si cela se justifie pleinement. L'utilisation de substances secondaires doit être documentée et leur traçabilité par rapport aux substances primaires est démontrée. Ces substances officiellement répertoriées sont utilisées pour l'objet défini dans la monographie pharmacopée correspondante, sauf autorisation contraire de la part de l'autorité compétente concernée.

4. Les substances et matériels utilisés pour les contrôles effectués dans le cadre du contrôle de la qualité, tels que les réactifs, les milieux de culture, la verrerie et les substances de référence, sont de qualité appropriée et utilisées conformément aux instructions du fabricant, sauf exception scientifiquement justifiée. La date de péremption des réactifs et des milieux de culture est indiquée sur l'étiquette, ainsi que les conditions de stockage spécifiques. Si nécessaire, la vérification de l'identité ou les contrôles sont envisagés dès réception ou avant utilisation.

5. Le cas échéant, les animaux utilisés pour tester des composants, des matières ou des produits sont mis en quarantaine avant utilisation. Ils sont détenus et contrôlés de manière à garantir qu'ils sont adaptés à l'usage prévu. En outre, ils sont identifiés et font l'objet d'enregistrements appropriés pour consigner l'historique de leur utilisation.

6. Les milieux microbiologiques et les souches utilisés sont décontaminés selon une procédure standard et éliminés de manière à prévenir toute contamination croisée.

Article 36

Programme de suivi de la stabilité

1. Après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, un programme est mis en œuvre pour vérifier que, dans les conditions de stockage pertinentes spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché et dans un conditionnement identique à celui destiné à la mise sur le marché, le médicament vétérinaire reste conforme aux spécifications pendant la durée de conservation (ci-après le «programme de suivi de la stabilité»).

2. Le programme de suivi de la stabilité est décrit dans un protocole écrit qui précise, entre autres, le nombre de lots, les méthodes de contrôle à utiliser, les critères d'acceptation et la fréquence des contrôles. La méthode utilisée dans le programme de suivi de la stabilité peut différer de l'approche suivie pour obtenir les données relatives à la stabilité présentées dans la demande d'autorisation de mise sur le marché (par exemple, une autre fréquence des analyses), pour autant que cela soit justifié.

3. Les études de suivi de la stabilité sont généralement réalisées sur le produit fini tel que libéré par le fabricant, sauf si une approche différente est dûment justifiée. Lorsque des produits intermédiaires ou des produits vrac sont stockés pendant de longues périodes, il est envisagé d'inclure dans le programme de suivi de la stabilité les lots qui ont été fabriqués à partir de ces produits stockés pendant la période de temps la plus longue. Il n'est pas nécessaire de réaliser des études de suivi de la stabilité sur le produit reconstitué dans le cadre du programme de suivi de la stabilité.

4. Le nombre de lots et la fréquence des contrôles sont appropriés pour permettre une analyse des tendances et tiennent compte des risques, tels que des changements importants dans la production, des déviations significatives, des opérations de reprise ou de retraitement. Pour chaque produit fabriqué, il est inclus dans le programme d'études de stabilité au moins un lot par an pour chaque dosage et chaque type de conditionnement primaire, sauf si aucun lot n'a été fabriqué durant cette année ou si une fréquence différente est justifiée. Pour les produits dont le programme de suivi de la stabilité nécessite l'utilisation d'animaux et lorsqu'aucune méthode alternative validée n'est disponible, la fréquence des contrôles peut être adaptée. Le principe d'une approche matricielle ou par les extrêmes peut être appliqué si cela est scientifiquement justifié dans le protocole.

5. Les résultats des études de suivi de la stabilité font l'objet d'un réexamen périodique et sont mis à la disposition du personnel cadre et, en particulier, de la personne qualifiée. Une synthèse de toutes les données générées est conservée.

*Article 37***Transfert technique des méthodes d'analyse**

1. Avant de transférer une méthode d'analyse, le site de transfert vérifie que la méthode d'analyse est conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et aux exigences réglementaires applicables.
2. Le transfert des méthodes d'analyse d'un laboratoire (le laboratoire procédant au transfert) à un autre laboratoire (le laboratoire de destination) est décrit dans un protocole détaillé.
3. Le protocole comporte notamment les éléments suivants:
 - a) l'identification de l'analyse à effectuer et de la méthode d'analyse à transférer;
 - b) l'identification des éventuelles exigences de formation supplémentaires;
 - c) l'identification des standards de référence et des échantillons à contrôler;
 - d) l'identification de toute condition particulière de transport et de stockage des éléments de contrôle;
 - e) les critères d'acceptation.
4. Les déviations au protocole sont investiguées avant la clôture du processus de transfert technique. Le rapport de transfert technique documente les résultats comparatifs du processus et identifie, le cas échéant, les points où la méthode d'analyse nécessite une revalidation.

CHAPITRE VIII

CERTIFICATION ET LIBÉRATION DES LOTS*Article 38***Personne qualifiée**

1. Chaque site de fabrication de médicaments vétérinaires dans l'Union dispose d'au moins une personne qualifiée.
2. Afin de se conformer à l'obligation énoncée à l'article 97, paragraphe 6, du règlement (UE) 2019/6, la personne qualifiée vérifie, au minimum, les aspects suivants:
 - a) l'origine et les spécifications des matières utilisées dans la fabrication des médicaments vétérinaires et des articles de conditionnement sont conformes à l'autorisation de mise sur le marché;
 - b) les substances actives ont été fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et distribuées conformément aux bonnes pratiques de distribution;
 - c) le cas échéant, la sécurité virale et microbienne et le statut au regard de l'EST (encéphalopathie spongiforme transmissible) de toutes les matières utilisées dans la fabrication sont conformes à l'autorisation de mise sur le marché;
 - d) toutes les étapes de la fabrication, y compris les contrôles et les essais, ont été effectuées conformément à l'autorisation de mise sur le marché et sur un site de fabrication autorisé dans le cadre de celle-ci, et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication;
 - e) tous les contrôles et vérifications en cours de fabrication requis, y compris la surveillance de l'environnement, ont été effectués et des enregistrements appropriés sont conservés;
 - f) les données des essais effectués dans le cadre du contrôle de la qualité du produit fini démontrent la conformité avec les spécifications applicables ou, le cas échéant, avec le programme de tests de libération en temps réel;
 - g) les données de suivi de la stabilité permettent d'appuyer la certification;
 - h) l'impact de tout écart par rapport au processus de fabrication ou aux essais a été évaluée et toutes les vérifications et contrôles additionnels ont été terminés;
 - i) l'impact de tout changement apporté au processus de fabrication ou aux essais a été évaluée et toutes les vérifications et contrôles additionnels ont été terminés;

- j) les audits des sites de fabrication et des sites participant à la fabrication des substances actives ou aux essais les concernant permettent d'appuyer la certification du lot;
- k) les mesures liées à l'externalisation des activités de fabrication ou de contrôle, telles que prévues dans les contrats de sous-traitance, sont en place;
- l) toutes les investigations en lien avec le lot à certifier et susceptibles d'avoir une incidence sur sa qualité ont été menées jusqu'à un niveau suffisant pour appuyer la certification du lot;
- m) le programme d'auto-inspection est actif.

La personne qualifiée, tout en ayant la responsabilité de veiller à ce que les vérifications visées au premier alinéa soient effectuées, peut déléguer ces tâches à un personnel dûment formé ou à des tiers.

3. La personne qualifiée a accès à toute la documentation relative aux étapes dont elle assume la responsabilité, y compris les détails de l'autorisation de mise sur le marché nécessaires pour évaluer si les exigences applicables ont été respectées ainsi que les données pertinentes concernant l'ensemble du processus de fabrication du médicament vétérinaire, y compris les activités d'importation, le cas échéant.

4. Lorsque plusieurs personnes qualifiées participent à l'évaluation d'un lot de médicaments vétérinaires, la répartition des responsabilités entre elles, y compris les détails sur la responsabilité de l'évaluation de toute déviation, est clairement établie par écrit.

5. La personne qualifiée peut s'appuyer sur des audits réalisés par des tiers attestant le respect des bonnes pratiques de fabrication sur certains sites de fabrication. Dans de tels cas, les exigences énoncées à l'article 43 s'appliquent. La personne qualifiée a accès à toute documentation pertinente pour l'examen des résultats de l'audit.

Pour approuver le rapport d'audit, la personne qualifiée prend en considération les éléments suivants:

- a) si le rapport d'audit répond aux exigences générales des bonnes pratiques de fabrication, telles que le système de gestion de la qualité et les procédures de contrôle de la production et de la qualité liées au produit fourni, avec un niveau de détail suffisant pour permettre de conclure que les activités concernées par l'audit sont conformes à l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication;
- b) dans le cas d'activités externalisées, s'il y a eu vérification du respect de l'autorisation de mise sur le marché et des bonnes pratiques de fabrication.

Article 39

Certification et libération des lots

1. Les lots de médicaments vétérinaires peuvent uniquement être libérés en vue de leur vente ou de leur distribution sur le marché après qu'une personne qualifiée a certifié — au moyen d'un rapport de contrôle — que chaque lot d'un médicament vétérinaire a été fabriqué et testé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication. La certification ne peut être effectuée que par la personne qualifiée d'un fabricant citée dans l'autorisation de mise sur le marché. Un modèle de certificat de libération des lots figure à l'annexe VIII.

2. La personne qualifiée ne peut se fier aux essais de libération en temps réel ou à la libération paramétrique que si les conditions et exigences énoncées à l'annexe IX sont remplies.

3. La preuve de la certification visée au paragraphe 1 est consignée par la personne qualifiée dans un registre ou un document équivalent prévu à cet effet. Ce registre ou document équivalent est tenu à jour et tenu à la disposition de l'autorité compétente pendant un an après la date de péremption du lot auquel il se rapporte ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée, la durée la plus longue étant retenue.

4. La personne qualifiée qui procède à la certification du lot d'un médicament vétérinaire peut assumer l'entière responsabilité de toutes les étapes de la fabrication du lot ou partager cette responsabilité avec d'autres personnes qualifiées qui ont confirmé le respect de certaines étapes de la fabrication et du contrôle d'un lot.

Si un site de fabrication n'effectue que des opérations de fabrication partielles, la personne qualifiée sur ce site confirme au moins que les opérations effectuées sur ce site de fabrication ont été réalisées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et aux conditions de l'accord écrit détaillant les opérations dont le site de fabrication est responsable. La fabrication partielle n'a lieu que sur un site de fabrication autorisé conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. Un modèle de confirmation de la fabrication partielle figure à l'annexe VIII.

5. Lorsque différents lots de produits finis proviennent d'un même lot de produits vrac, la certification des différents lots de produits finis peut être fondée sur les analyses effectuées dans le cadre du contrôle de la qualité d'un lot précédemment certifié, pour autant que cela soit justifié sur la base des principes de gestion du risque qualité. La personne qualifiée vérifie au minimum les éléments suivants:

- a) les exigences applicables au stockage du produit vrac avant le conditionnement ont été respectées;
- b) le lot du produit fini a été stocké et, le cas échéant, transporté dans les conditions requises;
- c) le chargement a été maintenu dans des conditions sécurisées et il n'existe aucune preuve de manipulation illicite pendant le stockage ou le transport;
- d) l'identification du produit a été établie;
- e) les échantillons testés sont représentatifs de tous les lots de produits finis issus du lot de produit vrac.

6. Lorsque la personne qualifiée certifie un lot d'un médicament vétérinaire conformément au paragraphe 1, elle attribue le statut de libération à ce lot au moyen d'une notification formelle et univoque adressée au site de fabrication qui libère le produit.

7. Dans l'attente de l'attribution du statut de libération visé au paragraphe 6, le lot reste sur le site de fabrication ou est expédié en quarantaine vers un autre site de fabrication autorisé à cet effet. Des mesures visant à garantir que les lots non certifiés ne sont pas libérés sont mises en place. Ces mesures peuvent être physiques (par séparation et étiquetage) ou électroniques (au moyen de systèmes informatisés validés). Lorsque des lots non certifiés sont déplacés d'un site de fabrication autorisé à un autre, les mesures visant à empêcher la libération prématurée restent en place.

Article 40

Considérations supplémentaires pour les importations de médicaments vétérinaires

1. Afin de se conformer à l'obligation énoncée à l'article 97, paragraphe 7, du règlement (UE) 2019/6, la certification par la personne qualifiée ne peut avoir lieu qu'après une importation physique. Le site d'importation physique et le site où exerce la personne qualifiée responsable de la certification/confirmation sont autorisés conformément à l'article 88, paragraphe 1, du règlement (UE) 2019/6.

2. L'échantillonnage du produit importé est pleinement représentatif du lot. Les échantillons requis pour les essais du lot importé ainsi que les échantillons de référence et/ou échantillons modèles peuvent être prélevés après leur arrivée dans l'Union ou sur le site de fabrication du pays tiers conformément à une procédure documentée. Les responsabilités relatives à l'échantillonnage sont définies dans un accord écrit entre les sites de fabrication. Tout échantillon prélevé en dehors de l'Union est expédié dans des conditions de transport équivalentes à celles du lot qu'il représente.

3. Lorsque l'échantillonnage est effectué sur un site de fabrication d'un pays tiers, la procédure documentée visée au paragraphe 2 est justifiée conformément aux principes de gestion du risque qualité et comprend au moins les éléments suivants:

- a) des audits des activités de fabrication, y compris l'échantillonnage, sur le site de fabrication du pays tiers et une évaluation des étapes ultérieures du transport du lot et des échantillons afin de faire en sorte que les échantillons soient représentatifs du lot importé;

- b) une analyse complète permettant de conclure que les échantillons prélevés dans le pays tiers sont représentatifs du lot après importation, comprenant au moins les éléments suivants:
 - une description du processus d'échantillonnage;
 - une description des conditions de transport de l'échantillon et du lot importé; toute différence est justifiée;
 - une analyse comparative des échantillons prélevés dans le pays tiers et des échantillons prélevés après l'importation. En cas de divergences ou d'écarts par rapport aux tendances, ceux-ci sont documentés et investigués;
 - une étude de l'intervalle de temps entre l'échantillonnage et l'importation du lot et la production de données permettant de justifier des limites définies appropriées;
- c) une analyse périodique aléatoire des échantillons prélevés après l'importation est effectuée pour justifier à la fiabilité de la représentativité en routine des échantillons prélevés dans un pays tiers;
- d) les conditions de stockage et de transport du produit fini et des échantillons sont vérifiées avant la certification de tout lot;
- e) la documentation relative aux lots fournie par le site de fabrication du pays tiers est rédigée dans un format et une langue compréhensibles pour l'importateur;
- f) les documents pertinents relatifs à la commande et à la livraison sont disponibles pour inspection sur le site de fabrication responsable de la certification;
- g) lorsque les lots sont subdivisés et que des quantités partielles sont importées séparément, la réconciliation des quantités est vérifiée et documentée. Tout écart est investigué sous la responsabilité de la personne qualifiée responsable de la certification du lot;
- h) le site de fabrication responsable de la certification veille à ce qu'un programme de suivi de la stabilité soit en place et à ce que des échantillons de référence et de rétention aient été prélevés. Le programme de suivi de la stabilité peut être réalisé sur le site de fabrication du pays tiers.

4. Le site de fabrication responsable de la certification qualifie le fabricant du pays tiers et effectue une surveillance périodique, y compris au moyen d'audits sur place, afin de garantir le respect des bonnes pratiques de fabrication et des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 41

Opérations de reconditionnement

La personne qualifiée d'un site de fabrication qui ne participe qu'aux opérations de reconditionnement certifie que le reconditionnement a été effectué conformément aux exigences applicables en matière de bonnes pratiques de fabrication.

Article 42

Gestion des déviations non planifiées

En cas d'écart imprévu par rapport au processus de fabrication ou aux méthodes de contrôle analytique, une personne qualifiée ne peut confirmer la conformité ou certifier le lot que si les conditions suivantes sont remplies:

- a) les spécifications applicables aux substances actives, aux excipients, aux articles de conditionnement et aux produits finis sont respectées;
- b) il existe une évaluation approfondie de l'impact de la déviation permettant de conclure que celle-ci n'a pas d'effet négatif sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du produit;
- c) le cas échéant, la nécessité d'inclure le ou les lots concernés dans le programme de suivi de la stabilité a été évaluée.

CHAPITRE IX
ACTIVITÉS EXTERNALISÉES

Article 43

Exigences applicables aux activités externalisées

1. L'externalisation d'opérations liées à la fabrication ou au contrôle de médicaments vétérinaires est couverte par un contrat écrit qui prévoit une délimitation claire des responsabilités de chaque partie.
2. Le fabricant («donneur d'ordre») évalue l'aptitude du contractant («sous-traitant») à réaliser les activités externalisées.
3. Le donneur d'ordre veille à ce que des informations adéquates soient transmises au sous-traitant aux fins de l'exécution des activités externalisées et à ce qu'il soit conscient de tout problème lié au produit ou aux travaux, susceptible de présenter un danger pour les locaux, les équipements, le personnel, d'autres matières ou d'autres produits.
4. Les aspects supplémentaires suivants sont couverts dans le contrat:
 - a) le sous-traitant respecte les bonnes pratiques de fabrication;
 - b) le sous-traitant autorise le donneur d'ordre et les autorités compétentes à effectuer des audits ou des inspections en lien avec les activités externalisées;
 - c) toutes les informations relatives aux activités externalisées ainsi que les échantillons de référence sont soit transférés au donneur d'ordre ou, à défaut, le donneur d'ordre y a accès;
 - d) le sous-traitant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat, sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre.
5. Le donneur d'ordre examine et évalue les informations et les résultats relatifs aux activités externalisées et prend les mesures appropriées le cas échéant.

CHAPITRE X
DÉFAUTS DE QUALITÉ ET RAPPEL DES PRODUITS

Article 44

Défauts de qualité

1. Un système est mis en place pour garantir que toutes les réclamations relatives à la qualité, qu'elles soient reçues oralement ou par écrit, sont enregistrées et investiguées de manière approfondie et que des mesures appropriées sont mises en œuvre, y compris le rappel de médicaments vétérinaires, le cas échéant.
2. Le personnel chargé de la gestion des réclamations relatives à la qualité et de l'investigation des défauts qualité est indépendant des services commerciaux, à moins que cela ne soit justifié. Si la personne qualifiée impliquée dans la certification des lots concernés ne participe pas à l'examen, elle en est informée rapidement.
3. Des procédures opérationnelles sont élaborées pour décrire les mesures à prendre à la réception d'une réclamation relative à la qualité. Ces procédures opérationnelles portent au moins sur les éléments suivants:
 - a) la détermination de l'étendue du défaut qualité;
 - b) l'évaluation des risques posés par le défaut qualité;
 - c) l'identification des causes racines potentielles du défaut qualité ou, lorsque ces causes racines ne peuvent être établies, la raison la plus probable;
 - d) la nécessité de prendre des mesures appropriées de réduction des risques;

- e) la nécessité de prendre des mesures correctives ou préventives;
 - f) l'évaluation de l'incidence que toute mesure de rappel peut avoir sur la disponibilité du médicament vétérinaire;
 - g) les communications internes et externes à effectuer.
4. Si le traitement des réclamations relatives à la qualité et des défauts qualité présumés est géré de manière centralisée au sein d'une organisation, les rôles et responsabilités correspondants des parties concernées sont documentés.
5. Si le médicament vétérinaire est fabriqué par une entité qui n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le rôle et les responsabilités du fabricant, du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et de tout autre tiers concerné sont définis par écrit.
6. Lorsqu'un défaut qualité est découvert ou suspecté dans un lot, il convient d'examiner s'il est nécessaire de contrôler d'autres lots ou, le cas échéant, d'autres produits afin de déterminer s'ils sont également touchés. Les lots qui peuvent contenir des parties du lot ou des composants défectueux sont examinés.
7. Les investigations sur les défauts qualité intègrent la revue des rapports antérieurs sur les défauts qualité ou de toute autre information pertinente indiquant l'existence de problèmes spécifiques ou récurrents.
8. Au cours d'une investigation, la priorité est de veiller à ce que des mesures appropriées de réduction des risques soient prises. Toutes les décisions et mesures adoptées correspondent au niveau de risque et sont documentées. L'efficacité des mesures correctives et préventives mises en œuvre fait l'objet d'un suivi.
9. Les défauts de qualité sont signalés dès que possible au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes sont également informées en cas de confirmation d'un défaut de qualité susceptible d'entraîner le rappel du produit ou d'une restriction de sa distribution. Les déviations non planifiées telles que décrites à l'article 42 ne doivent pas être notifiées.
10. Les mesures visant à remédier aux défauts de qualité sont proportionnées aux risques, la priorité étant la protection des animaux traités et la sécurité des utilisateurs. Dans la mesure du possible, les mesures à prendre font l'objet d'une discussion préalable avec les autorités compétentes concernées.

Article 45

Rappels de produits

1. Des procédures de rappel de produits sont établies, précisant notamment comment un rappel doit être initié, qui doit être informé en cas de rappel (y compris les autorités compétentes) et comment les produits rappelés doivent être traités. Le rôle et les tâches respectifs du fabricant et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne l'initiation et l'organisation des rappels sont clairement établis.
2. Il convient de veiller à ce que les opérations de rappel puissent être initiées rapidement et à tout moment. Dans certains cas, et afin de protéger la santé des consommateurs ou des animaux, il peut être nécessaire de rappeler les produits avant d'établir la cause racine ou l'ampleur totale du défaut qualité.
3. L'efficacité de la procédure de rappel est évaluée périodiquement, y compris pendant les heures de bureau et en dehors des heures de bureau. La possibilité d'effectuer des simulations de rappel est envisagée et le résultat de cette évaluation est documenté.
4. Les produits rappelés sont identifiés et stockés séparément dans une zone sécurisée dans l'attente d'une décision sur leur sort. L'état d'avancement du rappel est enregistré jusqu'à la clôture de la procédure de rappel et un rapport final comportant un comparatif entre les quantités distribuées et récupérées des produits ou lots concernés est établi.
5. Toutes les autorités compétentes concernées sont informées avant l'initiation d'un rappel, sauf si une action urgente est nécessaire pour protéger la santé des consommateurs ou des animaux. Les autorités compétentes sont également informées des situations dans lesquelles aucune mesure de rappel n'est proposée pour un lot défectueux parce que sa date de péremption a expiré.
6. Outre les rappels, d'autres mesures de réduction des risques peuvent être envisagées pour gérer les risques présentés par des défauts qualité, telles que la transmission d'informations appropriées aux professionnels de santé. Ces mesures sont examinées avec les autorités compétentes et approuvées par celles-ci.

CHAPITRE XI
DISPOSITIONS FINALES

Article 46

Entrée en vigueur et application

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.
Il s'applique à compter du 16 juillet 2026.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 17 octobre 2025.

Par la Commission
La présidente
Ursula VON DER LEYEN

ANNEXE I

PRODUITS STÉRILES ET FABRICATION ASEPTIQUE

SECTION I

CHAMP D'APPLICATION

Les exigences supplémentaires énoncées dans la présente annexe s'appliquent à la fabrication de produits stériles et de produits nécessitant une fabrication aseptique.

SECTION II

PRINCIPES GÉNÉRAUX

- II.1. La fabrication de produits stériles est soumise à des exigences particulières afin de réduire à un niveau minimum les risques de contamination microbienne, particulière et par des endotoxines/pyrogènes. Les aspects suivants sont tout particulièrement pris en considération:
- a) les locaux, les équipements et les procédés sont conçus, qualifiés et/ou validés de manière appropriée et, le cas échéant, font l'objet d'une vérification en continu. L'utilisation de technologies appropriées (par exemple, les systèmes barrières à accès restreint, les isolateurs, les systèmes robotisés, les méthodes rapides/alternatives et les systèmes de surveillance en continu) est envisagée pour accroître la protection du produit contre d'éventuelles sources externes de contamination microbienne, particulière et par des endotoxines/pyrogènes, et contribuer à la détection rapide des contaminants potentiels dans l'environnement et le produit;
 - b) le personnel possède les qualifications, l'expérience et la formation adéquates, en mettant l'accent sur les principes relatifs à la protection des produits stériles;
 - c) les procédés et les systèmes de surveillance pour la fabrication de produits stériles sont conçus, mis en service, qualifiés, surveillés et régulièrement réévalués par du personnel possédant les connaissances appropriées (notamment en matière de procédés, d'ingénierie et de microbiologie);
 - d) les matières premières et les articles de conditionnement font l'objet de contrôles et d'essais appropriés afin de veiller à ce que le niveau de biocharge et d'endotoxines/de pyrogènes convienne à l'utilisation;
 - e) les procédés associés à la finition et au stockage des produits stériles ne compromettent pas la stérilité du produit. Parmi les aspects à prendre en considération à cet égard figurent l'intégrité des contenants et le maintien de conditions de stockage adéquates;
 - f) toutes les non-conformités, telles que les essais de stérilité non conformes, les dépassements des seuils lors de la surveillance environnementale ou les écarts par rapports aux procédures établies, font l'objet d'une investigation appropriée avant la certification/libération du lot. L'enquête détermine l'impact potentiel sur les procédés et sur la qualité du produit et si d'autres procédés ou lots sont potentiellement concernés. La raison de l'inclusion ou de l'exclusion d'un produit ou d'un lot du champ d'application de l'investigation est clairement justifiée et enregistrée.
- II.2. Les procédés, les équipements, les locaux et les activités de fabrication sont gérés conformément aux principes de gestion du risque qualité, de manière à détecter, à évaluer et à maîtriser de manière proactive les risques potentiels pour la qualité. La surveillance ou les tests ne sont pas considérés à eux seuls comme suffisants pour garantir la stérilité.
- II.3. Une stratégie de contrôle de la contamination est élaborée par le fabricant et mise en œuvre sur le site. Cette stratégie vise à éviter la contamination en identifiant tous les points critiques de contrôle et en évaluant l'efficacité des moyens de maîtrise (conception, procédures, documentation technique et organisationnelle) et des mesures de surveillance mis en œuvre pour gérer les risques. L'efficacité de la stratégie de contrôle de la contamination fait l'objet d'un examen périodique et, le cas échéant, la stratégie est mise à jour afin d'améliorer en permanence les méthodes de fabrication et de contrôle.

- II.4. Bien que la stratégie de contrôle de la contamination comprenne une série de mesures interdépendantes qui sont généralement évaluées, contrôlées et surveillées individuellement, l'efficacité des mesures mises en œuvre fait l'objet d'une évaluation globale.
- II.5. L'élaboration de la stratégie de contrôle de la contamination requiert une connaissance détaillée des techniques et des procédés. Les sources potentielles de contamination sont imputables aux débris microbiens et cellulaires (par exemple, pyrogènes, endotoxines) ainsi qu'aux particules (par exemple, verre et autres particules visibles et subvisibles). Les éléments à prendre en considération dans le cadre d'une stratégie de contrôle de la contamination sont, sans s'y limiter, les suivants:
- la conception de l'installation et des procédés, y compris la documentation associée;
 - les locaux et les équipements;
 - le personnel;
 - les utilités;
 - le contrôle des matières premières, y compris les contrôles en cours de fabrication;
 - les contenants et les dispositifs de fermeture;
 - l'agrément des fournisseurs de composants clés et des fournisseurs de services critiques;
 - la gestion des activités externalisées et la disponibilité/la transmission des informations critiques entre les parties;
 - la validation des procédés, y compris des procédés de stérilisation;
 - la maintenance préventive: la maintenance des équipements, des utilités et des locaux (maintenance planifiée et non planifiée) afin de réduire le risque de contamination à un niveau minimum;
 - le nettoyage et la désinfection;
 - les systèmes de surveillance, y compris une évaluation de la faisabilité de l'introduction de méthodes alternatives scientifiquement éprouvées qui optimisent la détection de la contamination de l'environnement;
 - les mécanismes de prévention: analyse des tendances, investigation détaillée, détermination des causes racines, actions correctives et préventives et nécessité de disposer d'outils d'investigation complets;
 - l'amélioration continue sur la base des informations acquises de ce qui précède.
- II.6. Les changements apportés aux systèmes en place font l'objet d'une évaluation de leur incidence éventuelle sur la stratégie de contrôle de la contamination avant et après leur mise en œuvre.
- II.7. Le fabricant prend toutes les mesures et précautions nécessaires pour garantir la stérilité des produits fabriqués dans ses installations. Il convient de ne pas se fier uniquement aux procédés de stérilisation terminale ou aux contrôles qualité effectués sur les produits finis.

SECTION III

LOCAUX

III.1. Exigences générales

- III.1.1. La fabrication de produits stériles est effectuée dans des salles blanches appropriées, dont l'accès se fait par des vestiaires qui servent de sas au personnel et par des sas pour les équipements et les matières.
- III.1.2. Les salles blanches et les vestiaires sont entretenus selon un standard de propreté approprié et alimentés en air qui passe par des filtres d'une efficacité appropriée. Les contrôles et la surveillance sont scientifiquement justifiés et évaluent efficacement l'état des conditions environnementales des salles blanches, des sas et des trappes de transfert.

- III.1.3. Les différentes opérations de préparation des composants, de préparation des produits et de répartition sont effectuées au moyen de mesures de séparation techniques et opérationnelles appropriées dans la salle blanche ou dans les locaux afin d'éviter tout mélange et toute contamination.
- III.1.4. Les systèmes barrières à accès restreint (ci-après les «RABS») ⁽¹⁾ ou les isolateurs peuvent réduire à un niveau minimum la contamination microbienne liée aux interventions humaines directes dans la zone critique ⁽²⁾. Leur utilisation est donc envisagée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination; le recours à d'autres méthodes est justifié.
- III.1.5. Les zones/salles blanches sont réparties selon les classes suivantes:
- a) Classe A: pour les opérations à haut risque, telles que la ligne de fabrication aseptique, la zone de répartition, la localisation des bols à bouchon, le conditionnement primaire ouvert ou la réalisation de connexions aseptiques sous la protection de l'air primaire ⁽³⁾.
Normalement, de telles conditions sont assurées par une protection d'un flux d'air localisé, comme des postes de travail à flux d'air unidirectionnel ⁽⁴⁾ au sein du RABS ou des isolateurs. Le maintien d'un flux d'air unidirectionnel est démontré et qualifié dans l'ensemble de la zone de classe A. Les interventions directes des opérateurs (par exemple sans la protection de la technologie barrière et du port de gants) dans la zone de classe A sont réduites à un niveau minimum.
 - b) Classe B: il s'agit de la salle blanche servant d'environnement à la classe A pour la préparation et la répartition aseptiques (à l'exception des isolateurs). Les pressions différentielles sont surveillées en permanence. Les salles blanches de classe inférieure à la classe B peuvent être envisagées lorsque la technologie de l'isolateur est utilisée (voir la section III.3.3 de la présente annexe).
 - c) Classes C et D: pour les étapes moins critiques de la fabrication de produits stériles répartis dans des conditions d'asepsie ou pour installer des isolateurs. Elles peuvent également être utilisées pour la préparation/répartition de produits stérilisés dans leur récipient final.
- III.1.6. Dans les salles blanches et les zones critiques, toutes les surfaces exposées sont lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire à un niveau minimum la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes.
- III.1.7. Afin de réduire l'accumulation de poussières et de faciliter le nettoyage, il n'y a pas de recoins difficiles à nettoyer. La présence de rebords, d'étagères, d'armoires et d'équipements est donc réduite à un niveau minimum. Les portes sont conçues de manière à éviter les recoins qui ne peuvent pas être nettoyés. Les portes coulissantes ne sont généralement pas souhaitables pour cette raison.
- III.1.8. Les matériaux utilisés dans les salles blanches, tant pour la construction de la salle que pour les éléments utilisés dans la pièce, sont choisis de manière à réduire à un niveau minimum la génération de particules et à permettre si nécessaire l'utilisation répétée d'agents de nettoyage, de désinfectants et de sporicides.
- III.1.9. Les plafonds sont conçus et scellés de manière à éviter toute contamination provenant de l'espace situé au-dessus.
- III.1.10. Les éviers et les siphons ne sont pas autorisés dans les zones de classe A et B. Dans les zones de classe inférieure, des systèmes anti-retours sont installés entre la machine ou les éviers et les siphons. Les siphons de sol dans les salles blanches de classe inférieure sont équipés de système anti-retour ou de garde d'eau pour éviter tout reflux et sont régulièrement nettoyés, désinfectés et entretenus.

⁽¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «système barrière à accès restreint» un système qui fournit un environnement fermé, mais non entièrement hermétique, répondant à des conditions de qualité de l'air définies, et utilisant une enceinte à paroi rigide et des gants intégrés pour séparer son espace interne de l'environnement des salles blanches environnantes. Les surfaces internes du RABS sont désinfectées et décontaminées par un agent sporicide. Les opérateurs utilisent des gants, des demi-scaphandres, un ou plusieurs systèmes de transfert rapide et d'autres ports de transfert intégrés pour effectuer des manipulations ou transférer des matières à l'intérieur du RABS. Selon la conception, les portes sont rarement ouvertes et seulement dans des conditions strictement prédéfinies.

⁽²⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «zone critique» un espace dans la zone de réalisation des procédés aseptique dans lequel le produit et les surfaces critiques sont exposés à l'environnement.

⁽³⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «air primaire» l'air filtré qui n'a pas été interrompu avant d'entrer en contact avec le produit exposé et les surfaces en contact avec le produit.

⁽⁴⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «flux d'air unidirectionnel», un écoulement d'air se déplaçant dans une seule direction, avec régularité et uniformité, et à une vitesse suffisante pour éliminer de manière reproductible les particules de la zone critique de production ou de test.

- III.1.11. Les salles blanches sont alimentées par un air filtré qui maintient une pression positive et/ou un flux d'air positif par rapport à l'environnement d'une classe inférieure dans toutes les conditions de fonctionnement et qui ventile efficacement la zone. Les pièces adjacentes de classes différentes ont une pression différentielle de l'air d'au moins 10 Pa (valeur indicative). Une attention particulière est accordée à la protection de la zone critique.
- III.1.12. Les exigences susmentionnées concernant l'alimentation en air et les pressions peuvent être modifiées lorsqu'il est nécessaire de confiner certaines matières (par exemple, des produits pathogènes, hautement toxiques ou radioactifs ou des matières virales ou bactériennes vivantes). Cette modification peut inclure des sas pressurisés positivement ou négativement qui empêchent les matières dangereuses de contaminer les zones environnantes. Lorsque, pour des raisons de confinement, il est nécessaire que l'air s'écoule vers une zone critique, la source de l'air provient d'une zone de même classe ou de classe supérieure.
- III.1.13. La décontamination des installations [par exemple, les salles blanches et les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC)] et le traitement de l'air quittant une zone propre peuvent être nécessaires pour certaines opérations sur la base d'une évaluation des risques (par exemple, dans le contexte de la production faisant intervenir des matières pathogènes, hautement toxiques ou radioactives ou des matières virales ou bactériennes vivantes, lorsqu'il existe un risque de propagation dans l'environnement ou lorsque la contamination a été détectée).
- III.1.14. L'écoulement de l'air à l'intérieur des salles blanches et des zones est visualisé et il est démontré qu'il n'y a pas de passage d'air des zones de classe inférieure vers les zones de classe supérieure et que l'air ne transite pas par des zones moins propres (comme le sol), et ne doit pas être amené au contact des opérateurs ou des équipements ce qui pourrait transférer la contamination vers les zones de classe supérieure. Les règles suivantes s'appliquent en particulier:
- a) lorsqu'un flux d'air unidirectionnel est requis, des études de visualisation sont réalisées pour en déterminer la conformité;
 - b) lorsque des produits répartis et scellés sont transférés dans une salle blanche adjacente de classe inférieure via un petit point de sortie, des études de visualisation du flux d'air démontrent que l'air ne pénètre pas des salles blanches de classe inférieure vers la zone de classe B;
 - c) lorsqu'il est démontré que le mouvement de l'air constitue un risque de contamination pour la zone propre ou la zone critique, des mesures correctives, telles que l'amélioration de la conception, sont mises en œuvre;
 - d) les études de visualisation de l'écoulement de l'air sont réalisées à la fois au repos et en activité (par exemple, en simulant les interventions de l'opérateur). Les enregistrements vidéo des études de visualisation de l'écoulement de l'air sont conservés. Les résultats des études de visualisation de l'air sont documentés et dûment pris en considération lors de l'établissement du programme de surveillance de l'environnement de l'installation.
- III.1.15. Des indicateurs de pressions différentielles sont installés entre les salles blanches et/ou entre les isolateurs et leur environnement immédiat. Les points de consigne et la criticité des pressions différentielles sont pris en considération dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination. Les pressions différentielles considérées comme critiques sont surveillées et enregistrées en permanence. Un système d'alarme est mis en place pour signaler instantanément toute défaillance de l'alimentation en air ou une diminution des pressions différentielles (en dessous des limites fixées pour celles considérées comme critiques) et avertir les opérateurs. Le signal d'alarme ne peut être acquitté sans une évaluation et une procédure est disponible pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un signal d'alarme est émis. Lorsque des temporisations pour les alarmes sont établies, celles-ci sont évaluées et justifiées. Les autres pressions différentielles de l'air sont surveillées et enregistrées à intervalles réguliers.
- III.1.16. Les installations sont conçues de manière à permettre l'observation des activités de production depuis l'extérieur des zones de classe A et B (par exemple, par la mise en place de fenêtres ou de caméras à distance offrant une vue complète de la zone et des procédés, permettant ainsi l'observation et la supervision sans avoir à entrer). Cette exigence est prise en considération lors de la conception de nouvelles installations ou de la rénovation d'installations existantes.

III.2. Transfert d'équipements et de matières et déplacement du personnel

- III.2.1. Le transfert d'équipements et de matières entre l'intérieur et l'extérieur des salles blanches et des zones critiques est l'une des plus importantes sources potentielles de contamination et des contrôles appropriés sont donc mis en œuvre. En particulier, le transfert de matières, d'équipements et de composants vers les zones de classe A ou B s'effectue au moyen d'un processus unidirectionnel. Dans la mesure du possible, les articles sont stérilisés et transférés vers ces zones à travers des stériliseurs à double porte (par exemple, au moyen d'un autoclave à double porte ou d'un four/tunnel de dépyrogénéation) scellés dans le mur. Lorsque la stérilisation au moment du transfert des articles n'est pas possible, une procédure validée permettant d'atteindre le même objectif — à savoir ne pas introduire de contaminant — est mise en œuvre (par exemple, à l'aide d'un procédé de désinfection efficace lors du transfert, de systèmes de transfert rapide pour les isolateurs ou, pour les matières gazeuses ou liquides, d'un filtre retenant les bactéries). Le retrait d'articles des zones de classe A et B (par exemple, matières, déchets, prélèvements environnementaux) est effectué au moyen d'un processus unidirectionnel distinct. Si cela n'est pas possible, une procédure de gestion des mouvements (entrants/sortants) non simultanés est envisagée et des mesures de maîtrise appropriées sont mises en œuvre pour éviter toute contamination potentielle.
- III.2.2. Seuls les matières et les équipements figurant sur une liste approuvée, élaborée sur la base d'une évaluation lors de la validation du procédé de transfert, sont transférés vers les zones de classe A ou B via un sas ou une trappe de transfert. Tout article non approuvé qui doit être transféré fait l'objet d'une autorisation préalable à titre d'exception.
- III.2.3. Le transfert de matière ou d'équipement d'une zone de classe inférieure ou non classée vers une zone propre de classe supérieure fait l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection proportionnés aux risques. Les équipements et les matières (qui sont destinés à être utilisés dans la zone de classe A) sont protégés lorsqu'ils transitent par la zone de classe B. Des mesures appropriées d'évaluation et d'atténuation des risques sont appliquées et enregistrées, et incluent un programme spécifique de désinfection et de surveillance approuvé par le service responsable de l'assurance qualité.
- III.2.4. Les sas sont conçus et utilisés pour garantir une séparation physique et réduire à un niveau minimum la contamination microbienne et particulière des différentes zones, et sont utilisés pour le déplacement de matières/matériels et de personnel entre les différentes classes. Dans la mesure du possible, les sas utilisés pour le passage du personnel sont séparés de ceux utilisés pour le transfert des matières/matériels. Lorsque cela n'est pas possible, une procédure de transfert (personnel/matières ou matériels) non simultanée est envisagée. Les sas sont alimentés efficacement en air filtré pour que la classe de la salle blanche soit maintenue. La dernière partie du sas présente, à l'état «au repos», le même degré de propreté (particules viables et totales) que la salle blanche dans laquelle elle conduit. Il est souhaitable d'utiliser des vestiaires séparés pour entrer dans la zone de classe B et en sortir. Lorsque cela n'est pas possible, une procédure de gestion des activités (entrée/sortie) non simultanée est envisagée. Lorsque le risque de contamination est élevé, des vestiaires séparés pour entrer dans les zones de production et en sortir sont utilisés.
- III.2.5. Les aspects suivants sont pris en considération dans la conception des sas:
- sas personnel ⁽³⁾: en général, les équipements de lavage des mains ne sont prévus que dans la première partie du vestiaire et ne sont pas présentes dans les vestiaires donnant directement accès à la zone de classe B;
 - sas matériel ⁽⁴⁾: les sas et les trappes de transfert sont conçus pour protéger l'environnement de classe supérieure, par exemple par une ventilation efficace avec un apport d'air filtré actif.
- Pour les trappes de transfert et les sas (pour les matières/matériels et le personnel), les portes d'entrée et de sortie ne sont pas ouvertes simultanément. Pour les sas menant aux zones de classe A et B, un système de verrouillage est utilisé. Pour les sas menant aux zones de classe C et D, un système d'avertissement visuel et/ou sonore est minima utilisé. Lorsque cela est nécessaire pour maintenir la séparation des zones, un délai entre la fermeture et l'ouverture des portes verrouillées est mis en place.

⁽³⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «sas personnel» une zone de propreté croissante utilisée pour l'entrée du personnel (par exemple, de la zone de classe D à la zone de classe C, ou de la zone de classe C à la zone de classe B).

⁽⁴⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «sas matériel» une zone utilisée pour le transfert de matériels et d'équipements.

III.3. Technologies barrières

III.3.1. Les isolateurs ou les RABS et les procédés associés sont conçus pour garantir une protection en séparant l'environnement de classe A de l'environnement de la salle voisine. Les risques liés à l'entrée ou au retrait des articles pendant le traitement sont réduits à un niveau minimum par la mise en œuvre de technologies ou de systèmes validés appropriés.

III.3.2. La conception de la technologie et des procédés utilisés garantit que des conditions appropriées sont maintenues dans la zone critique afin de protéger le produit exposé pendant les opérations.

a) Exigences applicables aux isolateurs:

- la conception des isolateurs ouverts garantit des conditions de classe A avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et un flux d'air unidirectionnel qui balaye les produits exposés pendant le traitement puis s'évacue;
- la conception des isolateurs fermés garantit des conditions de classe A avec une protection adéquate des produits exposés pendant le traitement. Le flux d'air peut ne pas être totalement unidirectionnel dans les isolateurs fermés où sont effectuées des opérations simples. Cependant, tout flux d'air turbulent ⁽⁷⁾ n'augmente pas le risque de contamination du produit exposé. Lorsque des lignes de fabrication sont installées dans des isolateurs fermés, des conditions de classe A sont assurées avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et un flux d'air unidirectionnel qui balaye les produits exposés pendant le traitement puis s'évacue;
- les isolateurs à pression négative ne sont utilisés que lorsque le confinement du produit est jugé essentiel (par exemple, pour les produits radiopharmaceutiques) et des mesures spécialisées de maîtrise des risques sont appliquées pour garantir que la zone critique n'est pas compromise.

b) Exigences applicables aux RABS: la conception des RABS garantit des conditions de classe A avec un flux d'air unidirectionnel et une protection par de l'air primaire dans la zone critique. Un flux d'air positif depuis la zone critique vers l'environnement immédiat est maintenu.

III.3.3. L'environnement où se situent les isolateurs ou les RABS garantit que le risque de transfert de la contamination est réduit à un niveau minimum.

a) Exigences applicables aux isolateurs:

- la classification de l'environnement appliquée est fondée sur une évaluation des risques et justifiée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination. L'environnement où se situent les isolateurs ouverts correspond généralement à la classe C au minimum, tandis que l'environnement où se situent les isolateurs fermés correspond au minimum à la classe D;
- les principaux éléments à prendre en considération lors de l'évaluation des risques dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination d'un isolateur sont notamment le programme de biodécontamination, le degré d'automatisation, l'incidence des manipulations à travers les gants susceptibles de compromettre la protection par l'air primaire des points critiques du procédé, l'incidence d'une perte potentielle de l'intégrité de la barrière et/ou des gants, les mécanismes de transfert utilisés et les activités telles que le montage ou la maintenance qui peuvent nécessiter l'ouverture des portes avant la biodécontamination finale de l'isolateur. Lorsque d'autres risques liés au procédé sont mis en évidence, l'environnement doit correspondre à une classe supérieure; si cela n'est pas le cas, il convient de le justifier de manière appropriée dans la stratégie de contrôle de la contamination;
- des études de visualisation de l'écoulement de l'air sont réalisées aux interfaces des isolateurs ouverts pour démontrer l'absence d'entrée d'air.

⁽⁷⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «flux d'air turbulent» l'écoulement d'air qui n'est pas unidirectionnel. L'air turbulent dans les salles blanches ventile celles-ci à l'aide de flux mélangés et assure le maintien d'une qualité de l'air acceptable.

- b) Exigences applicables aux RABS: l'environnement immédiat des RABS utilisés pour le traitement aseptique correspond à la classe B au minimum et des études de visualisation de l'écoulement de l'air sont réalisées pour démontrer l'absence d'entrée d'air pendant les interventions, y compris lors des ouvertures des portes, le cas échéant.

III.3.4. Les matériaux utilisés pour les systèmes de gants (tant pour les isolateurs que pour les RABS) présentent une résistance mécanique et chimique appropriée. La fréquence de remplacement des gants est définie dans la stratégie de contrôle de la contamination.

- a) Exigences applicables aux isolateurs:

- les tests d'étanchéité du système de gants sont effectués à l'aide d'une méthodologie adaptée tenant compte de l'utilisation prévue et des risques encourus. Les tests sont effectués à intervalles définis. En général, les tests d'intégrité des gants sont effectués au moins au début et à la fin de chaque lot ou campagne. Des tests d'intégrité supplémentaires peuvent être nécessaires en fonction de la durée de la campagne.

La surveillance de l'intégrité des gants comprend une inspection visuelle à chaque utilisation et après toute manipulation susceptible de nuire à leur intégrité.

Pour les activités de traitement aseptique manuel (c'est-à-dire les composés manuels de l'opérateur, le remplissage, le placement et/ou le scellage d'un récipient ouvert avec un produit stérile) lorsqu'une seule unité ou un lot de petite taille est produit, la fréquence de vérification de l'intégrité peut être fondée sur d'autres critères, tels que le début et la fin de chaque session de fabrication;

- des tests d'intégrité/d'étanchéité des systèmes d'isolateurs sont effectués à intervalles définis.

- b) Exigences applicables aux RABS: les gants utilisés dans la zone de classe A sont stérilisés avant leur installation et stérilisés ou efficacement biodécontaminés par une méthode validée avant chaque campagne de fabrication. S'ils sont exposés à l'environnement immédiat du RABS pendant le processus, ils sont désinfectés selon une méthode approuvée après chaque exposition. Les gants font l'objet d'un examen visuel à chaque utilisation, et des tests d'intégrité sont effectués à intervalles réguliers.

III.3.5. Les méthodes de décontamination (nettoyage et biodécontamination et, le cas échéant, inactivation des matières biologiques) sont dûment documentées. Le processus de nettoyage précédant l'étape de biodécontamination est essentiel car tout résidu restant peut inhiber l'efficacité du processus de décontamination. Il est démontré que les agents de nettoyage et de biodécontamination utilisés n'ont pas d'incidence négative sur le produit fabriqué dans le RABS ou l'isolateur.

- a) Exigences applicables aux isolateurs: le processus de biodécontamination de l'intérieur est automatisé, validé et contrôlé dans le cadre de paramètres de cycle définis et comprend un agent sporicide sous une forme appropriée (par exemple, sous forme gazeuse ou vaporisée). Les gants sont correctement étendus avec les doigts séparés pour garantir le contact avec l'agent. Les méthodes utilisées (nettoyage et biodécontamination sporicide) rendent les surfaces intérieures et la zone critique de l'isolateur exemptes de micro-organismes viables.
- b) Exigences applicables aux RABS: la désinfection sporicide comprend l'application systématique d'un agent sporicide à l'aide d'une méthode qui a été validée et dont il a été démontré qu'elle agit sur toutes les surfaces intérieures et garantit un environnement approprié pour le traitement aseptique.

III.4. Qualification des salles blanches et des équipements ventilés par de l'air propre

III.4.1. Les salles blanches et les équipements ventilés par de l'air propre tels que les unités à flux d'air unidirectionnel ⁽⁸⁾, les RABS et les isolateurs, utilisés pour la fabrication de produits stériles/la fabrication aseptique, sont qualifiés en fonction des caractéristiques requises de l'environnement. Chaque opération de fabrication nécessite un niveau approprié de propreté de l'environnement, dans l'état «en activité», afin de réduire à un niveau minimum le risque de contamination du produit ou des matières manipulés. Des niveaux de propreté appropriés dans les états «au repos» et «en activité» sont également maintenus.

III.4.2. Les salles blanches et les équipements ventilés par de l'air propre sont qualifiés conformément à l'annexe V. La qualification des salles blanches et des équipements ventilés par de l'air propre consiste à évaluer le niveau de conformité de la salle ou de l'équipement classé avec les exigences applicables au regard de son utilisation prévue ⁽⁹⁾. Les éléments suivants font partie des exigences en matière de qualification (lorsque cela est pertinent pour la conception/le fonctionnement de l'installation):

- le test d'étanchéité et d'intégrité du système de filtration;
- le mesurage du flux d'air — volume et vitesse;
- le mesurage de la pression différentielle de l'air;
- le mesurage et la visualisation de la direction du flux d'air;
- le niveau de contamination microbienne de l'air et des surfaces;
- le mesurage de la température;
- le mesurage de l'humidité relative;
- le test de récupération;
- le test d'étanchéité de l'enceinte de confinement.

III.4.3. La classification des salles blanches fait partie de leur qualification. Elle permet d'évaluer le niveau de propreté de l'air en mesurant la concentration de particules totales. Les activités de classification sont planifiées et réalisées de manière à éviter toute incidence sur le procédé ou la qualité du produit. Par exemple, la classification initiale est effectuée lors d'opérations simulées et la reclassification lors d'opérations simulées ou lors de la simulation de procédé aseptique.

III.4.4. Pour la classification des salles blanches, il convient de mesurer le nombre total des particules de taille égale ou supérieure à 0,5 et 5 µm. Cette mesure est effectuée à la fois au repos et lors d'opérations simulées, conformément aux limites définies dans le tableau 1.

- L'état «au repos» est l'état dans lequel l'installation de toutes les utilités est terminée (y compris tout système HVAC opérationnel) avec les principaux équipements de fabrication installés comme spécifié mais ne fonctionnant pas et sans personnel présent dans la salle.
- Les limites de particules totales indiquées dans le tableau 1 pour l'état «au repos» sont atteintes après une période de «nettoyage» à la fin des opérations et des activités de vide de ligne ou de nettoyage. La durée du «nettoyage» (valeur indicative de moins de 20 minutes) est déterminée pendant la qualification des locaux, documentée et respectée dans les procédures pour rétablir un état de propreté qualifié en cas de perturbation pendant le fonctionnement.

⁽⁸⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «unité à flux d'air unidirectionnel» une enceinte alimentée par un flux d'air unidirectionnel filtré. La notion est interchangeable avec celle d'«unité à flux d'air laminaire».

⁽⁹⁾ Il convient de noter que la qualification des salles blanches est un processus différent de celui de la surveillance de l'environnement.

- L'état «en activité» est l'état dans lequel l'installation de la salle blanche est terminée, le système HVAC entièrement opérationnel, les équipements installés et fonctionnant selon le mode opératoire défini par le fabricant et en présence du nombre maximal d'opérateurs simulant ou effectuant les opérations de fabrication de routine.

Tableau 1

Concentration maximale autorisée de particules totales aux fins de la classification

Classe	Limites maximales applicables aux particules totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites maximales applicables aux particules totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	au repos	en activité	au repos	en activité
A	3 520	3 520	Non précisé ⁽¹⁾	Non précisé ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Non précisé ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéfini ⁽²⁾	29 300	Non prédéfini ⁽²⁾

⁽¹⁾ Une classification incluant des particules de $5 \mu\text{m}$ peut être envisagée, le cas échéant, conformément à la stratégie de contrôle de la contamination ou à l'historique des tendances.

⁽²⁾ Pour la classe D, les limites «en activité» ne sont pas prédéfinies. Le fabricant établit ces limites sur la base d'une évaluation des risques et des données de routine, le cas échéant.

- III.4.5. Pour la classification de la salle blanche, il convient de respecter le nombre minimal de points de prélèvement et leur positionnement, conformément à la norme ISO 14644, partie 1. Pour la zone de traitement aseptique et son environnement immédiat (respectivement, les zones de classe A et de classe B), des points de prélèvement supplémentaires sont considérés comme appropriés compte tenu des risques, et toutes les zones de traitement critiques, telles que les points de répartition et les dispositifs de fermeture du récipient, sont évaluées. Les zones de traitement critiques sont déterminées sur la base d'une évaluation des risques documentée et d'une connaissance du procédé et des opérations à effectuer dans la zone.
- III.4.6. La vitesse de l'air alimenté par les unités de flux d'air unidirectionnel est dûment justifiée dans le protocole de qualification, y compris l'emplacement pour la mesure de cette vitesse. La vitesse de l'air est conçue, mesurée et maintenue pour garantir qu'un flux d'air unidirectionnel approprié assure la protection du produit et des composants ouverts au poste de travail (par exemple, là où des opérations à haut risque sont menées et où le produit et/ou les composants sont exposés). Les unités de flux d'air unidirectionnel fournissent une vitesse d'air homogène comprise entre 0,36 et 0,54 m/s (valeur indicative) au poste de travail, sauf justification scientifique contraire dans la stratégie de contrôle de la contamination. Les études de visualisation de l'écoulement de l'air sont en corrélation avec la mesure de la vitesse de l'air.
- III.4.7. Le niveau de contamination microbienne des salles blanches est déterminé dans le cadre de la qualification de ces salles. Le nombre de points de prélèvement est fondé sur une évaluation des risques documentée et sur les résultats obtenus à partir de la classification des salles, des études de visualisation de l'écoulement de l'air et de la connaissance du procédé et des opérations à effectuer dans la zone. Les limites maximales de contamination microbienne pendant la qualification de chaque classe sont indiquées dans le tableau 2. La qualification comprend à la fois les états «au repos» et «en activité».

Tableau 2

Niveau maximal de contamination microbienne autorisé pendant la qualification

Classe	Échantillon d'air UFC (°)/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures (°)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/gélose
A	Pas de croissance		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) Aux fins de la présente annexe, on entend par «unité formant colonie» ou «UFC» une seule colonie détectable qui provient d'un ou plusieurs micro-organismes. Les unités formant colonies sont généralement exprimées en UFC par ml pour les échantillons liquides, en UFC par m³ pour les échantillons d'air et en UFC par échantillon pour les échantillons traités sur des milieux solides tels que les boîtes de Pétri ou les géloses de contact.

(°) Les boîtes de Pétri sont exposées pendant la durée des opérations et changées au besoin après un maximum de 4 heures. Le temps d'exposition est fondé sur des études de récupération et ne permet pas la dessiccation des milieux utilisés.

Note 1: toutes les méthodes indiquées pour une classe donnée dans le tableau sont utilisées pour qualifier la zone de cette classe. Si l'une des méthodes mentionnées dans le tableau n'est pas utilisée ou si d'autres méthodes sont utilisées, la méthode adoptée est dûment justifiée.

Note 2: les limites sont exprimées en UFC dans tout le document. Si des technologies différentes ou nouvelles sont utilisées et donnent des résultats différents de ceux fondés sur l'UFC, le fabricant justifie scientifiquement les limites appliquées et, si possible, les met en corrélation avec l'UFC.

Note 3: pour la qualification de l'habillement du personnel, les limites indiquées pour les géloses de contact et les empreintes de gants dans le tableau 6 s'appliquent.

Note 4: les méthodes d'échantillonnage ne présentent pas de risque de contamination pour les opérations de fabrication.

III.4.8. La requalification des salles blanches et des équipements ventilés par de l'air propre est effectuée périodiquement selon des procédures définies. La requalification comprend au moins les éléments suivants:

- classification des salles blanches (concentration en particules totales);
- test d'intégrité des filtres finaux;
- mesurage du volume du flux d'air;
- vérification de la pression différentielle de l'air entre les salles;
- mesurage de la vitesse de l'air: ce mesurage est requis pour les zones de répartition alimentées par un flux d'air unidirectionnel (par exemple, lors de la répartition de produits stérilisés dans leur récipient final ou dans l'environnement immédiat d'une classe A et de RABS). Dans le cas des zones de classe B, C et D, le mesurage de la vitesse de l'air se fonde sur une évaluation des risques, qui est documentée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination. Enfin, pour les classes avec un flux d'air non unidirectionnel, le test de récupération remplace le mesurage de la vitesse de l'air.

III.4.9. L'intervalle de temps maximal pour la requalification des zones de classe A et B est de 6 mois, tandis que l'intervalle de temps maximal pour la requalification des zones de classe C et D est de 12 mois.

En outre, une requalification appropriée comprenant au moins les essais susmentionnés est également effectuée après la mise en œuvre d'une action corrective pour remédier à un cas de non-conformité dans les équipements ou les locaux ou, le cas échéant, après un changement apporté aux équipements, aux locaux ou aux procédés. Parmi les exemples de changements nécessitant une requalification figurent une interruption du flux d'air qui affecte le fonctionnement de l'installation, une modification de la conception de la salle blanche ou des paramètres de réglage opérationnels du système HVAC, ou des activités de maintenance ayant une incidence sur le fonctionnement de l'installation (par exemple, le changement des filtres finaux).

III.5. Désinfection

- III.5.1. La désinfection des salles blanches est particulièrement importante. Plus précisément, les salles blanches sont minutieusement nettoyées et désinfectées, conformément à un programme écrit. Plusieurs types de désinfectants sont utilisés pour que, lorsque leurs modes d'action sont différents, leur utilisation combinée soit efficace contre les bactéries et les champignons. La désinfection comprend l'utilisation périodique d'un agent sporicide. Une surveillance est effectuée régulièrement afin d'évaluer l'efficacité du programme de désinfection et de détecter les changements dans les types de flore microbienne (par exemple, les organismes résistants au programme de désinfection utilisé).

Pour que la désinfection soit efficace, un nettoyage préalable est nécessaire afin d'éliminer la contamination des surfaces. En outre, dans certains cas, un procédé de nettoyage est mis en œuvre pour éliminer efficacement les résidus des désinfectants.

- III.5.2. Le procédé de désinfection est validé. Les études de validation démontrent l'adéquation et l'efficacité des désinfectants, selon leurs modalités d'utilisation spécifiques et sur le type de matériau de surface, ou de matériau représentatif si cela est justifié, et justifient les durées de péremption des solutions préparées.
- III.5.3. Les désinfectants et détergents utilisés dans les zones de classe A et B sont stérilisés avant d'être utilisés. Les désinfectants utilisés dans les zones de classe C et D peuvent également devoir être stérilisés lorsque cela est jugé approprié dans la stratégie de contrôle de la contamination. Lorsque les désinfectants et les détergents sont dilués/préparés par le fabricant du produit stérile, cela est fait de manière à éviter toute contamination et à surveiller toute contamination microbienne. Leurs dilutions sont conservées dans des récipients préalablement nettoyés (et stérilisés si nécessaire) et ne sont stockées que pendant une durée déterminée. Si les désinfectants et les détergents sont fournis «prêts à l'emploi», les résultats des certificats d'analyse ou de conformité peuvent être acceptés sous réserve que le fournisseur soit dûment qualifié.
- III.5.4. Lorsque la fumigation ou la désinfection à la vapeur (par exemple, le peroxyde d'hydrogène en phase vapeur) des salles blanches et des surfaces associées est utilisée, l'efficacité de l'agent de fumigation et du système de dispersion utilisé est maîtrisée et validée.

SECTION IV

ÉQUIPEMENTS

- IV.1. Une description écrite et détaillée des équipements est disponible (y compris les schémas du procédé et de l'équipement de mesurage, le cas échéant). Elle fait partie du dossier de qualification initiale et est tenue à jour.
- IV.2. Les exigences en matière de surveillance des équipements sont établies dans le cadre de la qualification. Les alarmes liées aux procédés et aux équipements font l'objet d'un accusé de réception et d'une évaluation des tendances. La fréquence à laquelle les alarmes sont évaluées est fonction de leur criticité (les alarmes critiques sont examinées immédiatement).
- IV.3. Dans la mesure du possible, les équipements, les accessoires et les services sont conçus et installés de manière à ce que les opérations, la maintenance et les réparations puissent être effectuées à l'extérieur de la salle blanche. Si la maintenance est effectuée dans la salle blanche et que les conditions de propreté et/ou d'asepsie requises ne peuvent être respectées, des précautions telles que la limitation de l'accès à la zone de travail au personnel spécifié ou la mise en œuvre de protocoles de travail et de procédures de maintenance clairement définis sont envisagées. Des opérations supplémentaires de nettoyage, de désinfection et de surveillance de l'environnement sont également envisagées. Si la stérilisation des équipements est nécessaire, elle est effectuée, dans la mesure du possible, après le remontage complet.
- IV.4. Le procédé de nettoyage est validé comme étant capable d'éliminer tout résidu ou débris qui pourrait nuire à l'efficacité de l'agent désinfectant utilisé et de réduire à un niveau minimum la contamination chimique, microbienne et particulaire du produit pendant le processus et avant la désinfection.

- IV.5. Pour les procédés aseptiques, les parties en contact direct et indirect avec le produit sont stérilisées. Aux fins du respect de cette exigence, les «parties en contact direct avec le produit» sont celles par lesquelles passe le produit, telles que les aiguilles de remplissage ou les pompes, tandis que les «parties en contact indirect avec le produit» sont les parties de l'équipement qui n'entrent pas en contact avec le produit, mais qui peuvent entrer en contact avec d'autres surfaces stérilisées qui sont essentielles à la stérilité globale du produit (par exemple, les articles stérilisés tels que les dispositifs de fermeture et les composants stérilisés).
- IV.6. L'ensemble des équipements, tels que les stérilisateur, les systèmes de traitement de l'air (y compris de filtration de l'air) et les systèmes d'eau font l'objet d'une qualification, d'une surveillance et d'une maintenance planifiée. Une fois la maintenance terminée, leur remise en service est approuvée.
- IV.7. Lorsqu'une maintenance non planifiée d'un équipement critique pour la stérilité du produit est effectuée, une évaluation de l'incidence potentielle sur la stérilité du produit est réalisée et enregistrée.
- IV.8. Une bande transporteuse ne traverse pas une cloison entre une zone de classe A ou B et une zone de traitement dont la propreté de l'air est moindre, sauf si la bande elle-même est stérilisée en permanence (par exemple dans un tunnel de stérilisation).
- IV.9. Les compteurs de particules, y compris les tubes de prélèvement, sont qualifiés. Les spécifications recommandées par le fabricant sont prises en considération pour le diamètre du tube et les rayons de courbure. En général, la longueur du tube ne dépasse pas 1 mètre, sauf si cela est justifié, et le nombre de coudes est réduit à un niveau minimum. Les compteurs de particules portables munis de tubes de prélèvement de faible longueur sont utilisés à des fins de classification. Les sondes de prélèvement isocinétiques ⁽¹⁰⁾ sont utilisées dans les systèmes à flux d'air unidirectionnel. Elles sont orientées de manière appropriée et placées le plus près possible de l'emplacement critique pour faire en sorte que les prélèvements soient représentatifs.

SECTION V

UTILITÉS

V.1. Exigences générales

- V.1.1. La nature et l'étendue des contrôles appliqués aux systèmes d'utilités sont proportionnelles au risque pour la qualité du produit associé à cette utilité. L'incidence de l'utilité sur la qualité du produit est déterminée au moyen d'une évaluation des risques et documentée dans la stratégie de contrôle de la contamination.

Les utilités suivantes peuvent généralement être considérées comme associées à un risque plus élevé:

- celles qui sont en contact direct avec le produit, par exemple l'eau de lavage et de rinçage, les gaz et la vapeur pour la stérilisation;
- celles qui sont en contact avec les matières qui finiront par faire partie du produit;
- celles qui sont en contact avec des surfaces qui entrent en contact avec le produit;
- celles qui ont une incidence directe sur le produit.

- V.1.2. Les utilités sont conçues, installées, qualifiées, exploitées, maintenues et surveillées de manière que le système fonctionne comme prévu.

- V.1.3. Les résultats pour les paramètres critiques et les attributs de qualité critiques des utilités à haut risque font l'objet d'une analyse régulière des tendances afin que les capacités du système restent appropriées.

⁽¹⁰⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «sonde de prélèvement isocinétique» une sonde de prélèvement conçue pour perturber le moins possible l'air afin que les particules circulent à travers l'embout de manière équivalente à ce qu'aurait été leur progression dans la zone si l'embout n'avait pas été présent [c'est-à-dire la condition d'échantillonnage pour laquelle la vitesse moyenne de l'air entrant dans la sonde de prélèvement est presque la même ($\pm 20\%$) que la vitesse moyenne du flux d'air à cet endroit].

- V.1.4. Les dossiers d'installation des systèmes d'utilités sont conservés tout au long du cycle de vie du système, y compris les plans et les schémas, les matériaux de construction et les spécifications du système. Parmi les informations importantes à conserver figurent:
- le sens de circulation du fluide, les pentes, le diamètre et la longueur;
 - les données sur les réservoirs et les récipients;
 - les vannes, les filtres, les drains, les points de prélèvement et d'utilisation.
- V.1.5. Les canalisations, gaines et autres utilités ne sont pas présentes dans les salles blanches. Si leur présence est inévitable, elles sont installées de manière à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés ou de surfaces difficiles à nettoyer. En outre, l'installation permet le nettoyage et la désinfection de la surface extérieure des canalisations.
- V.2. **Systèmes d'eau** ⁽¹¹⁾
- V.2.1. Les installations de traitement et de distribution de l'eau sont conçues, construites, installées, mises en service, qualifiées, surveillées et maintenues de manière à prévenir toute contamination microbiologique et à garantir un approvisionnement fiable en eau d'une qualité appropriée. En particulier, des mesures sont prises pour réduire à un niveau minimum le risque de présence de particules, de contamination/prolifération microbienne et d'endotoxines/de pyrogènes (par exemple, prévoir une inclinaison des canalisations pour garantir une vidange complète et éviter les bras morts ⁽¹²⁾). Lorsque des filtres sont inclus dans le système, une attention particulière est accordée à leur surveillance et à leur entretien.
- V.2.2. Les systèmes d'eau sont qualifiés et validés pour maintenir des niveaux appropriés de contrôle physique, chimique et microbien, en tenant compte de l'effet des variations saisonnières.
- V.2.3. La circulation de l'eau reste turbulente dans les canalisations des systèmes de distribution d'eau afin de réduire à un niveau minimum le risque d'adhérence microbienne et de formation ultérieure de biofilms. Le débit est défini pendant la qualification et fait l'objet d'une surveillance régulière.
- V.2.4. L'eau pour préparations injectables est produite à partir d'une eau répondant aux spécifications définies au cours du processus de qualification, stockée et distribuée de manière à réduire à un niveau minimum le risque de croissance microbienne (par exemple, par une circulation constante à une température supérieure à 70 °C). En outre, l'eau pour préparations injectables est produite par distillation ou par un procédé de purification équivalent à la distillation, tel que l'osmose inverse associée à d'autres techniques appropriées telles que l'électrodéionisation (EDI), l'ultrafiltration ou la nanofiltration.
- V.2.5. Lorsque les cuves de stockage de l'eau pour préparations injectables sont équipées de filtres d'évent hydrophobes retenant les bactéries, les filtres ne sont pas une source de contamination et l'intégrité du filtre est testée avant l'installation et après l'utilisation. Des contrôles sont mis en place pour empêcher la formation de condensation sur le filtre (par exemple, en le chauffant).
- V.2.6. Afin de réduire à un niveau minimum le risque de formation de biofilms, la stérilisation, la désinfection ou la régénération des systèmes d'eau sont effectuées conformément à un planning établi et en tant que mesure corrective après des résultats non conformes aux limites ou aux spécifications. La désinfection d'un système d'eau par des produits chimiques est suivie d'une procédure de rinçage/nettoyage validée. En outre, l'eau est testée après la désinfection/régénération. Les résultats des tests chimiques sont vérifiés avant que le système d'eau ne soit remis en service et il convient de vérifier que les résultats microbiologiques/relatifs aux endotoxines sont conformes aux spécifications avant que les lots fabriqués avec l'eau provenant de ce système ne soient pris en considération pour la certification/libération.

⁽¹¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «système d'eau» un système de production, de stockage et de distribution de l'eau, généralement conforme à une qualité pharmacopée spécifique (par exemple, eau purifiée et eau pour préparation injectable).

⁽¹²⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «bras mort» la longueur de tuyau dépourvu de circulation (où le fluide peut rester statique) qui est supérieure à 3 fois le diamètre interne du tuyau.

- V.2.7. Une surveillance chimique et microbienne régulière des systèmes d'eau est effectuée pour faire en sorte que l'eau continue de satisfaire aux exigences de la pharmacopée. Les niveaux d'alerte sont fixés sur la base des données de la qualification initiale, puis réévalués périodiquement sur la base des données obtenues lors des requalifications ultérieures, des contrôles de routine et des examens. L'examen des données de surveillance continue est effectué afin de détecter toute tendance défavorable dans le fonctionnement du système. Les programmes de prélèvement sont fondés sur les données de qualification et tiennent compte des points de prélèvement potentiels les plus défavorables, en veillant à ce qu'au moins un prélèvement représentatif de l'eau utilisée pour les procédés de fabrication soit inclus chaque jour, ainsi que toute autre exigence supplémentaire qui pourrait s'avérer nécessaire conformément à la stratégie de contrôle de la contamination. Afin de faire en sorte que des prélèvements d'eau représentatifs soient obtenus régulièrement à des fins d'analyse, les programmes de prélèvement couvrent tous les points de sortie et d'utilisation à intervalles réguliers.
- V.2.8. Les dépassements des niveaux d'alerte sont documentés et examinés, et comprennent un examen pour déterminer si le dépassement est un événement individuel (isolé) ou si les résultats indiquent une tendance défavorable ou une détérioration du système. Chaque dépassement des limites d'action est examiné afin de déterminer la ou les causes profondes probables et toute incidence potentielle sur la qualité du produit et les procédés de fabrication.
- V.2.9. Les systèmes d'eau pour préparations injectables incluent des systèmes de surveillance en continu tels que le carbone organique total (COT) et la conductivité, car ceux-ci peuvent donner une meilleure indication du fonctionnement global du système que des prélèvements ponctuels. Les emplacements des capteurs sont fondés sur une évaluation des risques.
- V.2.10. L'eau utilisée dans la production est conforme à la monographie actuelle de la pharmacopée en vigueur.
- V.3. **Vapeur utilisée comme agent stérilisant direct**
- V.3.1. L'eau alimentant un générateur de vapeur pure (vapeur propre) est purifiée de manière appropriée. Les générateurs de vapeur pure sont conçus, qualifiés et exploités de manière à garantir que la qualité de la vapeur produite respecte les niveaux définis de produits chimiques et d'endotoxines.
- V.3.2. La vapeur utilisée comme agent stérilisant direct est de qualité appropriée et ne contient pas d'additifs à un niveau susceptible de provoquer une contamination du produit ou de l'équipement. Dans le cas de générateurs fournissant de la vapeur pure pour la stérilisation directe du matériel ou des surfaces en contact avec le produit (par exemple, charges d'autoclaves d'articles solides/poreux), le condensat de vapeur est conforme aux exigences de la monographie actuelle pour l'eau pour préparations injectables de la pharmacopée en vigueur (l'analyse microbienne n'est pas obligatoire pour le condensat de vapeur). Un calendrier de prélèvement approprié est également mis en place pour que de la vapeur pure représentative soit obtenue à des fins d'analyse sur une base régulière. D'autres aspects de la qualité de la vapeur pure utilisée pour la stérilisation sont évalués périodiquement en fonction de paramètres validés, y compris — sauf justification contraire — les gaz non condensables, le degré de siccité (fraction sèche) et la surchauffe.
- V.4. **Gaz et systèmes de vide**
- V.4.1. Les gaz qui entrent en contact direct avec le produit ou les surfaces du conditionnement primaire présentent une qualité chimique, particulière et microbienne appropriée. Tous les paramètres pertinents, y compris la teneur en huile et en eau, sont spécifiés en tenant compte de l'utilisation et du type de gaz, de la conception du système de production de gaz et, le cas échéant, ces paramètres sont conformes à la monographie actuelle de la pharmacopée en vigueur ou aux exigences relatives à la qualité du produit.

- V.4.2. Les gaz utilisés dans les procédés aseptiques sont filtrés à l'aide d'un filtre stérilisant ⁽¹³⁾ (dont la taille nominale des pores est de 0,22 µm maximum) au point d'utilisation. Lorsque le filtre est utilisé pour un lot (par exemple, pour la filtration du gaz utilisé pour l'inertage des produits répartis dans des conditions d'asepsie) ou comme filtre évent des cuves contenant le produit, les résultats du test d'intégrité sont examinés dans le cadre du processus de certification/libération des lots. Toute canalisation de transfert ou tuyauterie située après le filtre de stérilisation finale est stérilisée. Lorsque des gaz sont utilisés dans le procédé, une surveillance microbienne du gaz est effectuée périodiquement au point d'utilisation.
- V.4.3. Lorsque le reflux à partir des systèmes de vide ou de pression présente un risque potentiel pour le produit, un ou plusieurs mécanismes sont mis en place pour empêcher le reflux lorsque le système de vide ou de pression est à l'arrêt.
- V.5. **Systèmes de chauffage, de refroidissement et hydrauliques**
- V.5.1. Les principaux équipements associés aux systèmes hydrauliques, de chauffage et de refroidissement sont, dans la mesure du possible, situés à l'extérieur de la salle de répartition. Des contrôles appropriés sont mis en œuvre pour contenir tout déversement et/ou toute contamination croisée associés aux fluides du système.
- V.5.2. Des systèmes appropriés sont mis en place pour garantir que toute fuite de ces systèmes qui présenterait un risque pour le produit soit détectée (par exemple, un système d'indication des fuites).

SECTION VI

PERSONNEL

- VI.1. Le fabricant veille à ce qu'il y ait suffisamment de personnel, dûment qualifié, formé et expérimenté dans la fabrication et le contrôle des produits stériles, ainsi que dans toute technologie de fabrication spécifique utilisée dans les opérations de fabrication du site.
- VI.2. Seul le nombre minimal de personnes requis est présent dans les salles blanches. Le nombre maximal d'opérateurs dans les salles blanches est déterminé et documenté. Lors d'activités telles que la qualification initiale et la simulation de procédé aseptique, le nombre maximal d'opérateurs pouvant être présents dans la salle blanche est dûment pris en considération afin de ne pas compromettre l'assurance de stérilité.
- VI.3. L'ensemble du personnel, y compris les personnes chargées du nettoyage, de la maintenance, de la surveillance et celles qui accèdent aux salles blanches, reçoit une formation régulière sur les aspects importants pour la fabrication de produits stériles/la fabrication aseptique, y compris sur l'habillement, les bases de la microbiologie et de l'hygiène, avec un accent particulier sur les pratiques dans les salles blanches, le contrôle de la contamination, les techniques d'asepsie et la protection des produits stériles (pour les opérateurs entrant dans les salles blanches de classe B et/ou intervenant dans celles de classe A) et les conséquences potentielles pour les animaux traités si le produit n'est pas stérile/ne répond pas aux spécifications de qualité requises. Le niveau de formation est fonction de la criticité de la fonction et de la zone dans laquelle le personnel travaille.
- VI.4. Le personnel accédant aux zones de classe A et B est formé au port de la blouse et au comportement en zone aseptique. Le respect des procédures d'habillement en zone aseptique est confirmé par un test avant l'entrée en fonction et est réévalué périodiquement (au moins une fois par an). Le test comprend à la fois une évaluation visuelle et microbienne [à l'aide de points de contrôle tels que les doigts gantés, les avant-bras, le buste et la cagoule (masque facial/frontal)].

⁽¹³⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «filtre stérilisant» un filtre qui, une fois validé de manière appropriée, est capable d'éliminer une charge microbienne définie d'un fluide ou d'un gaz produisant un effluent stérile. Habituellement, ces filtres ont une taille de pores égale ou inférieure à 0,22 µm.

- VI.5. L'accès non supervisé aux zones de classe A et B où se déroulent ou se dérouleront des opérations aseptiques est limité au personnel dûment qualifié, qui a réussi le test de l'habillement et un test de simulation de procédé aseptique.

Le personnel non qualifié n'entre pas dans les salles blanches de classe B ou de classe A en activité. Si nécessaire, et dans des cas exceptionnels, les fabricants établissent des procédures écrites décrivant le processus par lequel le personnel non qualifié peut être introduit dans les zones de classe B et A. Un représentant autorisé du fabricant supervise le personnel non qualifié pendant ses activités et évalue l'incidence de ces activités sur la propreté de la zone. L'accès de ces personnes est évalué et enregistré.

- VI.6. Un processus de disqualification du personnel est mis en place sur la base d'aspects tels que l'évaluation en continu et/ou la détection d'une tendance défavorable dans le programme de surveillance du personnel et/ou un échec dans un test de simulation de procédé aseptique. Une fois disqualifié, l'opérateur suit une nouvelle formation et obtient une nouvelle qualification avant d'être autorisé à participer à nouveau à des pratiques d'asepsie. Pour les opérateurs qui entrent dans des salles blanches de classe B ou qui effectuent une intervention dans des zones de classe A, il est conseillé de réussir un test de simulation de procédé aseptique pour obtenir cette nouvelle qualification.

- VI.7. Des normes élevées d'hygiène personnelle et de propreté sont essentielles. Lorsqu'un état de santé susceptible d'introduire un risque microbien excessif est déclaré par le personnel concerné ou apparaît d'une autre manière, l'accès à la salle blanche est interdit. Les conditions sanitaires et les mesures à prendre à l'égard du personnel susceptible d'introduire un risque microbien excessif sont documentées dans des procédures pertinentes.

- VI.8. Le personnel intervenant dans la manipulation/transformation de matières d'origine humaine/animale ou de cultures de micro-organismes autres que ceux utilisés dans le procédé de fabrication en cours, ou dans d'autres activités susceptibles d'avoir une incidence négative sur la qualité (par exemple, une contamination microbienne), ne pénètre pas dans les zones propres, sauf si des procédures d'entrée et de décontamination clairement définies et efficaces ont été suivies et documentées.

- VI.9. Les montres-bracelets, le maquillage, les bijoux, les autres objets personnels tels que les téléphones portables et tout autre objet non essentiel ne sont pas autorisés dans les zones propres. Les appareils électroniques utilisés dans les salles blanches, par exemple les téléphones portables et les tablettes, qui sont fournis par le fabricant uniquement pour être utilisés dans les salles blanches, peuvent être acceptés s'ils sont conçus de manière à permettre un nettoyage et une désinfection proportionnels à la classe de la zone dans laquelle ils sont utilisés. L'utilisation et la désinfection de ces équipements sont prévues dans la stratégie de contrôle de la contamination.

- VI.10. L'habillement dans les salles blanches et le lavage des mains sont effectués conformément à des procédures écrites visant à réduire à un niveau minimum la contamination des vêtements portés dans ces salles et/ou le transfert de contaminants vers les zones propres.

- VI.11. Les vêtements et leur qualité sont adaptés au procédé et à la classe de la zone de travail. Ils sont portés de manière à protéger le produit contre toute contamination. Lorsque le type de vêtements requis doit protéger l'opérateur contre le produit, il convient également de veiller à ce que la protection du produit contre la contamination ne soit pas compromise.

La propreté et l'intégrité des vêtements sont vérifiées visuellement immédiatement avant et après l'habillement. L'intégrité de la tenue est également vérifiée à la sortie. Avant l'utilisation de vêtements et de protections oculaires stérilisés, il convient de vérifier qu'ils ont fait l'objet d'une stérilisation, qu'ils restent dans les limites du temps de stockage spécifié et que l'emballage n'a pas été altéré. Les vêtements réutilisables (y compris les protections oculaires) sont remplacés si des dommages sont constatés, ou à une fréquence déterminée lors des études de qualification. La qualification des vêtements tient compte de toutes les exigences nécessaires en matière d'essais sur les vêtements, y compris les dommages causés aux vêtements qui ne peuvent pas être détectés par une simple inspection visuelle.

VI.12. Une description des habillages généralement requis pour chaque classe de propreté est donnée ci-dessous:

a) classe B (y compris l'accès/les interventions dans la classe A):

- des vêtements appropriés destinés à être utilisés sous une combinaison stérilisée sont portés avant l'habillement;
- des gants en caoutchouc ou en plastique non poudrés, stérilisés de manière appropriée, sont portés lors de l'enfilage des vêtements stérilisés;
- une cagoule stérile recouvre tous les cheveux (y compris les poils du visage) et, si elle est séparée du reste de la tenue, elle est rentrée dans le col de la combinaison stérile;
- un masque stérile et des protections oculaires stériles (par exemple des lunettes) sont portés pour couvrir et enfermer toute la surface du visage et prévenir l'émission de gouttelettes et de particules;
- des chaussures stérilisées appropriées (par exemple, des surbottes) sont portées;
- les bas de pantalons sont rentrés à l'intérieur des chaussures et les manches sont rentrées dans une deuxième paire de gants stériles portés par-dessus la paire portée lors de l'enfilage de la tenue;
- le vêtement de protection réduit à un niveau minimum la dissémination de fibres ou de particules et retient les particules émises par le corps. L'émission de particules et l'efficacité de la rétention des particules par les tenues sont évaluées lors de la qualification du vêtement;
- les vêtements sont emballés et pliés de manière à permettre aux opérateurs d'enfiler la blouse sans toucher la surface extérieure du vêtement et à éviter que le vêtement ne touche le sol;

b) classe C:

- les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts;
- il convient de porter une combinaison pantalon d'une ou deux pièces, serrée aux poignets et à col montant, ainsi que des chaussures ou des surchaussures désinfectées de manière appropriée; ils réduisent à un niveau minimum la dissémination de fibres et de particules;
- une tenue supplémentaire comprenant des gants et un masque facial peut être exigée dans les zones de classe C lors de la réalisation d'activités qui présentent un risque de contamination;

c) classe D:

- les cheveux, la barbe et la moustache sont couverts;
- il convient de porter une combinaison de protection générale et des chaussures ou surchaussures désinfectées de manière appropriée;
- des mesures appropriées sont prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone propre;
- une tenue supplémentaire comprenant des gants et un masque peut être exigée dans les zones de classe D lors de la réalisation d'activités qui présentent un risque de contamination.

VI.13. L'habillement en salle blanche est effectué dans des vestiaires d'un niveau de propreté approprié afin de préserver la propreté des tenues. Les vêtements d'extérieur, y compris les chaussettes (autres que les sous-vêtements personnels) ne sont pas introduits dans les vestiaires menant directement aux zones de classe B et C. Une combinaison pantalon d'une ou deux pièces de l'établissement, couvrant toute la longueur des bras et des jambes et des chaussettes de l'établissement couvrant les pieds sont portées avant d'entrer dans les vestiaires pour les zones de classe B et C. Les combinaisons et les chaussettes de l'établissement ne présentent pas de risque de contamination de la zone d'habillement ou des procédés.

- VI.14. Tout opérateur entrant dans les zones de classe B ou A porte à chaque entrée des vêtements de protection propres et stérilisés (y compris des protections oculaires et des masques) d'une taille appropriée. La durée maximale pendant laquelle la tenue stérilisée peut être portée avant d'être remplacée lors d'un changement d'équipe est définie dans le cadre de la qualification de celle-ci.
- VI.15. Les gants sont régulièrement désinfectés pendant les opérations. Les vêtements et les gants sont changés immédiatement s'ils sont endommagés et présentent un risque de contamination du produit.
- VI.16. Les vêtements réutilisables de la zone propre sont nettoyés dans une blanchisserie convenablement séparée des opérations de production, selon un procédé qualifié garantissant que les vêtements ne sont pas endommagés ou contaminés par des fibres ou des particules pendant les processus répétés de lavage. Les installations de nettoyage utilisées n'introduisent pas de risque de contamination ou de contamination croisée. Après le lavage et avant l'emballage, les vêtements sont inspectés visuellement pour vérifier qu'ils ne sont pas endommagés et qu'ils sont propres. Le processus de gestion des tenues est déterminé dans le cadre du programme de qualification de ces dernières et comporte un nombre maximal de cycles de lavage et de stérilisation.
- VI.17. Les activités dans les zones propres qui ne sont pas essentielles au procédé de production sont réduites au minimum, en particulier lorsque des opérations aseptiques sont en cours. Afin d'éviter l'émission excessive de particules et d'organismes, les mouvements du personnel sont lents, contrôlés et méthodiques. Les opérateurs effectuant des opérations aseptiques respectent les techniques d'asepsie en permanence afin d'éviter les changements dans les flux d'air susceptibles d'introduire de l'air de qualité inférieure dans la zone critique. En outre, les mouvements à proximité de la zone critique sont limités et l'obstruction du passage du flux d'air unidirectionnel (air primaire) est évitée.

SECTION VII

PRODUCTION ET TECHNOLOGIES SPÉCIFIQUES

VII.1. **Produits stérilisés dans leur récipient final** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. La préparation des composants et du matériel est effectuée dans une salle blanche au moins de classe D, afin de limiter le risque de contamination microbienne, particulière et par des endotoxines/pyrogènes, de sorte que le produit soit apte à la stérilisation. Toutefois, lorsque le produit présente un risque élevé ou inhabituel de contamination microbienne (qui serait dû, par exemple, au fait que celui-ci favorise activement la croissance microbienne, que sa répartition n'intervient pas avant une longue période ou qu'il n'est pas transformé principalement dans des récipients fermés), la préparation est alors effectuée dans un environnement de classe C au moins. La préparation des pommades, des crèmes, des suspensions et des émulsions est également effectuée dans un environnement de classe C au moins avant la stérilisation terminale.

Par dérogation à l'environnement de classe C prévu ci-dessus, dans des cas exceptionnels, par exemple lorsque le procédé de fabrication entraîne la production de poudre/poussière qui ne peut être évitée par des moyens raisonnables, la préparation des produits à stériliser dans leur récipient final peut être effectuée dans un environnement de classe D. Pour la mise en œuvre de la classe D dans ce cas exceptionnel, le fabricant est tenu de procéder à une évaluation des risques et d'appliquer des mesures appropriées pour faire en sorte qu'il n'y ait pas d'incidence négative sur la qualité du produit. Cette procédure est documentée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination.

- VII.1.2. Les récipients et les articles de conditionnement primaire sont nettoyés à l'aide de procédés validés afin de garantir que la contamination particulière, par des endotoxines/pyrogènes et microbienne (biocharge) est contrôlée de manière appropriée.

⁽¹⁴⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «stérilisation terminale» l'application d'un agent de stérilisation ou de conditions létales à un produit dans son récipient final afin d'atteindre un niveau d'assurance de stérilité prédéterminé, d'une valeur inférieure ou égale à 10^{-6} (par exemple, la probabilité théorique qu'il y ait un seul micro-organisme viable présent sur ou dans une unité stérilisée est inférieure ou égale à 1×10^{-6}).

- VII.1.3. La répartition des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final est réalisée dans un environnement de classe C au moins. Toutefois, lorsqu'il existe un risque inhabituel de contamination du produit par l'environnement (en raison, par exemple, de la lenteur de l'opération de répartition, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant la fermeture), le produit est réparti en classe A avec un environnement de classe C au moins, sauf si des mesures supplémentaires sont mises en œuvre pour garantir l'absence d'incidence négative sur la qualité du produit, auquel cas l'opération de répartition a lieu — au moins — dans un environnement de classe D.
- VII.1.4. Afin de réduire le niveau de biocharge et de particules avant la répartition du produit dans les récipients finaux, le traitement de la solution en vrac comporte, si possible, une étape de filtration à l'aide d'un filtre retenant les micro-organismes et une durée limite entre la préparation et la répartition est fixée.
- VII.1.5. Le tableau 3 fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes.

Tableau 3

Exemples d'opérations et de classes pour les opérations de préparation et de traitement des produits stérilisés dans leur récipient final

Classe A	Répartition de produits en cas de risque inhabituel/élevé de contamination microbienne, sauf si une classe inférieure peut être justifiée conformément à la section VII.1.3.
Classe C	Préparation de solutions en cas de risque inhabituel/élevé de contamination microbienne, sauf si la classe D peut être justifiée conformément à la section VII.1.1. Répartition de produits (sauf lorsque la classe A est requise), sauf si la classe D peut être justifiée conformément à la section VII.1.3.
Classe D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de la répartition.

VII.2. Préparation et traitement aseptiques

- VII.2.1. Le procédé aseptique est documenté dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination. En particulier, les risques associés au procédé aseptique et toutes les exigences correspondantes sont définis et évalués et des contrôles appropriés sont définis, y compris les critères d'acceptation de ces contrôles, les exigences en matière de surveillance et l'examen de leur efficacité. Les méthodes et procédures de contrôle de ces risques sont clairement décrites et mises en œuvre. Les risques résiduels acceptés sont formellement documentés.
- VII.2.2. Les précautions visant à réduire à un niveau minimum la contamination microbienne, particulière et par des endotoxines/pyrogènes sur le site sont décrites dans la stratégie de contrôle de la contamination et mises en œuvre pendant la préparation de l'environnement aseptique, pendant toutes les étapes du traitement (y compris les étapes avant et après la stérilisation du produit vrac) et jusqu'à ce que le produit soit scellé dans son récipient final. La présence de matériaux susceptibles de générer des particules et des fibres est réduite à un niveau minimum dans les salles blanches.
- VII.2.3. Dans la mesure du possible, l'utilisation d'équipements tels que des RABS, des isolateurs ou d'autres systèmes est envisagée afin de réduire le besoin d'interventions critiques ⁽¹⁵⁾ dans une salle de classe A et de réduire à un niveau minimum le risque de contamination. La robotique et l'automatisation des procédés peuvent également être envisagées en vue d'éliminer les interventions humaines critiques et directes (par exemple, tunnel de chaleur sèche, chargement automatisé du lyophilisateur, stérilisation en place).
- VII.2.4. Le tableau 4 fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes environnementales.

⁽¹⁵⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «intervention critique» une intervention dans la zone critique.

Tableau 4

Exemples d'opérations et de classes pour les opérations de préparation et de traitement aseptiques

Classe A	— Assemblage aseptique de l'équipement de répartition. — Connexions effectuées dans des conditions d'asepsie (où des surfaces stérilisées en contact avec le produit sont exposées) en aval du filtre de stérilisation finale. Ces connexions sont stérilisées à la vapeur en place dans la mesure du possible. — Préparation et mélange aseptiques. — Réapprovisionnement en produits vrac, récipients et systèmes de fermeture stériles. — Retrait et refroidissement d'éléments non protégés (par exemple, sans emballage) des stérilisateur. — Mise en place et transport des articles de conditionnement primaire stériles dans la ligne de répartition aseptique alors qu'ils ne sont pas emballés. — Répartition aseptique, scellage des récipients tels que les ampoules, fermeture des flacons, transfert de flacons ouverts ou partiellement bouchés. — Chargement d'un lyophilisateur.
Classe B	— Environnement immédiat de la classe A (lorsque les opérations ne sont pas réalisées dans un isolateur). — Transport ou mise en place, tout en étant protégé de l'environnement immédiat, d'équipements, de composants et d'éléments auxiliaires destinés à être introduits dans la classe A.
Classe C	— Préparation de solutions destinées à être filtrées, y compris l'échantillonnage et la pesée.
Classe D	— Nettoyage de l'équipement. — Manipulation des composants, équipements et accessoires après le nettoyage. — Montage sous un flux d'air filtré (HEPA) des composants, équipements et accessoires nettoyés avant la stérilisation. — Montage de systèmes à usage unique (SUS) fermés et stérilisés à l'aide d'un dispositif de connexion stérile intrinsèque ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «dispositif de connexion stérile intrinsèque» un dispositif qui réduit le risque de contamination pendant le processus de connexion; l'étanchéité est obtenue de manière mécanique ou par fusion.

VII.2.5. Pour les produits dont la formulation finale ne peut pas être filtrée, les mesures suivantes sont considérées comme appropriées:

- tous les équipements et accessoires en contact avec le produit sont stérilisés avant d'être utilisés;
- toutes les matières premières ou produits intermédiaires sont stérilisés et ajoutés dans des conditions d'asepsie;
- les solutions en vrac ou les produits intermédiaires sont stérilisés.

VII.2.6. Le retrait de l'emballage, le montage et la préparation des équipements, des accessoires et des éléments auxiliaires stérilisés en contact direct ou indirect avec le produit sont considérés comme un procédé aseptique et réalisés en classe A dans un environnement de classe B. L'installation de la ligne de répartition et la répartition du produit sont considérées comme un procédé aseptique et réalisées en classe A dans un environnement de classe B. Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat est conforme à la section III.3.3 de la présente annexe.

VII.2.7. La préparation et la répartition de produits tels que les pommades, les crèmes, les suspensions et les émulsions sont réalisées en classe A dans un environnement de classe B lorsque le produit et ses composants sont exposés à l'environnement et que le produit n'est pas filtré par la suite (au moyen d'un filtre stérilisant) ou stérilisé dans son récipient final. Lorsqu'un isolateur ou un RABS est utilisé, l'environnement immédiat est conforme à la section III.3.3 de la présente annexe.

- VII.2.8. Les connexions aseptiques sont réalisées en classe A dans un environnement de classe B, sauf si elles sont stérilisées en place ultérieurement ou si elles sont réalisées avec un dispositif de connexion stérile intrinsèque qui réduit à un niveau minimum toute contamination potentielle par l'environnement immédiat. Le dispositif de connexion stérile intrinsèque est conçu de manière à atténuer le risque de contamination. Lorsqu'un isolateur est utilisé, l'environnement immédiat est conforme à la section III.3.3 de la présente annexe.

Les connexions aseptiques sont évaluées de manière appropriée et leur efficacité est vérifiée.

- VII.2.9. Les manipulations aseptiques (y compris les dispositifs de connexion stérile non intrinsèque) sont réduites à un niveau minimum grâce à l'utilisation de solutions techniques telles que des équipements prémontés et stérilisés. Dans la mesure du possible, les flexibles et les équipements en contact avec le produit sont prémontés et stérilisés en place.

- VII.2.10. Une liste des interventions autorisées et qualifiées, tant inhérentes⁽¹⁶⁾ que correctives, pouvant se produire pendant la production est établie. Les types d'interventions inhérentes et correctives, ainsi que la manière de les exécuter, sont d'abord évalués conformément aux principes de gestion du risque qualité et aux résultats de la simulation de procédé aseptique et sont tenus à jour.

Les interventions sont soigneusement conçues pour garantir que le risque de contamination de l'environnement, du procédé et du produit est effectivement réduit à un niveau minimum, y compris en tenant compte de toute incidence sur les flux d'air et les surfaces⁽¹⁷⁾ et produits critiques. Des solutions techniques sont utilisées dans la mesure du possible pour réduire à un niveau minimum l'incursion des opérateurs pendant l'intervention. Les techniques d'asepsie sont respectées en permanence, y compris l'utilisation d'outils stériles pour les manipulations.

Les interventions non autorisées/non qualifiées ne sont réalisées que dans des circonstances exceptionnelles, en tenant dûment compte des risques associés à l'intervention et avec l'autorisation de l'unité chargée de l'assurance de la qualité. En outre, les détails de l'intervention menée sont enregistrés, font l'objet d'une évaluation approfondie par le service qualité et sont dûment pris en considération lors de la libération du lot.

- VII.2.11. Les interventions et les arrêts sont enregistrés dans le dossier de lot. Chaque arrêt de ligne ou intervention est suffisamment documenté dans les dossiers de lot avec l'heure correspondante, la durée de l'événement et les opérateurs concernés.

- VII.2.12. La durée de chaque étape de la préparation et du traitement aseptiques est réduite autant que possible et des durées maximales validées sont fixées, notamment:

- le temps de stockage entre les étapes de nettoyage, de séchage et de stérilisation des équipements, des accessoires et des récipients;
- le temps de stockage des équipements, des accessoires et des récipients stérilisés avant l'utilisation et pendant la répartition/le montage;
- le temps de maintien d'un environnement décontaminé, tel que le RABS ou l'isolateur avant utilisation;
- l'intervalle de temps entre le début de la préparation d'un produit et sa stérilisation ou sa filtration sur un filtre antimicrobien (le cas échéant), jusqu'à la fin du procédé de répartition aseptique. Une durée maximale admissible est fixée pour chaque produit en tenant compte de sa composition et de la méthode de stockage;
- le temps de stockage du produit stérilisé avant la répartition;
- la durée du traitement aseptique; et
- la durée de la répartition.

⁽¹⁶⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «interventions inhérentes» des interventions qui font partie intégrante du procédé aseptique et qui sont nécessaires au montage, aux opérations de routine et/ou à la surveillance (par exemple, assemblage aseptique, réapprovisionnement en contenants, échantillonnage environnemental) et qui sont prévues dans les procédures opérationnelles standard/instructions de travail pertinentes.

⁽¹⁷⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «surface critique» une surface susceptible d'entrer directement en contact avec un produit, ses récipients ou ses systèmes de fermeture, ou d'affecter directement d'une autre manière la stérilité/l'absence de contamination.

- VII.2.13. Les opérations aseptiques (y compris la simulation de procédé aseptique) font l'objet d'une surveillance régulière par du personnel possédant une expertise spécifique en matière de traitement aseptique afin de vérifier la bonne exécution des opérations, y compris le comportement de l'opérateur dans la salle blanche, et de remédier aux pratiques inappropriées si elles sont détectées.

VII.3. Activités de finition

- VII.3.1. Les récipients du conditionnement primaire ouverts sont maintenus dans des conditions de classe A dans un environnement immédiat approprié pour la technologie, comme décrit à la section III.3.3. Pour les flacons partiellement bouchés ou les seringues préremplies, les considérations supplémentaires énoncées à la section VII.7.6 s'appliquent également.

- VII.3.2. Les récipients finaux sont fermés par des méthodes dûment validées.

- VII.3.3. Lorsque les récipients finaux sont fermés par fusion, par exemple par Soufflage-Répartition-Scellage (Blow-Fill-Seal, BFS) ou par Formage-Répartition- Scellage (Form-Fill-Seal, FFS), les poches pour usage parentéral de petit et grand volume, les ampoules en verre ou en plastique, les paramètres et variables critiques qui compromettent l'intégrité du scellage sont définis et contrôlés et surveillés efficacement pendant les opérations.

Les ampoules en verre, les unités BFS et les récipients de petit volume (≤ 100 ml) fermés par fusion font l'objet de tests d'intégrité à 100 % au moyen de méthodes validées. Pour les récipients de grand volume (> 100 ml) fermés par fusion, un échantillonnage réduit peut être acceptable lorsqu'il est scientifiquement justifié et fondé sur des données démontrant la cohérence du procédé existant et un niveau élevé de maîtrise du procédé. L'inspection visuelle n'est pas une méthode acceptable de test d'intégrité.

- VII.3.4. Des échantillons de produits utilisant des systèmes autres que la fusion sont prélevés et leur intégrité est vérifiée au moyen de méthodes validées. La fréquence des tests est fondée sur les connaissances et l'expérience acquises avec les récipients et les systèmes de fermeture utilisés. Le plan d'échantillonnage est scientifiquement justifié et fondé sur des informations telles que la gestion des fournisseurs, les spécifications des articles de conditionnement et la connaissance des procédés.

- VII.3.5. Les récipients scellés sous vide sont soumis à des tests de maintien du vide après un délai prédéterminé approprié avant la certification/libération et pendant la durée de conservation.

- VII.3.6. La validation de l'intégrité du système de fermeture du récipient tient compte de toutes les exigences en matière de transport ou d'expédition qui pourraient avoir une incidence négative sur l'intégrité du récipient (par exemple, par décompression ou températures extrêmes).

- VII.3.7. Lorsque l'équipement utilisé pour sertir les bouchons de flacon peut générer de grandes quantités de particules non viables, il convient de prendre des mesures pour éviter la contamination par ces particules, par exemple en plaçant l'équipement dans un poste physiquement séparé et équipé d'un système d'extraction d'air adéquat.

- VII.3.8. Le sertissage des flacons de produits répartis dans des conditions d'asepsie peut être considéré comme un procédé aseptique utilisant des capsules stérilisées ou comme un procédé propre réalisé en dehors de la zone aseptique. Dans ce dernier cas, les flacons sont protégés par des conditions de classe A jusqu'au moment où ils quittent la zone de traitement aseptique, puis les flacons bouchés sont protégés par une alimentation en air de classe A ⁽¹⁸⁾ jusqu'à ce que le bouchon soit sertit. L'environnement immédiat de l'alimentation en air de classe A satisfait au moins aux exigences de la classe D.

Lorsque le sertissage est un procédé manuel, il est effectué dans des conditions de classe A, soit dans un isolateur conçu de manière appropriée, soit en classe A dans un environnement de classe B.

⁽¹⁸⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «alimentation en air de classe A» l'air qui traverse un filtre qualifié pour produire de l'air permettant d'atteindre de manière complète le niveau particulaire de la classe A, mais où il n'est pas nécessaire d'effectuer une surveillance continue des particules totales ou de respecter les limites de contrôle de la classe A pour les particules viables.

- VII.3.9. Lorsque le sertissage d'un produit réparti dans des conditions d'asepsie est effectué comme une opération réalisée en dehors de la zone aseptique avec une protection par une alimentation en air de classe A, les flacons dont le bouchon est manquant ou mal positionné sont rejetés avant le sertissage. Des méthodes automatisées et dûment qualifiées de détection de la hauteur du bouchon sont mises en place.
- VII.3.10. Quand l'intervention d'un opérateur est nécessaire au niveau du sertissage, des mesures techniques et organisationnelles appropriées sont appliquées pour empêcher tout contact direct avec les flacons et réduire à un niveau minimum la contamination. Les RABS et les isolateurs peuvent être utiles pour garantir les conditions requises.
- VII.3.11. Tous les récipients remplis de produits à usage parentéral sont inspectés individuellement pour détecter toute contamination étrangère ou tout autre défaut. La classification et la criticité des défauts sont déterminées pendant la qualification et établies sur la base d'une gestion des risques et de l'historique. Les facteurs à prendre en considération incluent, sans s'y limiter, l'incidence potentielle du défaut sur l'animal traité et la voie d'administration. Une défauthèque recensant tous les types connus de défauts est créée et utilisée pour la formation du personnel chargé de la production et de l'assurance qualité.

Les défauts critiques sont déterminés en amont et non lors de l'échantillonnage et de l'inspection ultérieurs des récipients acceptés. Tout défaut critique constaté ultérieurement donne lieu à une investigation car il indique une éventuelle défaillance du processus d'inspection initiale.

Les lots présentant des niveaux inhabituels de défauts par rapport au nombre de défauts habituels du procédé (sur la base de données de routine et de tendances) sont examinés.

- VII.3.12. Lorsque des inspections sont effectuées manuellement, des conditions d'éclairage et d'arrière-plan appropriées et contrôlées sont assurées. Les taux d'inspection sont contrôlés et qualifiés de manière appropriée. Les opérateurs effectuant l'inspection sont qualifiés pour l'inspection visuelle (avec leurs verres correcteurs/lentilles s'ils en portent) au moins une fois par an. La qualification est effectuée à l'aide d'échantillons appropriés provenant des ensembles de la défauthèque du fabricant et en tenant compte des scénarios les plus défavorables (par exemple, le temps d'inspection, la vitesse de la ligne lorsque le produit est transféré à l'opérateur par un système de convoyage, la taille du récipient ou la fatigue) et comprend également des contrôles de la vue. Les conditions de travail permettent de réduire les éléments de distraction et, afin de réduire à un niveau minimum la fatigue de l'opérateur, ce dernier prend des pauses fréquentes d'une durée appropriée.
- VII.3.13. Lorsque des méthodes d'inspection automatisées sont utilisées, le procédé est validé pour détecter les défauts connus (qui peuvent avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité du produit). Les performances des méthodes automatisées sont égales ou supérieures aux méthodes d'inspection manuelle. Les performances de l'équipement sont vérifiées en utilisant des défauts représentatifs avant le démarrage et à intervalles réguliers tout au long du lot.
- VII.3.14. Les résultats de l'inspection sont enregistrés et les types et nombres de défauts sont analysés. Les niveaux de refus pour les différents types de défauts sont également analysés sur la base de principes statistiques. Lorsque des tendances défavorables sont observées, l'incidence sur les lots sur le marché est évaluée.

VII.4. **Stérilisation**

VII.4.1. *Exigences générales*

- VII.4.1.1. Dans la mesure du possible, les produits finis sont stérilisés dans leur récipient final, au moyen d'un procédé de stérilisation validé et contrôlé, car il offre une plus grande assurance de stérilité qu'un procédé de filtration stérilisante validé et contrôlé et/ou un traitement aseptique. Lorsqu'il n'est pas possible de stériliser un produit dans son récipient final, il est envisagé d'utiliser un traitement thermique terminal post-procédé aseptique ⁽¹⁹⁾, combiné à un procédé aseptique, afin d'obtenir une meilleure assurance de stérilité.

⁽¹⁹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «traitement thermique terminal post-procédé aseptique» un procédé terminal à la chaleur humide utilisé après un traitement aseptique dont il a été démontré qu'il fournit un niveau d'assurance de stérilité $\leq 10^{-6}$, mais pour lequel les exigences relatives à la stérilisation à la vapeur (par exemple $F_0 \geq 8$ min) ne sont pas atteintes. Cela peut également être bénéfique pour la destruction des virus qui ne peuvent pas être éliminés par filtration.

- VII.4.1.2. La sélection, la conception et l'emplacement de l'équipement et le cycle/programme utilisé pour la stérilisation sont fondés sur des principes et des données scientifiques qui démontrent la répétabilité et la fiabilité du procédé de stérilisation. Tous les paramètres sont définis et les paramètres critiques sont contrôlés, surveillés et enregistrés.
- VII.4.1.3. Toutes les méthodes de stérilisation sont validées. Les études de validation tiennent compte de la composition du produit, des conditions de stockage et du délai maximal entre le début de la préparation d'un produit ou matériel à stériliser et sa stérilisation. Avant d'adopter une méthode de stérilisation, il convient de valider, au moyen de mesures physiques et, le cas échéant, d'indicateurs biologiques ⁽²⁰⁾, qu'elle convient au produit et au matériel, et qu'elle est capable de réunir systématiquement les conditions de stérilisation souhaitées dans toutes les parties de chaque type de charge à traiter. Pour qu'une stérilisation soit efficace, le procédé est conçu de manière à ce que la totalité du produit ainsi que les surfaces de l'équipement et des composants soient soumis au traitement requis.
- VII.4.1.4. Une attention particulière est accordée au cas où la méthode de stérilisation du produit adoptée n'est pas décrite dans l'édition en vigueur de la pharmacopée, ou lorsqu'elle est utilisée pour un produit qui n'est pas une simple solution aqueuse. Dans la mesure du possible, la stérilisation à la chaleur est la méthode à privilégier.
- VII.4.1.5. Des schémas de chargement validés sont établis pour tous les procédés de stérilisation et schémas de chargement font l'objet d'une revalidation périodique. Les charges maximale et minimale sont également prises en considération dans la stratégie globale de validation des charges.
- VII.4.1.6. La validité du procédé de stérilisation est réexaminée à intervalles réguliers en fonction des risques. Les cycles de stérilisation à la chaleur sont revalidés au moins une fois par an pour les profils de charge considérés comme les plus défavorables. Les autres profils de charge sont validés à une fréquence appropriée qui est justifiée dans la stratégie de contrôle de la contamination.
- VII.4.1.7. Des paramètres de fonctionnement de routine sont établis et respectés pour tous les procédés de stérilisation, par exemple les paramètres physiques et les profils de charge.
- VII.4.1.8. Des mécanismes sont mis en place pour détecter un cycle de stérilisation qui n'est pas conforme aux paramètres validés. Tout cycle de stérilisation défaillant ou toute stérilisation qui s'écarte du procédé validé (par exemple, des phases plus longues ou plus courtes telles que des cycles de chauffage) est examiné.
- VII.4.1.9. Des indicateurs biologiques adéquats placés à des endroits appropriés sont considérés comme une méthode supplémentaire à l'appui de la validation du procédé de stérilisation. Les indicateurs biologiques sont stockés et utilisés conformément aux instructions du fabricant. Lorsque des indicateurs biologiques sont utilisés pour confirmer la validation et/ou pour contrôler un procédé de stérilisation (à l'oxyde d'éthylène, par exemple), des témoins positifs sont testés pour chaque cycle de stérilisation. En outre, si des indicateurs biologiques sont utilisés, des précautions strictes sont prises pour éviter le transfert de la contamination microbienne vers les procédés de fabrication ou d'autres procédés de test. Les résultats des indicateurs biologiques pris isolément ne peuvent pas être utilisés pour remplacer d'autres paramètres critiques et éléments de conception du procédé.
- VII.4.1.10. La fiabilité des indicateurs biologiques est importante. Par conséquent, les fournisseurs sont qualifiés et les conditions de transport et de stockage sont contrôlées afin que la qualité de l'indicateur biologique ne soit pas compromise. Avant l'utilisation d'un nouveau lot d'indicateurs biologiques, la population, la pureté et l'identité de l'organisme de l'indicateur sont vérifiées. Pour d'autres paramètres critiques, par exemple la valeur D ⁽²¹⁾ ou la valeur Z ⁽²²⁾, le certificat de lot fourni par le fournisseur qualifié peut normalement être utilisé.

⁽²⁰⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «indicateurs biologiques» une population de micro-organismes inoculés sur un milieu approprié (par exemple, solution, récipient ou dispositifs clos) et placés dans un stérilisateur, au sein d'une charge ou d'une pièce pour déterminer l'efficacité du cycle de stérilisation ou de désinfection d'un procédé physique ou chimique. Le micro-organisme de référence est sélectionné et validé en fonction de sa résistance au procédé donné. La valeur D du lot reçu, le dénombrement microbiologique et la pureté définissent la qualité de l'indicateur biologique.

⁽²¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «valeur D» la valeur d'un paramètre de stérilisation (durée ou dose absorbée) nécessaire pour réduire le nombre d'organismes viables à 10 % du nombre initial.

⁽²²⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «valeur Z» la différence de température qui entraîne une variation par un facteur 10 de la valeur D des indicateurs biologiques.

VII.4.1.11. Les produits, équipements et composants qui n'ont pas été stérilisés sont clairement différenciés de ceux qui l'ont été par des moyens appropriés. Les équipements tels que les paniers ou les chariots utilisés pour transporter les produits, d'autres équipements et/ou composants sont clairement étiquetés (ou suivis électroniquement) avec le nom du produit et le numéro de lot, ainsi qu'une mention indiquant s'ils ont été stérilisés ou non. Des indicateurs tels que le ruban-indicateur de stérilisation ou les indicateurs d'irradiation peuvent être utilisés, le cas échéant, pour indiquer si un lot (ou un sous-lot de matériel, de composant ou d'équipement) a été soumis à un processus de stérilisation. Il convient de noter que ces indicateurs montrent seulement que le processus de stérilisation a eu lieu; ils n'indiquent pas la stérilité du produit ou l'atteinte du niveau d'assurance de stérilité requis.

VII.4.1.12. Des informations relatives à chaque cycle de stérilisation sont disponibles. Chaque cycle est doté d'un identifiant unique. Ces informations sont examinées et prises en considération dans le cadre de la procédure de certification/libération des lots.

VII.4.1.13. Si nécessaire, les matériaux, les équipements et les composants sont stérilisés par des méthodes validées adaptées au matériau spécifique. Une protection appropriée après la stérilisation est assurée afin d'éviter toute recontamination.

Si les articles stérilisés ne sont pas utilisés immédiatement après la stérilisation, ils sont stockés dans des emballages convenablement scellés et un temps de stockage maximal est établi. Lorsque cela est justifié, il n'est pas nécessaire de stocker dans une salle blanche les composants qui ont été emballés avec plusieurs couches d'emballage stériles si l'intégrité et la configuration de l'emballage stérile permettent de désinfecter facilement les articles lors de leur transfert par les opérateurs vers la classe A (par exemple, en utilisant plusieurs revêtements stériles qui peuvent être retirés à chaque transfert de la classe inférieure à la classe supérieure). Lorsque la protection est obtenue par le confinement dans un emballage scellé, ce processus d'emballage a lieu avant la stérilisation.

VII.4.1.14. Le transfert en classe A des matériaux, équipements, composants et éléments auxiliaires stérilisés dans des emballages scellés est effectué au moyen de méthodes appropriées et validées (par exemple, des sas ou des trappes de transfert), complétées par une désinfection de l'extérieur de l'emballage scellé. L'utilisation de systèmes de transfert rapide ⁽²³⁾ peut également être envisagée. Il est démontré que les méthodes utilisées permettent de maîtriser efficacement le risque potentiel de contamination des zones de classe A et B. De même, il est démontré que la procédure de désinfection permet de réduire efficacement toute contamination de l'emballage à des niveaux acceptables pour l'admission de l'article dans les zones de classe B et A.

VII.4.1.15. Lorsque des matériaux, équipements, composants et éléments auxiliaires sont stérilisés dans des emballages ou des récipients scellés, l'emballage est qualifié pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination microbienne, particulière, par des endotoxines/pyrogènes ou par des produits chimiques, et pour être compatible avec la méthode de stérilisation choisie. Le processus de scellage de l'emballage est validé. La validation tient compte de l'intégrité du système de barrière de protection stérile, de la durée de conservation maximale avant la stérilisation et de la durée de conservation maximale avant utilisation des articles stérilisés. L'intégrité du système de barrière de protection stérile pour chacun des articles stérilisés est vérifiée avant utilisation.

VII.4.1.16. Pour les matériaux, les équipements, les composants et les éléments auxiliaires qui ne sont pas une partie en contact direct ou indirect avec le produit et qui sont nécessaires au traitement aseptique mais ne peuvent pas être stérilisés, un processus de désinfection et de transfert efficace et validé est mis en place. Ces articles, une fois désinfectés, sont protégés afin d'éviter toute recontamination. Ces articles, ainsi que d'autres constituant des voies potentielles de contamination, sont inclus dans le programme de surveillance de l'environnement.

VII.4.2. *Stérilisation par la chaleur*

VII.4.2.1. Chaque cycle de stérilisation par la chaleur est enregistré, soit électroniquement, soit sur papier, à l'aide d'un équipement d'une exactitude et d'une précision appropriées. Le système utilisé comporte des dispositifs de sécurité et/ou une redondance dans son instrumentation de contrôle et de surveillance afin de détecter un cycle non conforme aux exigences des paramètres du cycle validés et d'interrompre ou de faire échouer ce cycle (par exemple, en utilisant des sondes duplex/doubles connectées à des systèmes indépendants de contrôle et de surveillance).

⁽²³⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «système de transfert rapide» un système utilisé pour le transfert d'éléments dans un RABS ou un isolateur qui réduit au minimum le risque pour la zone critique. Un système de transfert rapide avec un port alpha/bêta constitue un exemple.

- VII.4.2.2. La position des sondes de température utilisées pour le contrôle et/ou l'enregistrement est déterminée pendant la validation en tenant compte de la conception du système et afin d'enregistrer et de représenter correctement les conditions du cycle de routine. Les études de validation démontrent l'adéquation des emplacements des sondes de contrôle et d'enregistrement du système et comprennent la vérification de la fonctionnalité et de l'emplacement de ces sondes au moyen d'une sonde de contrôle indépendante située au même endroit pendant la validation.
- VII.4.2.3. La totalité de la charge atteint la température requise avant le début de la mesure de la plage de stérilisation. Pour les cycles de stérilisation contrôlés à l'aide d'une sonde de référence à l'intérieur de la charge, il convient de veiller spécifiquement à ce que la température de la sonde de cette charge soit contrôlée dans une plage de température définie avant le début du cycle.
- VII.4.2.4. Après l'achèvement de la phase à haute température d'un cycle de stérilisation par la chaleur, des précautions sont prises contre la contamination d'une charge stérilisée pendant le refroidissement. Tout liquide de refroidissement ou gaz entrant en contact avec le produit ou le matériel stérilisé est stérilisé. Les exigences supplémentaires applicables lorsque la libération paramétrique a été autorisée sont fixées à l'annexe IX.
- VII.4.3. *Stérilisation à la chaleur humide*
- VII.4.3.1. La stérilisation à la chaleur humide peut être réalisée à l'aide de vapeur (contact direct ou indirect) ou avec d'autres systèmes tels que les systèmes d'eau surchauffée (cycles par cascade ou par immersion) qui peuvent être utilisés pour les récipients susceptibles d'être endommagés par d'autres types de cycles (par exemple, les récipients Blow-Fill-Seal, les sacs en plastique).
- VII.4.3.2. Les articles à stériliser, autres que les produits contenus dans des récipients scellés, sont secs et emballés dans un système de barrière de protection qui permet l'évacuation de l'air et la pénétration de la vapeur et empêche la recontamination après la stérilisation. Tous les articles de la charge sont secs lorsqu'ils sont retirés du stérilisateur. La siccité de la charge est confirmée par une inspection visuelle dans le cadre de l'acceptation du procédé de stérilisation.
- VII.4.3.3. Pour les cycles poreux (articles solides), le temps, la température et la pression sont utilisés pour surveiller le processus et être enregistrés. Chaque article stérilisé est inspecté pour vérifier qu'il n'est pas endommagé, que le matériau d'emballage est intact et qu'il n'y a pas d'humidité lorsqu'il est retiré de l'autoclave. Tout article jugé impropre à l'usage est retiré de la zone de fabrication et un examen est effectué.
- VII.4.3.4. Pour les autoclaves capables d'effectuer des cycles de stérilisation sous vide, la température est enregistrée au niveau de la vidange de la chambre pendant toute la période de stérilisation. Des sondes dans la charge peuvent également être utilisées, le cas échéant, mais le système de contrôle reste lié à la validation de la charge. Pour les systèmes de stérilisation en place par la vapeur, la température est enregistrée à des emplacements appropriés de l'évacuation des condensats pendant toute la période de stérilisation. La validation des cycles pour charge poreuse comprend un calcul du temps d'équilibrage⁽²⁴⁾, du temps d'exposition, de la corrélation de la pression et de la température et de la plage de température minimale/maximale pendant l'exposition. La validation des cycles de fluides inclut la température, le temps et/ou la valeur F_0 ⁽²⁵⁾. Les paramètres de traitement critiques sont soumis à des limites définies (y compris des tolérances appropriées) et sont confirmés dans le cadre de la validation de la stérilisation et des critères d'acceptation des cycles de routine.
- VII.4.3.5. Des tests d'étanchéité sur le stérilisant sont effectués périodiquement (normalement une fois par semaine) lorsqu'une phase de vide fait partie du cycle et lorsque le système est ramené — après stérilisation — à une pression inférieure à celle de l'environnement du stérilisateur.

⁽²⁴⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «temps d'équilibrage» le temps qui s'écoule entre l'atteinte de la température de stérilisation au point de mesure de référence et l'atteinte de la température de stérilisation à tous les points de la charge.

⁽²⁵⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «valeur F_0 » la létalité exprimée en termes de temps équivalent en minutes à la température de référence appliquée par le procédé à la charge de stérilisation, par rapport aux micro-organismes possédant la valeur z théorique pertinente.

- VII.4.3.6. Lorsque le processus de stérilisation comprend une purge d'air (par exemple, charges d'autoclaves poreuses, chambres de lyophilisation), l'élimination de l'air est assurée de manière adéquate avant et pendant la stérilisation. Pour les autoclaves, cela inclut un cycle d'essai de purge d'air (normalement effectué quotidiennement) ou l'utilisation d'un système de détection d'air. Les charges à stériliser sont conçues de manière à permettre une évacuation efficace de l'air et sont à écoulement libre afin d'éviter l'accumulation de condensats.
- VII.4.3.7. La déformation et la dégradation des récipients non rigides qui sont stérilisés en phase finale, tels que les récipients obtenus par les technologies Blow-Fill-Seal ou Form-Fill-Seal, sont évitées par une conception et un contrôle appropriés du cycle (par exemple, en fixant une pression, des taux de chauffage et de refroidissement et des profils de charge corrects).
- VII.4.3.8. Lorsque des systèmes de stérilisation en place par la vapeur sont utilisés (par exemple pour les tuyauteries fixes, les cuves et les chambres de lyophilisation), le système est conçu et validé de manière appropriée pour garantir que toutes les parties du système sont soumises au traitement requis. La température, la pression et la durée du système sont contrôlées à des endroits appropriés pendant l'utilisation de routine afin de garantir que toutes les zones sont stérilisées de manière efficace et reproductible. Il faut démontrer que ces endroits sont représentatifs des endroits les plus lents à chauffer et qu'ils sont en corrélation avec ces derniers pendant la validation initiale et de routine. Une fois qu'un système a été stérilisé en place par la vapeur, il reste intègre et, lorsque les opérations concernées l'exigent, est maintenu sous pression positive ou encore équipé d'un filtre évent stérilisant avant d'être utilisé.
- VII.4.3.9. Dans les cycles de charge des fluides où l'eau surchauffée est utilisée comme fluide caloporteur, l'eau chauffée atteint systématiquement tous les points de contact requis. Les études de qualification initiale incluent une cartographie de la température de l'ensemble de la charge. Des contrôles de routine sont effectués sur l'équipement afin de faire en sorte que les buses (où l'eau est introduite) ne soient pas bloquées et que les drains restent exempts de débris.
- VII.4.3.10. La validation de la stérilisation des charges de fluides dans un autoclave d'eau surchauffée comprend une cartographie de la température de l'ensemble de la charge, de la pénétration de la chaleur et des études de reproductibilité. Toutes les parties de la charge chauffent uniformément et atteignent la température souhaitée pendant la durée spécifiée. Les sondes de contrôle de la température de routine sont corrélées aux positions les plus défavorables recensées au cours du processus de qualification.
- VII.4.4. *Stérilisation à la chaleur sèche*
- VII.4.4.1. La stérilisation à la chaleur sèche utilise des températures élevées d'air ou de gaz pour stériliser un produit ou un article. Elle est particulièrement utile pour éliminer thermiquement les contaminants difficiles à éliminer et résistants à la chaleur, tels que les endotoxines/les pyrogènes. La combinaison de la durée et de la température à laquelle le produit, les composants ou les équipements sont exposés produit un niveau adéquat et reproductible de létalité et/ou d'inactivation/d'élimination des endotoxines/pyrogènes en cas d'utilisation régulière dans les limites établies. Le procédé peut être utilisé dans un four ou dans un tunnel en continu, par exemple pour la stérilisation et la dépyrogénéation des récipients en verre.
- VII.4.4.2. Les tunnels de dépyrogénéation/stérilisation à la chaleur sèche sont configurés de manière à ce que le flux d'air protège l'intégrité et les performances de la zone de stérilisation de classe A en maintenant des pressions différentielles et un flux d'air appropriés à travers le tunnel. Les profils de pression différentielle de l'air sont évalués. L'incidence de toute modification du flux d'air est évaluée pour que le profil de chauffage soit maintenu. Tout l'air fourni dans le tunnel passe au moins par un filtre HEPA et des tests périodiques (au moins semestriels) sont effectués afin de démontrer l'intégrité du filtre à air. En outre, toutes les parties du tunnel qui entrent en contact avec des composants stérilisés sont stérilisées ou désinfectées de manière appropriée.

Les paramètres critiques du procédé qu'il convient de prendre en considération lors de la validation et/ou du traitement de routine comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- la vitesse de la bande ou la durée de présence dans la zone de stérilisation;
- la température – températures minimale et maximale;

- la pénétration de la chaleur dans le matériau/l'article;
 - la distribution/l'uniformité de la chaleur;
 - les flux d'air déterminés par les profils de pression différentielle de l'air ont été corrélés avec les études de distribution et de pénétration de la chaleur.
- VII.4.4.3. Lorsqu'un procédé thermique est utilisé dans le cadre de la dépyrogénéation d'un composant ou d'un équipement/matériel en contact avec le produit, des études de validation sont réalisées pour démontrer que le procédé fournit une valeur F_h ⁽²⁶⁾ appropriée et entraîne une réduction d'au moins $3 \log_{10}$ de la concentration d'endotoxines. Lorsque cette valeur est atteinte, il n'y a pas d'obligation supplémentaire de démontrer la stérilisation.
- VII.4.4.4. Au cours de la validation, des récipients contenant des endotoxines sont utilisés et font l'objet d'une correspondance complète. Les récipients sont représentatifs des matériaux normalement traités (en ce qui concerne la composition des matériaux d'emballage, la porosité, les dimensions, le volume nominal). La quantification des endotoxines et l'efficacité de la récupération sont également démontrées.
- VII.4.4.5. Les fours à chaleur sèche sont généralement utilisés pour stériliser ou dépyrogéniser les articles de conditionnement primaire, les matières premières ou les substances actives, mais ils peuvent être utilisés pour d'autres procédés. Ils sont maintenus à une pression positive par rapport aux zones propres de classe inférieure tout au long du processus de stérilisation et de maintien post-stérilisation, à moins que l'intégrité de l'emballage ne soit maintenue. Tout l'air entrant dans le four passe par un filtre HEPA. Les paramètres critiques du processus qu'il convient de prendre en considération lors de la qualification et/ou du traitement de routine comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants:
- la température;
 - la durée/le temps d'exposition;
 - la pression de la chambre (pour le maintien de la surpression);
 - la vitesse de l'air;
 - la qualité de l'air à l'intérieur du four;
 - la pénétration de la chaleur dans le matériau/l'article (emplacements lents à chauffer);
 - la distribution/l'uniformité de la chaleur;
 - le modèle de chargement et la configuration des articles à stériliser/dépyrogéniser, en incluant les charges minimale et maximale.
- VII.4.5. *Stérilisation par irradiation*
- VII.4.5.1. La stérilisation par irradiation est utilisée principalement pour la stérilisation de matériels et de produits sensibles à la chaleur. L'irradiation par rayons ultraviolets n'est pas une méthode de stérilisation acceptable. Des exigences supplémentaires relatives à l'utilisation de systèmes par rayonnements ionisants sont énoncées à l'annexe VII.
- VII.4.5.2. Les procédures de validation garantissent que les effets de la variation de la densité du produit et des emballages sont pris en considération.
- VII.4.6. *Stérilisation à l'oxyde d'éthylène*
- VII.4.6.1. Cette méthode n'est utilisée que lorsqu'aucune autre méthode n'est possible. Lors de la validation du processus, il convient de montrer qu'il n'y a pas d'effet dommageable sur le produit et que les conditions et le temps prévu pour le dégazage permettent d'abaisser le taux résiduel de l'oxyde d'éthylène et des produits de réaction à des limites acceptables définies pour le produit ou le matériel donné.

⁽²⁶⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «valeur F_h » la létalité exprimée en termes de temps équivalent en minutes à la température de référence appliquée par le processus à la charge de stérilisation, par rapport aux micro-organismes possédant la valeur z théorique pertinente.

- VII.4.6.2. Le contact direct entre le gaz et les cellules microbiennes est essentiel. Par conséquent, des précautions sont prises pour éviter la présence d'organismes susceptibles d'être inclus dans des substances telles que des cristaux ou des protéines déshydratées. La nature, la porosité et la quantité des matériaux d'emballage peuvent également avoir une incidence significative sur la stérilisation.
- VII.4.6.3. Avant d'être exposés au gaz, les matériaux atteignent le degré d'humidité et de température requis par le procédé. Lorsque de la vapeur est utilisée pour conditionner la charge en vue de la stérilisation, elle est d'une qualité appropriée. Le temps nécessaire à cette opération est mis en balance avec la nécessité de réduire à un niveau minimum le temps avant la stérilisation.
- VII.4.6.4. Chaque cycle de stérilisation est surveillé avec des indicateurs biologiques adéquats, en utilisant le nombre approprié d'unités d'essai réparties sur l'ensemble de la charge à des endroits définis dont il a été démontré qu'ils étaient les plus défavorables lors de la validation.
- VII.4.6.5. Les paramètres critiques du procédé à prendre en considération dans le cadre de la validation du procédé de stérilisation et de la surveillance de routine comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants:
- la concentration de gaz d'oxyde d'éthylène;
 - la pression;
 - la quantité de gaz d'oxyde d'éthylène utilisée;
 - l'humidité relative;
 - la température;
 - le temps d'exposition.
- VII.4.6.6. Après la stérilisation, la charge est aérée pour permettre au gaz d'oxyde d'éthylène et/ou à ses produits de réaction de se désorber du produit conditionné jusqu'à des niveaux prédéterminés. L'aération peut avoir lieu à l'intérieur d'une chambre de stérilisation et/ou dans une chambre d'aération ou une salle d'aération séparée. La phase d'aération est validée dans le cadre de la validation globale du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.
- VII.4.7. *Filtration stérilisante des produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final*
- VII.4.7.1. Les solutions ou liquides qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final sont stérilisés par filtration à l'aide d'un filtre stérile et stérilisant (dont la taille nominale des pores est de 0,22 µm maximum et qui a été dûment validé pour obtenir un filtrat stérile), puis répartis dans des conditions d'asepsie dans un récipient préalablement stérilisé. Le choix du filtre utilisé garantit qu'il est compatible avec le produit et conforme à l'autorisation de mise sur le marché.
- VII.4.7.2. Des préfiltres appropriés de réduction de la biocharge et/ou des filtres stérilisants peuvent être utilisés en plusieurs points du procédé de fabrication afin de garantir une biocharge faible et contrôlée du liquide avant le filtre de stérilisation finale. En raison des risques supplémentaires potentiels d'un procédé de filtration stérilisante par rapport à d'autres procédés de stérilisation, une filtration supplémentaire par un filtre stérile et stérilisant, aussi proche que possible du point de répartition, est envisagée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination.
- VII.4.7.3. La sélection des composants du système de filtration ainsi que leur interconnexion et leur montage au sein du système de filtration, y compris les préfiltres, sont fondées sur les attributs de qualité critiques du produit, justifiées et documentées. Le système de filtration réduit à un niveau minimum la production de fibres et de particules, ne génère pas ou ne contribue pas à des niveaux inacceptables d'impuretés et ne possède pas de caractéristiques de nature à altérer d'une autre manière la qualité ou l'efficacité du produit. De même, les caractéristiques du filtre sont compatibles avec le fluide et ne sont pas altérées par le produit à filtrer. L'adsorption des composants du produit et l'extraction/le nettoyage des composants du filtre sont évalués.
- VII.4.7.4. Le système de filtration est conçu de manière à:
- permettre le fonctionnement dans les paramètres du procédé validé;
 - maintenir la stérilité du filtrat;

- réduire à un niveau minimum le nombre de connexions aseptiques requises entre le filtre de stérilisation finale et la répartition finale du produit;
- permettre la mise en œuvre de procédures de nettoyage si nécessaire;
- permettre la réalisation des procédures de stérilisation, y compris la stérilisation en place, si nécessaire;
- permettre le test d'intégrité en place du filtre de stérilisation finale de 0,22 µm, de préférence dans un système clos, avant et après la filtration, si nécessaire. Il est préférable d'utiliser des méthodes de test d'intégrité en place pour éviter toute incidence négative sur la qualité du produit.

VII.4.7.5. La filtration stérilisante des liquides est validée conformément aux exigences de la pharmacopée. La validation peut être regroupée selon les différents dosages ou variations d'un produit, mais est effectuée dans les conditions les plus défavorables. La raison du regroupement est justifiée et documentée.

VII.4.7.6. Pendant la validation du filtre, le produit à filtrer est, dans la mesure du possible, utilisé pour les tests de rétention bactérienne du filtre de stérilisation ⁽²⁷⁾. Lorsque le produit à filtrer ne convient pas aux tests de rétention bactérienne, il convient de justifier l'utilisation d'un produit de substitution approprié dans le cadre de l'essai. L'organisme de provocation utilisé dans le test de rétention bactérienne est également justifié.

VII.4.7.7. Les paramètres de filtration qui sont pris en considération et établis pendant la validation comprennent, sans s'y limiter:

- a) le liquide de mouillage utilisé pour les tests d'intégrité des filtres:
 - il est fondé sur les recommandations du fabricant du filtre ou sur le fluide à filtrer. La spécification appropriée de la valeur du test d'intégrité est établie;
 - si le système est rincé ou si son intégrité est testée in situ avec un liquide autre que le produit, des mesures appropriées sont prises pour éviter tout effet néfaste sur la qualité du produit;
- b) les conditions du procédé de filtration, y compris:
 - la durée de préfiltration et son effet sur la biocharge;
 - le conditionnement du filtre, avec le fluide si nécessaire;
 - la durée maximale de filtration/le temps total pendant lequel le filtre est en contact avec le fluide;
 - la pression maximale pendant l'opération;
 - le débit;
 - le volume de filtration maximal;
 - la température;
 - le temps nécessaire pour filtrer un volume connu de solution en vrac et la différence de pression à utiliser dans le filtre.

⁽²⁷⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «test de rétention bactérienne» un test effectué pour valider le fait qu'un filtre peut éliminer les bactéries d'un gaz ou d'un liquide. Le test est généralement effectué à l'aide d'un organisme standard, tel que *Brevundimonas diminuta* à une concentration minimale de 10⁷ unités formant colonies/cm².

- VII.4.7.8. Des contrôles de routine du procédé sont mis en œuvre pour garantir le respect des paramètres de filtration validés. Les résultats des paramètres critiques du procédé sont inclus dans le dossier de lot et comportent, sans s'y limiter, le temps minimum nécessaire pour filtrer un volume connu de solution en vrac et le différentiel de pression dans le filtre. Tout écart significatif par rapport aux paramètres critiques pendant la fabrication est documenté et examiné.
- VII.4.7.9. L'intégrité de l'ensemble du système de filtration stérilisante est vérifiée par des tests d'intégrité avant utilisation (test d'intégrité post-stérilisation avant utilisation ou PUPSIT), afin de vérifier l'absence de détérioration et de perte d'intégrité causée par la préparation du filtre avant son utilisation. Toutefois, il est reconnu que le PUPSIT n'est pas toujours possible après la stérilisation en raison de contraintes liées au procédé (par exemple, la filtration de très petits volumes de solution). Dans ces cas, une autre méthode peut être adoptée à condition qu'une évaluation approfondie des risques ait été réalisée et que la conformité soit obtenue par la mise en œuvre de contrôles appropriés pour atténuer tout risque lié à un système de filtration non intègre.

Les points à prendre en considération dans une telle évaluation des risques comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- la connaissance approfondie et la maîtrise du procédé de filtration stérilisante afin de garantir que tout risque de dégradation du filtre est réduit à un niveau minimum;
- la connaissance approfondie et la maîtrise de la chaîne d'approvisionnement, notamment les sites sous-traitants de stérilisation, les conditions de transport définies et le conditionnement du filtre stérilisé (afin d'éviter d'endommager le filtre pendant le transport et le stockage);
- la connaissance approfondie du procédé, notamment du type de produit spécifique, incluant la charge en particules et l'existence d'un risque d'incidence sur les valeurs d'intégrité du filtre (tel que le potentiel d'altération des valeurs des tests d'intégrité et, par conséquent, l'impossibilité de détecter un filtre non intègre lors d'un test d'intégrité du filtre après utilisation), et la mise en œuvre d'étapes de préfiltration ou de traitement avant le filtre de stérilisation finale qui élimineraient la charge particulaire avant la filtration stérilisante.

En outre, un filtre stérilisant utilisé pour stériliser un fluide est soumis à un test d'intégrité non destructif après son utilisation, avant que le filtre ne soit retiré de son boîtier. Le test d'intégrité est validé et les résultats du test sont corrélés à la capacité de rétention microbienne du filtre établie pendant la validation. Parmi les exemples de tests utilisés figurent les tests du point de bulle, de diffusion, de jaillissement d'eau ou de maintien en pression.

- VII.4.7.10. L'intégrité des filtres à gaz et des filtres à air stériles critiques (qui sont directement liés à la stérilité du produit) est vérifiée par des tests après utilisation, le filtre restant dans le montage ou dans son boîtier.
- VII.4.7.11. L'intégrité des filtres à gaz ou des filtres à air non critiques est confirmée et enregistrée à intervalles appropriés. Lorsque des filtres à gaz sont en place pendant de longues périodes, des tests d'intégrité sont effectués lors de l'installation et avant le remplacement. La durée maximale d'utilisation est précisée et surveillée en fonction des risques (par exemple, en tenant compte du nombre maximal d'utilisations et de cycles de traitement thermique/stérilisation autorisés, le cas échéant).
- VII.4.7.12. Pour la filtration des gaz, il faut éviter d'humidifier ou de mouiller involontairement le filtre ou le dispositif de filtration.
- VII.4.7.13. Si le procédé de filtration stérilisante a été validé comme un système composé de plusieurs filtres permettant d'obtenir la stérilité d'un fluide donné, le système de filtration est considéré comme une seule unité de stérilisation et tous les filtres du système passent de manière satisfaisante les tests d'intégrité après utilisation.
- VII.4.7.14. Dans un système de filtration redondant (où un deuxième filtre de stérilisation est présent en tant que filtre de secours, mais où le procédé de stérilisation est validé comme ne nécessitant qu'un seul filtre), un test d'intégrité après utilisation du premier filtre de stérilisation est effectué et, s'il est démontré qu'il est intègre, un test d'intégrité après utilisation du filtre redondant (de secours) n'est pas nécessaire. Toutefois, en cas de résultat non conforme au test d'intégrité après utilisation du premier filtre, un test d'intégrité après utilisation du deuxième filtre (redondant) est effectué, conjointement à un examen et à une évaluation des risques pour déterminer la raison de l'échec du premier filtre au test d'intégrité.

- VII.4.7.15. Les échantillons de biocharge sont prélevés sur le produit vrac et immédiatement avant la filtration stérilisante finale. En cas d'utilisation d'un dispositif de filtration redondant, les échantillons sont prélevés avant le premier filtre. Les procédures de prélèvement des échantillons sont conçues de manière à ne pas introduire de contamination.
- VII.4.7.16. Les filtres stérilisants pour les produits liquides sont éliminés après le traitement d'un seul lot et le même filtre n'est pas utilisé en continu pendant plus d'une journée de travail, sauf si cette utilisation a été validée.
- VII.4.7.17. Lorsque la fabrication en campagne d'un produit a été dûment justifiée dans la stratégie de contrôle de la contamination et validée, le fabricant:
- évalue et documente les risques associés à la durée d'utilisation du filtre pour le procédé de filtration stérilisante d'un fluide donné;
 - réalise et documente des études de validation et de qualification efficaces pour démontrer que la durée d'utilisation du filtre pour un procédé de filtration stérilisante donné et pour un fluide donné ne compromet pas les performances du filtre de stérilisation finale ou la qualité du filtrat;
 - documente la durée d'utilisation maximale validée du filtre et met en place des contrôles pour faire en sorte que les filtres ne soient pas utilisés au-delà de la durée maximale validée. Des informations relatives à ces contrôles sont conservées;
 - met en place des contrôles pour faire en sorte que les filtres contaminés par les résidus de fluides ou d'agents de nettoyage, ou considérés comme défectueux pour toute autre raison, soient retirés de l'utilisation.

VII.5. **Form-Fill-Seal (Formage-Répartition-Scellage, FFS) ⁽²⁸⁾**

- VII.5.1. Les machines FFS utilisées pour les produits stérilisés dans leur récipient final sont conformes aux exigences environnementales énoncées à la section VII.1.3 de la présente annexe, tandis que les machines FFS utilisées dans la fabrication aseptique sont conformes aux exigences environnementales énoncées dans le tableau 4 de la présente annexe.
- VII.5.2. La contamination des films d'emballage utilisés au cours du procédé FFS est réduite à un niveau minimum par la mise en place de contrôles appropriés concernant les composants, l'approvisionnement et la manipulation. En raison de la criticité de ces films, des procédures sont mises en œuvre pour que les films fournis répondent à des spécifications définies et soient de qualité appropriée, notamment en ce qui concerne l'épaisseur et la résistance du matériau, la contamination microbienne et particulaire, l'intégrité des informations imprimées et la conception des emballages, le cas échéant. La fréquence d'échantillonnage, la biocharge et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines/de pyrogènes des films d'emballage et des composants associés sont pris en considération dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination.
- VII.5.3. Le fonctionnement de l'équipement, y compris les opérations de réglage, de répartition, de scellage et de découpe, est évalué de manière que les paramètres critiques du procédé puissent être adéquatement déterminés, validés, contrôlés et surveillés.
- VII.5.4. Tous les gaz entrant en contact avec le produit (par exemple, ceux utilisés pour gonfler le récipient ou pour recouvrir le produit) sont filtrés de manière appropriée, aussi près que possible du point d'utilisation. La qualité des gaz utilisés et l'efficacité des systèmes de filtration des gaz sont également vérifiées périodiquement, conformément à la section V.4 de la présente annexe.
- VII.5.5. Les contrôles à déterminer lors de la qualification des procédés FFS, qui font partie de la stratégie de contrôle de la contamination, comprennent, sans s'y limiter, les aspects suivants:
- la détermination des limites de la zone critique;
 - le contrôle et la surveillance de l'environnement, tant de la machine que du local dans lequel elle est installée;

⁽²⁸⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «Form-Fill-Seal» (FFS) un procédé de répartition automatisé, généralement utilisé pour les produits stérilisés dans leur récipient final, qui consiste à donner forme au récipient primaire à partir d'un rouleau plat continu de film d'emballage tout en répartissant le produit dans les récipients formés et en scellant les récipients remplis suivant un procédé continu. Les procédés FFS peuvent utiliser un système à bande unique (où un seul rouleau plat de film est enroulé sur lui-même pour former une cavité) ou un système à double bande (où deux rouleaux plats de film sont réunis pour former une cavité), souvent à l'aide de moules à vide ou de gaz pressurisés. La cavité formée est remplie, scellée et découpée en sections. Les films sont généralement constitués d'un matériau polymère, d'une feuille enduite de polymère ou d'un autre matériau approprié.

- les exigences en matière d'habillement du personnel;
 - les tests d'intégrité des lignes de répartition du produit et des systèmes de filtration (le cas échéant);
 - la durée du lot ou de la campagne de répartition;
 - le contrôle des films d'emballage, y compris les exigences relatives à leur décontamination ou leur stérilisation;
 - le nettoyage en place et la stérilisation en place des équipements, si nécessaire;
 - le fonctionnement de la machine, les réglages et la gestion des alarmes (le cas échéant).
- VII.5.6. Les paramètres critiques du procédé FFS sont déterminés pendant la qualification de l'équipement et comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants:
- les réglages permettant une uniformité des dimensions de l'emballage et une découpe selon les paramètres validés;
 - le réglage, le maintien et la surveillance des températures validées de formage (y compris le préchauffage et le refroidissement), les temps et les pressions de formage, le cas échéant;
 - le réglage, le maintien et la surveillance des températures validées de scellage, de l'uniformité de la température de scellage sur l'ensemble de la soudure, les temps et les pressions de scellage, le cas échéant;
 - la température du produit et la température de l'environnement immédiat;
 - les contrôles spécifiques, par lot, de la résistance et de l'uniformité de scellage des emballages;
 - les réglages pour des volumes, des vitesses et une uniformité de remplissage corrects;
 - les réglages pour toute impression supplémentaire (codage de lot), gaufrage ou dégaufage pour que l'intégrité de l'unité ne soit pas compromise;
 - les méthodes et les paramètres pour les tests d'intégrité des récipients remplis.
- VII.5.7. Des procédures appropriées de vérification, de surveillance et d'enregistrement des paramètres critiques du procédé FFS et du fonctionnement des équipements sont appliquées pendant la production.
- VII.5.8. Les procédures opérationnelles décrivent la manière dont les problèmes de formage et de scellage sont détectés et corrigés. Les unités refusées ou les problèmes de scellage sont enregistrés et examinés.
- VII.5.9. Des procédures de maintenance appropriées sont établies en fonction des risques et comprennent des plans de maintenance et d'inspection des outils essentiels à l'efficacité du scellage des unités. Tout problème détecté indiquant un problème potentiel de qualité du produit est documenté et examiné.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal (Soufflage-Répartition-Scellage, BFS)** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Les équipements BFS utilisés pour la fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final sont installés dans un environnement de classe D au moins. Les conditions au point de remplissage sont conformes aux exigences environnementales énoncées à la section VII.1.3 de la présente annexe.

⁽²⁹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «Blow-Fill-Seal» (BFS) une technologie dans laquelle les récipients sont façonnés à partir d'un granulé thermoplastique, remplis de produit, puis scellés suivant une opération continue, intégrée et automatisée. Les deux types les plus courants de machines BFS sont le type alternatif (avec coupe de paraison) et le type rotatif (paraison isolée).

- VII.6.2. Lorsque des équipements BFS sont utilisés pour le traitement aseptique, les exigences suivantes s'appliquent:
- a) pour les équipements de type alternatif utilisés pour la répartition aseptique, la paraison ⁽³⁰⁾ est ouverte sur l'environnement et, par conséquent, les zones où l'extrusion de la paraison, le moulage par soufflage et le scellage ont lieu sont conformes aux conditions de classe A dans les zones critiques. En outre, l'environnement de répartition est conçu et entretenu de manière à satisfaire aux conditions de classe A en ce qui concerne les limites de particules viables et totales, tant au repos qu'en activité.
 - b) Pour les équipements de type rotatif utilisés pour la répartition aseptique, la paraison est généralement isolée par rapport à l'environnement une fois formée et, par conséquent, l'environnement de répartition dans la paraison est conçu et entretenu de manière à satisfaire aux conditions de classe A en ce qui concerne les limites de particules viables et totales, tant au repos qu'en activité.
 - c) Les équipements sont installés dans un environnement de classe C au moins, à condition que les tenues requises pour la classe A/B soient utilisées. La surveillance microbiologique (y compris la fixation de limites et les fréquences appliquées) des opérateurs portant des tenues de classe A/B dans une zone de classe C est effectuée conformément aux principes de gestion des risques.
- VII.6.3. En raison de la production de particules issues de l'extrusion et de la découpe de polymères pendant les opérations et de la taille restreinte des zones critiques de répartition des équipements BFS, la surveillance en activité des particules totales pour les équipements BFS n'est pas requise. Toutefois, des données sont disponibles pour démontrer que la conception de l'équipement garantit que les zones critiques de l'environnement de répartition répondent aux conditions de classe A en activité.
- VII.6.4. La surveillance de l'environnement (particules viables) des procédés BFS est fondée sur les risques et conçue conformément à la section VIII de la présente annexe. Une surveillance des particules viables en activité est effectuée pendant toute la durée du traitement critique, y compris pendant le montage des équipements, à l'exception des équipements de type rotatif pour lesquels la surveillance de la zone critique de répartition n'est pas possible.
- VII.6.5. Le programme de contrôle et de surveillance de l'environnement prend en considération les parties mobiles et les flux d'air complexes générés par le procédé BFS, ainsi que l'effet des puissances calorifiques élevées de ce même procédé (par exemple, au moyen d'études de visualisation de l'écoulement de l'air et/ou d'autres études équivalentes). Les programmes de surveillance de l'environnement tiennent également compte de facteurs tels que la configuration des filtres à air, l'intégrité des filtres à air, l'intégrité des systèmes de refroidissement, la conception et la qualification des équipements.
- VII.6.6. L'air ou les autres gaz qui entrent en contact avec les surfaces critiques du récipient pendant l'extrusion, la formation ou le scellage du récipient moulé font l'objet d'une filtration appropriée. La qualité du gaz utilisé et l'efficacité des systèmes de filtration des gaz sont vérifiées périodiquement, conformément à la section V.4 de la présente annexe.
- VII.6.7. La contamination particulaire et microbienne des granulés de polymère est évitée par une conception, un contrôle et une maintenance appropriés des systèmes de stockage, d'échantillonnage et de distribution de ceux-ci.
- VII.6.8. La capacité du système d'extrusion à fournir une assurance de stérilité appropriée pour le récipient moulé est validée. La fréquence d'échantillonnage, la biocharge et, le cas échéant, les niveaux d'endotoxines/de pyrogènes du polymère brut sont définis et contrôlés.
- VII.6.9. Les interventions nécessitant l'arrêt de la répartition et/ou de l'extrusion, du moulage et du scellage et, si nécessaire, une nouvelle stérilisation de la machine sont clairement définies et décrites dans la procédure de répartition et incluses, le cas échéant, dans la simulation de procédé aseptique.

⁽³⁰⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «paraison» le tube de polymère extrudé par la machine BFS à partir duquel les récipients sont formés.

VII.6.10. Les contrôles mis en évidence lors de la qualification des équipements BFS sont conformes à la stratégie de contrôle de la contamination du site. Les aspects à prendre en considération incluent, sans s'y limiter:

- la détermination des limites de la zone critique;
- le contrôle et la surveillance de l'environnement, tant de la machine que du local dans lequel elle est installée;
- les exigences en matière d'habillement du personnel;
- les tests d'intégrité des lignes de répartition du produit et des systèmes de filtration (le cas échéant);
- la durée du lot ou de la campagne de répartition;
- le contrôle des granulés de polymère, y compris les systèmes de distribution et les températures d'extrusion critiques;
- le nettoyage en place et la stérilisation en place des équipements, si nécessaire;
- le fonctionnement de la machine, les réglages et la gestion des alarmes (le cas échéant).

VII.6.11. Les paramètres critiques pour les équipements BFS sont déterminés pendant la qualification de l'équipement et comprennent, sans s'y limiter:

- le nettoyage en place et la stérilisation en place des canalisations de produit et des aiguilles de répartition (mandrins);
- le réglage, le maintien et la surveillance des paramètres d'extrusion, incluant les réglages de la température, de la vitesse et de la tête d'extrusion régissant l'épaisseur de la paraison;
- le réglage, le maintien et la surveillance des températures des moules, incluant la vitesse de refroidissement si cela est nécessaire pour la stabilité du produit;
- la préparation et la stérilisation des composants auxiliaires ajoutés à l'unité moulée, par exemple les bouchons de bouteilles;
- le contrôle de l'environnement, le nettoyage, la stérilisation et la surveillance des zones critiques d'extrusion, de transfert et de répartition, le cas échéant;
- les contrôles spécifiques, par lot, de l'épaisseur de la paraison aux points critiques du récipient;
- les réglages pour des volumes, des vitesses et une uniformité de remplissage corrects;
- les réglages pour toute impression supplémentaire (codage de lot), gaufrage ou dégaufage pour que l'intégrité et la qualité de l'unité ne soient pas compromises;
- les méthodes et les paramètres pour les tests d'intégrité à 100 % de tous les récipients remplis;
- les réglages pour les couteaux et les poinçons utilisés pour enlever les déchets plastiques entourant les unités remplies (élimination des éclats).

VII.6.12. Des procédures appropriées de vérification, de surveillance et d'enregistrement des paramètres critiques du procédé BFS et du fonctionnement des équipements sont appliquées pendant la production.

VII.6.13. Les procédures opérationnelles décrivent la manière dont les problèmes de soufflage, de formage et de scellage sont détectés et corrigés. Les unités refusées ou les problèmes de scellage sont enregistrés et examinés.

- VII.6.14. Lorsque le procédé BFS comprend l'ajout de composants à des récipients moulés (par exemple, l'ajout de bouchons à des bouteilles de grand volume pour usage parentéral), ces composants sont décontaminés de manière appropriée et ajoutés au moyen d'un procédé propre et maîtrisé. Les dispositions suivantes s'appliquent:
- a) pour les procédés aseptiques, l'ajout de composants est effectué dans des conditions de classe A, afin de garantir la stérilité des surfaces critiques, en utilisant des composants préstérilisés;
 - b) pour les produits stérilisés dans leur récipient final, la validation des procédés de stérilisation terminale garantit la stérilité de toutes les zones critiques sur le circuit du produit entre le composant et le récipient moulé, y compris les zones qui ne sont pas mouillées pendant la stérilisation;
 - c) des procédures de contrôle sont établies et validées pour garantir l'efficacité du scellage des composants et des récipients moulés.
- VII.6.15. Des procédures de maintenance appropriées sont établies en fonction des risques et comprennent des plans de maintenance et d'inspection des éléments critiques pour le scellage, l'intégrité et la stérilité des unités.
- VII.6.16. Les moules utilisés pour former les récipients sont considérés comme des équipements critiques. Par conséquent, tout changement ou modification des moules nécessite une évaluation de l'intégrité du récipient du produit fini et, le cas échéant, au vu des résultats de l'évaluation, est étayé par une validation. Tout problème détecté indiquant un problème potentiel de qualité du produit est documenté et examiné.
- VII.7. **Lyophilisation** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. La lyophilisation est une étape critique du procédé et toutes les activités susceptibles de compromettre la stérilité du produit ou du matériel sont considérées comme des extensions du traitement aseptique. En particulier, l'équipement de lyophilisation et ses procédés sont conçus pour garantir le maintien de la stérilité du produit ou du matériel pendant la lyophilisation en empêchant la contamination microbienne et particulière entre la répartition du produit pour la lyophilisation et l'achèvement du processus de lyophilisation. Les mesures de contrôle font partie de la stratégie de contrôle de la contamination.
- VII.7.2. La stérilisation du lyophilisateur et des équipements associés (par exemple, les plateaux, les cadres de support des flacons) est validée et la durée maximale entre le cycle de stérilisation et l'utilisation est dûment prise en considération pendant la simulation de procédé aseptique. Le lyophilisateur est stérilisé régulièrement, en fonction de la conception du système. En outre, une nouvelle stérilisation est effectuée après une maintenance ou un nettoyage. Les lyophilisateurs stérilisés et les équipements associés sont protégés contre toute contamination après la stérilisation.
- VII.7.3. Les lyophilisateurs et les zones de transfert et de chargement/déchargement des produits qui y sont associées sont conçus de manière à réduire autant que possible l'intervention de l'opérateur. La fréquence de stérilisation du lyophilisateur est déterminée en fonction de la conception et des risques liés à la contamination du système pendant son utilisation. Les lyophilisateurs qui sont chargés ou déchargés manuellement sans séparation par une technologie barrière sont stérilisés avant chaque chargement. Pour les lyophilisateurs chargés et déchargés par des systèmes automatisés ou protégés par des systèmes barrières fermés, la fréquence de stérilisation est justifiée et documentée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination.
- VII.7.4. L'intégrité du lyophilisateur est maintenue après la stérilisation et pendant la lyophilisation. Le filtre utilisé pour maintenir l'intégrité du lyophilisateur est stérilisé avant chaque utilisation du système et les résultats des tests d'intégrité font partie de la certification/libération du lot. En outre, la fréquence des tests d'étanchéité aux fuites/des essais sous vide de la chambre est documentée et la fuite d'air maximale autorisée dans le lyophilisateur est spécifiée et vérifiée au début de chaque cycle.

⁽³¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «lyophilisation» un procédé de séchage physico-chimique conçu pour éliminer les solvants, par sublimation, des systèmes aqueux et non aqueux, principalement pour garantir la stabilité du produit ou des matériaux. La lyophilisation est synonyme de congélation-sublimation.

- VII.7.5. Les plateaux de lyophilisation sont vérifiés régulièrement pour vérifier qu'ils ne sont pas déformés ou endommagés.
- VII.7.6. Les points à prendre en considération pour la conception du chargement (et du déchargement, lorsque le produit lyophilisé n'est pas encore scellé et qu'il est exposé) sont notamment les suivants:
- le mode de chargement dans le lyophilisateur est spécifié et documenté;
 - le transfert des récipients partiellement fermés vers un lyophilisateur est effectué en permanence dans des conditions de classe A et traité de façon à réduire à un niveau minimum l'intervention directe de l'opérateur. Des technologies telles que des systèmes de convoyeur ou des systèmes de transfert mobiles (par exemple, des chariots de transfert à air filtré, des postes de travail mobiles à flux d'air unidirectionnel) sont utilisées pour garantir la propreté du système utilisé pour transférer les récipients partiellement fermés. À titre subsidiaire, et sous réserve d'une validation, des plateaux fermés en classe A et non rouverts pendant qu'ils se trouvent dans la zone de classe B peuvent être utilisés pour protéger les flacons partiellement bouchés (par exemple, des boîtes fermées de manière appropriée);
 - les dispositifs de transport et de ventilation de la zone de chargement n'affectent pas négativement les flux d'air;
 - les récipients non scellés (tels que les flacons partiellement bouchés) sont maintenus dans des conditions de classe A et sont normalement séparés des opérateurs par une technologie barrière ou par toute autre mesure appropriée;
 - lorsque l'insertion des bouchons n'est pas achevée avant l'ouverture de la chambre du lyophilisateur, le produit déchargé du lyophilisateur reste dans des conditions de classe A pendant toute manipulation ultérieure;
 - les outils utilisés lors du chargement et du déchargement du lyophilisateur (par exemple, les plateaux, les sacs, les dispositifs de placement, les pinces) sont stériles.
- VII.8. **Systèmes clos**
- VII.8.1. L'utilisation de systèmes clos peut réduire le risque de contamination microbienne, particulière et chimique provenant de l'environnement adjacent. Les systèmes clos sont conçus de manière à réduire le besoin de manipulations manuelles et les risques associés.
- VII.8.2. Il est essentiel de garantir la stérilité de toutes les surfaces en contact avec le produit des systèmes clos utilisés pour le traitement aseptique. Par conséquent, la conception et la sélection de tout système clos utilisé pour le traitement aseptique garantissent le maintien de la stérilité. La connexion d'équipements stériles (par exemple tubes/tuyaux) utilisés après le filtre de stérilisation finale se fait dans des conditions d'asepsie (par exemple, au moyen de dispositifs de connexion stérile intrinsèque).
- VII.8.3. Des mesures appropriées sont mises en place pour garantir l'intégrité des composants utilisés dans les connexions aseptiques. Les moyens d'y parvenir sont déterminés et consignés dans la stratégie de contrôle de la contamination. En particulier, des tests appropriés de l'intégrité du système sont envisagés lorsqu'il existe un risque de compromettre la stérilité du produit. L'évaluation du fournisseur comprend la collecte de données relatives aux modes de défaillance potentiels susceptibles d'entraîner une perte de stérilité du système.
- VII.8.4. L'environnement dans lequel les systèmes clos sont installés est déterminé en tenant compte de la conception du système et des procédés entrepris. Pour le traitement aseptique et lorsqu'il existe des risques que l'intégrité du système soit compromise, le système est installé dans la classe A. S'il peut être démontré que le système reste intègre à chaque utilisation (par exemple, par des tests de pression et/ou une surveillance), une zone d'une classe inférieure peut être utilisée. Tout transfert entre les zones classées fait l'objet d'une évaluation approfondie conformément à la section III.2 de la présente annexe. Lorsque le système clos est ouvert (par exemple pour la maintenance d'une ligne de fabrication en vrac), cette opération est effectuée dans une zone d'une classe adaptée aux produits (par exemple, la classe C pour les procédés de stérilisation terminale ou la classe A pour le traitement aseptique) ou fait l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection ultérieurs (et d'une stérilisation dans le cas de procédés aseptiques).

VII.9. Systèmes à usage unique (SUS) ⁽³²⁾

- VII.9.1. Des systèmes à usage unique peuvent être utilisés dans la fabrication de produits stériles en lieu et place des équipements réutilisables. Les systèmes à usage unique peuvent être des composants individuels ou être constitués de plusieurs composants tels que des sacs, des filtres, des tubes, des connecteurs, des vannes, des bouteilles de stockage et des capteurs. Les systèmes à usage unique sont conçus pour réduire le besoin de manipulations et la complexité des interventions manuelles.
- VII.9.2. Il existe certains risques spécifiques associés aux systèmes à usage unique qui sont évalués dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination. Ces risques sont notamment les suivants:
- les interactions entre le produit et la surface en contact avec celui-ci (telles que l'adsorption, ou les substances relargables ⁽³³⁾ et extractibles ⁽³⁴⁾);
 - la nature fragile du système par rapport aux systèmes fixes réutilisables;
 - l'augmentation du nombre et de la complexité des opérations manuelles (y compris l'inspection et la manipulation du système) et des connexions effectuées;
 - la complexité du montage;
 - la réalisation des tests d'intégrité avant et après utilisation pour les filtres stérilisants;
 - le risque de trous et de fuites;
 - le risque de compromettre le système au moment de l'ouverture de l'emballage extérieur;
 - le risque de contamination par des particules.
- VII.9.3. Les procédés de stérilisation des systèmes à usage unique sont validés et il est démontré qu'ils n'ont pas d'incidence négative sur les performances du système.
- VII.9.4. L'évaluation des fournisseurs de systèmes à usage unique, incluant la stérilisation, est essentielle pour la sélection et l'utilisation de ces systèmes. Par conséquent, pour les systèmes à usage unique stériles, la vérification de l'assurance de stérilité est effectuée dans le cadre de la qualification du fournisseur et les preuves de la stérilisation de chaque unité sont vérifiées à réception.
- VII.9.5. L'adsorption et la réactivité du produit avec les surfaces en contact avec le produit sont évaluées dans les conditions du procédé.
- VII.9.6. Les profils des extractibles et des relargables des systèmes à usage unique et toute incidence sur la qualité du produit — en particulier lorsque le système est fabriqué à partir de matériaux à base de polymères — sont évalués. Une évaluation est effectuée pour chaque composant afin d'évaluer les données relatives au profil des extractibles. Pour les composants considérés comme présentant un risque élevé du fait des substances relargables, notamment celles qui peuvent absorber des matériaux transformés ou celles dont le temps de contact avec les matériaux est prolongé, une évaluation des études du profil des relargables, incluant les problèmes de sécurité, est prise en considération. Si l'on applique des simulations de procédé, les conditions reflètent fidèlement les conditions de traitement réelles et sont fondées sur un raisonnement scientifique.

⁽³²⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «systèmes à usage unique» les systèmes dans lesquels les composants en contact avec le produit ne sont utilisés qu'une seule fois pour remplacer des équipements réutilisables tels que des lignes de transfert en acier inoxydable ou des récipients en vrac.

⁽³³⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «relargables» les entités chimiques qui migrent vers le produit ou la matière en cours de traitement à partir de la surface de l'équipement ou des récipients en contact avec le produit, dans des conditions normales d'utilisation et/ou de stockage.

⁽³⁴⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «extractibles» les entités chimiques qui migrent de la surface de l'équipement exposé à un solvant approprié dans des conditions extrêmes, durant le procédé, vers le produit ou la matière en cours de traitement.

- VII.9.7. Les systèmes à usage unique sont conçus pour conserver leur intégrité tout au long du traitement dans les conditions opérationnelles prévues. Il convient de prêter attention à l'intégrité structurelle des composants à usage unique lorsque ceux-ci peuvent être exposés à des conditions extrêmes (par exemple, des processus de congélation et de décongélation) au cours du traitement de routine ou du transport. Il faut notamment vérifier que les dispositifs de connexion stérile intrinsèque (à la fois scellés thermiquement et mécaniquement) restent intègres dans ces conditions.
- VII.9.8. Des critères d'acceptation sont établis et mis en œuvre pour les systèmes à usage unique correspondant aux risques ou à la criticité des produits et de leurs procédés. À réception, chaque pièce des systèmes à usage unique est vérifiée pour veiller à ce qu'elle ait été fabriquée, fournie et livrée conformément aux spécifications approuvées. Une inspection visuelle de l'emballage extérieur (par exemple, l'aspect du carton extérieur, des sachets de produit), de l'impression des étiquettes et l'examen des documents joints (par exemple, le certificat de conformité et la preuve de stérilisation) sont effectués et documentés avant l'utilisation.
- VII.9.9. Les opérations critiques de manipulation manuelle des systèmes à usage unique, telles que le montage et les connexions, font l'objet de contrôles appropriés et sont vérifiées pendant la simulation de procédé aseptique.

SECTION VIII

SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT ET DES PROCESSUS

VIII.1. Exigences générales

- VIII.1.1. Chaque site dispose d'un programme de surveillance de l'environnement et des procédés visant à surveiller les contrôles conçus pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination microbienne et particulaire. Le programme, qui fait partie de la stratégie globale de contrôle de la contamination, est généralement composé des éléments suivants:
- surveillance de l'environnement — particules totales;
 - surveillance de l'environnement et du personnel — particules viables;
 - température, humidité relative et autres caractéristiques spécifiques;
 - simulation de procédé aseptique (uniquement pour les produits fabriqués dans des conditions d'asepsie).
- VIII.1.2. La fiabilité de chacun des éléments du système de surveillance pris isolément est limitée. Par conséquent, le résultat de chacun des éléments décrits ci-dessus ne peut être considéré à lui seul comme un indicateur d'asepsie. Toutefois, les résultats de tous les éléments du programme contribuent à confirmer la fiabilité de la conception, de la validation et du fonctionnement du système qu'ils surveillent.
- VIII.1.3. Les informations provenant du programme sont utilisées lors de la certification/libération de routine des lots et lors de l'évaluation périodique réalisée au cours de l'examen des procédés. Bien que cela s'applique à la fois à la stérilisation terminale et aux procédés aseptiques, il est admis que la criticité de l'incidence peut varier selon le type de produit et de procédé.

VIII.2. Surveillance de l'environnement et des procédés

- VIII.2.1. Le programme de surveillance de l'environnement a un double objectif:
- fournir l'assurance que les salles blanches et les équipements ventilés par de l'air propre continuent d'offrir un environnement garantissant une propreté de l'air appropriée, conformément aux exigences de conception et aux exigences réglementaires;
 - détecter efficacement les dépassements des limites environnementales, ce qui donne lieu à un examen et à une évaluation des risques pour la qualité du produit.

Des évaluations des risques sont réalisées afin d'établir un programme complet de surveillance de l'environnement, y compris les points de prélèvement, la fréquence de la surveillance, les méthodes de surveillance et les conditions d'incubation [par exemple, durée, température(s), conditions aérobies et/ou anaérobies]. En particulier, l'évaluation des risques comprend la détermination des emplacements de surveillance critiques, c'est-à-dire les endroits où la présence de micro-organismes pendant le traitement peut avoir une incidence sur la qualité du produit (par exemple, les zones de traitement aseptique de classe A et les zones de classe B qui sont directement à l'interface de la zone de classe A).

Les évaluations des risques sont réalisées sur la base des caractéristiques spécifiques des intrants du procédé et du produit final, de l'installation, de l'équipement, de la criticité des procédés et des étapes spécifiques, des opérations concernées, des données de surveillance de routine, des données de surveillance obtenues pendant la qualification et de la connaissance de la flore microbienne endogène de l'environnement. Une connaissance approfondie de ces aspects est donc nécessaire pour l'établissement du programme de surveillance de l'environnement. D'autres informations pertinentes, telles que les études de visualisation de l'air, sont également prises en considération.

Les évaluations des risques sont réexaminées régulièrement afin de confirmer l'efficacité du programme de surveillance de l'environnement du site.

- VIII.2.2. Une surveillance de routine des salles blanches, des équipements ventilés par de l'air propre et du personnel est effectuée en activité à toutes les étapes critiques du traitement, y compris le montage des équipements.
- VIII.2.3. D'autres caractéristiques, telles que la température et l'humidité relative, sont contrôlées dans les plages qui correspondent aux exigences relatives au produit/au traitement/au personnel et permettent le maintien des normes de propreté définies (par exemple, classe A ou B).
- VIII.2.4. La surveillance de la classe A démontre le maintien des conditions de traitement aseptique pendant les opérations critiques. Cette surveillance est effectuée aux emplacements qui présentent le risque le plus élevé de contamination des surfaces stériles des équipements, des récipients, des bouchons et du produit. La sélection des emplacements de surveillance ainsi que l'orientation et le positionnement des dispositifs d'échantillonnage sont appropriés pour obtenir des données fiables sur les zones critiques.
- VIII.2.5. Les méthodes d'échantillonnage ne présentent pas de risque de contamination pour les opérations de fabrication.
- VIII.2.6. Des niveaux d'alerte et des limites d'action appropriés sont fixés pour les résultats de la surveillance des particules viables et totales. Les limites d'action maximales pour les particules totales sont décrites dans le tableau 5 et les limites d'action maximales pour les particules viables sont décrites dans le tableau 6. Toutefois, des limites d'action plus strictes peuvent être appliquées en fonction de l'évolution des données, de la nature du processus ou de la stratégie de contrôle de la contamination. Les niveaux d'alerte pour les particules viables et totales sont établis sur la base des résultats des tests de qualification des salles blanches et revus périodiquement en fonction des données tendancielles en cours.
- VIII.2.7. Les niveaux d'alerte pour la classe A (particules totales uniquement), la classe B, la classe C et la classe D sont fixés de manière que les tendances négatives (par exemple, un certain nombre d'événements ou des événements individuels qui indiquent une détérioration du contrôle de l'environnement) soient détectées et traitées.
- VIII.2.8. Les procédures de surveillance définissent l'approche à suivre en ce qui concerne les tendances. Il s'agit, entre autres, des tendances suivantes:
 - l'augmentation du nombre de dépassements des limites d'action ou des niveaux d'alerte;
 - les dépassements consécutifs de niveaux d'alerte;
 - les dépassements réguliers mais isolés des limites d'action qui peuvent avoir une cause commune (par exemple, des dépassements individuels qui suivent toujours la maintenance préventive planifiée);
 - les changements du type de flore microbienne, du nombre et de la prédominance d'organismes spécifiques. Une attention particulière est accordée aux organismes récupérés qui peuvent indiquer une perte de contrôle, une détérioration de la propreté ou aux organismes qui peuvent être difficiles à maîtriser, tels que les micro-organismes et les moisissures sporulés.

VIII.2.9. La surveillance des salles blanches de classe C et D en activité est effectuée sur la base des données recueillies lors de la qualification et des données de routine afin de permettre une analyse efficace des tendances. Les exigences relatives aux niveaux d'alerte et aux limites d'action dépendront de la nature des opérations effectuées. Les limites d'action peuvent être plus strictes que celles indiquées dans les tableaux 5 et 6.

VIII.2.10. Si les limites d'action sont dépassées, un examen des causes profondes, une évaluation de l'incidence potentielle sur le produit (y compris les lots produits entre la surveillance et la déclaration) et la mise en œuvre de mesures correctives et préventives (le cas échéant) sont nécessaires.

Si les niveaux d'alerte sont dépassés, une évaluation et un suivi sont obligatoires, qui comprennent un possible examen et/ou des mesures correctives pour éviter toute nouvelle dégradation de l'environnement.

Les éléments qui précèdent sont pris en considération dans les procédures opérationnelles.

VIII.3. Surveillance de l'environnement – particules totales

VIII.3.1. Un programme de surveillance des particules totales est mis en place afin d'obtenir des données permettant d'évaluer les risques potentiels de contamination et de garantir le maintien de l'environnement dans un état qualifié pour les opérations stériles/aseptiques.

VIII.3.2. Les limites pour la surveillance environnementale de la concentration de particules en suspension dans l'air pour chaque zone classée sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5

Concentration maximale autorisée de particules totales aux fins de la surveillance

Classe	Limites maximales applicables aux particules totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites maximales applicables aux particules totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	au repos	en activité	au repos	en activité
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	non prédéfini ⁽¹⁾	29 300	non prédéfini ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pour la classe D, les limites en activité ne sont pas prédéterminées. Le fabricant établit des limites en activité sur la base d'une évaluation des risques et de données de routine, le cas échéant.

Note 1: les limites de particules indiquées dans le tableau pour l'état «au repos» sont atteintes après une courte période de «nettoyage» définie pendant la qualification (valeur indicative de moins de 20 minutes) sans la présence de personnel, après l'achèvement des opérations.

Note 2: le comptage occasionnel de macroparticules, en particulier $\geq 5 \mu\text{m}$, dans la classe A peut être considéré comme un comptage erroné dû au bruit électronique, à la lumière parasite, à la perte de coïncidence, etc. Toutefois, le dénombrement consécutif ou régulier de faibles niveaux de macroparticules peut indiquer une possible contamination et est donc examiné. De tels événements peuvent indiquer une défaillance précoce du système de filtration de l'air ambiant, une défaillance de l'équipement, ou peuvent également signaler de mauvaises pratiques pendant le montage de la machine et son fonctionnement de routine.

VIII.3.3. Pour la classe A, la surveillance des particules est effectuée pendant toute la durée des opérations critiques, y compris le montage des équipements.

VIII.3.4. La zone de classe A est surveillée en permanence (pour les particules $\geq 0,5$ et $\geq 5 \mu\text{m}$) avec un débit d'échantillonnage approprié [au moins 28 litres (1ft³) par minute] afin que toutes les interventions, tous les événements transitoires et toute détérioration du système soient pris en considération. Le système établit fréquemment une corrélation entre chaque résultat d'échantillon individuel et les niveaux d'alerte et les limites d'action, à une fréquence telle que tout dépassement potentiel puisse être détecté et traité en temps utile. Des alarmes sont déclenchées si les niveaux d'alerte sont dépassés. Les procédures définissent les mesures à prendre en réponse aux alarmes, notamment le fait d'envisager une surveillance microbienne supplémentaire.

- VIII.3.5. Il est recommandé d'utiliser un système similaire pour la zone de classe B, bien que la fréquence d'échantillonnage puisse être réduite. La zone de classe B est surveillée selon une fréquence et une taille d'échantillon suffisantes pour que le programme prenne en considération toute augmentation des niveaux de contamination et toute détérioration du système. Des alarmes sont déclenchées si les niveaux d'alerte sont dépassés.
- VIII.3.6. La sélection du système de surveillance tient compte de tout risque présenté par les matières utilisées dans l'opération de fabrication (par exemple, celles impliquant des organismes vivants, des produits en poudre ou des produits radiopharmaceutiques) susceptibles d'entraîner des risques biologiques, chimiques ou d'irradiation.
- VIII.3.7. Si des contaminants sont présents en raison des procédés mis en œuvre et risquent d'endommager le compteur de particules ou de présenter un danger (par exemple, organismes vivants, produits en poudre et risques d'irradiation), la fréquence et la stratégie employée permettent de garantir la classification environnementale avant et après l'exposition au risque. Une augmentation de la surveillance des particules viables est envisagée pour garantir une surveillance complète du procédé, le cas échéant. En outre, la surveillance est effectuée pendant les opérations simulées à intervalles appropriés. L'approche définie fait partie de la stratégie de contrôle de la contamination.
- VIII.3.8. La taille des échantillons de contrôle prélevés à l'aide de systèmes automatisés sera généralement fonction du taux d'échantillonnage du système utilisé. Il n'est pas nécessaire que le volume de l'échantillon soit le même que celui utilisé pour la classification officielle des salles blanches et des équipements ventilés par de l'air propre. Les volumes des échantillons de contrôle sont justifiés.

VIII.4. **Surveillance de l'environnement et du personnel — particules viables**

- VIII.4.1. Une surveillance microbienne fréquente, utilisant une combinaison de méthodes telles que des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air, des prélèvements sur les gants, les tenues et les surfaces (par exemple, écouvillons et géloses de contact), est requise lorsque des opérations aseptiques sont effectuées. Plus particulièrement:

- la surveillance des particules viables est effectuée dans les salles blanches lorsque les opérations de fabrication normales ne sont pas en cours (par exemple, après la désinfection, avant le début de la fabrication, à la fin du lot et après une période d'arrêt) et dans les salles associées qui n'ont pas été utilisées, afin de détecter d'éventuels incidents de contamination susceptibles d'affecter les contrôles dans les salles blanches. En cas d'incident, des points de prélèvement supplémentaires peuvent être utilisés pour vérifier l'efficacité d'une mesure corrective (par exemple, le nettoyage et la désinfection);
- la surveillance des particules viables dans les salles blanches de classe A (par exemple, échantillons d'air ou boîtes de Pétri) est effectuée pendant toute la durée des opérations critiques, y compris le montage des équipements (installation aseptique) et le traitement critique. Une approche similaire est envisagée pour les salles blanches de classe B, en fonction du risque d'incidence sur le traitement aseptique. La surveillance est effectuée de telle sorte que toutes les interventions, tous les événements transitoires et toute détérioration du système soient pris en considération et que tout risque causé par les interventions des opérations de surveillance soit évité.

La méthode d'échantillonnage utilisée est justifiée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination et il convient de démontrer qu'elle n'a pas d'incidence négative sur les circuits de circulation de l'air dans les zones des classes A et B. Les surfaces des salles blanches et des équipements sont contrôlées à la fin d'une opération.

- VIII.4.2. La surveillance du personnel est effectuée sur la base d'une évaluation des risques, qui évalue les emplacements, le type et la fréquence de la surveillance en fonction des activités menées et de la proximité des zones critiques. La surveillance microbienne du personnel des classes A et B est essentielle. Lorsque les opérations sont manuelles par nature (par exemple, préparation aseptique ou répartition), un accent particulier est mis sur la surveillance microbienne des tenues et les mesures de surveillance mises en œuvre sont justifiées dans la stratégie de contrôle de la contamination.

- VIII.4.3. La surveillance comprend le prélèvement du personnel à intervalles réguliers au cours du procédé, qui est effectué de manière à ne pas compromettre le procédé. Une attention particulière est accordée à la surveillance du personnel après sa participation à des interventions critiques (au minimum les gants, mais il peut également être nécessaire de surveiller d'autres parties de la tenue en fonction du procédé) et à chaque sortie des salles blanches de classe B (gants et tenue).
- VIII.4.4. Lorsque la surveillance des gants est effectuée après des interventions critiques, les gants extérieurs sont remplacés avant la poursuite de l'activité. Lorsqu'une surveillance des tenues est requise après des interventions critiques, la tenue est remplacée avant la poursuite de toute autre activité dans les salles blanches.
- VIII.4.5. Lorsque la surveillance est régulièrement assurée par le personnel de production, celle-ci fait l'objet d'un contrôle régulier par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.
- VIII.4.6. Les fabricants peuvent envisager d'adopter d'autres systèmes de surveillance appropriés, tels que des méthodes rapides, afin d'accélérer la détection des incidents de contamination microbiologique et de réduire les risques pour le produit. Ces méthodes de surveillance microbienne rapides et automatisées peuvent être adoptées après que la validation a démontré leur équivalence ou leur supériorité par rapport aux méthodes établies.
- VIII.4.7. Des procédures sont mises en place pour l'évaluation et l'interprétation des mesures appropriées (le cas échéant) à la lumière des résultats obtenus à partir de l'échantillonnage. Des données démontrant l'efficacité de récupération des méthodes d'échantillonnage choisies sont disponibles. Les limites d'action pour la contamination par des particules viables sont indiquées dans le tableau 6.

Tableau 6

Limites d'action maximales pour la contamination par des particules viables

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diam. 90 mm) UFC/4 heures ⁽¹⁾	Géloses de contact (diam. 55 mm), UFC/ gélose ⁽²⁾	Empreintes de gants, y compris 5 doigts sur les deux mains UFC/ gant
A	Pas de croissance ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

⁽¹⁾ — Les boîtes de Pétri sont exposées dans les zones de classe A et B pendant toute la durée des opérations (y compris le montage de l'équipement) et remplacées si nécessaire après un maximum de 4 heures (la durée d'exposition est fondée sur une validation comprenant des études de récupération et n'a aucun effet négatif sur l'adéquation du milieu utilisé).

— Pour les zones de classe C et D, la durée d'exposition (avec un maximum de 4 heures) et la fréquence sont fondés sur les principes de gestion du risque qualité.

— Les boîtes de Pétri individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures.

⁽²⁾ Les limites pour les géloses de contact s'appliquent aux surfaces des équipements, des locaux et des tenues dans les zones de classe A et B. La surveillance systématique des tenues n'est normalement pas nécessaire pour les zones de classe C et D, selon leur fonction.

⁽³⁾ Pour la classe A, toute croissance donne lieu à un examen.

Note 1: les types de méthodes de surveillance énumérés dans le tableau ci-dessus sont des exemples et d'autres méthodes peuvent être utilisées à condition qu'elles permettent de fournir des informations tout au long du processus critique dans lequel le produit peut être contaminé (par exemple, configuration de la ligne aseptique, traitement aseptique, répartition et chargement du lyophilisateur).

Note 2: les limites sont exprimées en UFC dans tout le document. Si des technologies différentes ou nouvelles sont utilisées et donnent des résultats différents de ceux fondés sur l'UFC, le fabricant justifie scientifiquement les limites appliquées et, si possible, les met en corrélation avec les UFC.

VIII.4.8. Les micro-organismes détectés dans les zones de classe A et B sont identifiés au niveau de l'espèce et l'incidence potentielle de ces micro-organismes sur la qualité du produit (pour chaque lot concerné) et sur l'état de maîtrise général est évaluée. L'identification des micro-organismes détectés dans les zones de classe C et D est envisagée, le cas échéant, dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination (par exemple en cas de dépassement des limites d'action ou des niveaux d'alerte) ou à la suite de l'isolement d'organismes qui peuvent indiquer une perte de maîtrise, une dégradation de la propreté, ou qui peuvent être difficiles à maîtriser, tels que les micro-organismes et les moisissures sporulés, et ce à une fréquence suffisante pour disposer des connaissances les plus récentes sur la flore endogène de ces zones.

VIII.5. **Simulation de procédé aseptique (ou répartition aseptique)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1. La vérification périodique de l'efficacité des contrôles en place pour le traitement aseptique comprend une simulation de procédé aseptique utilisant un milieu nutritif stérile et/ou un substitut à la place du produit. Le choix d'un milieu nutritif et/ou d'un substitut est effectué en fonction de la capacité du milieu et/ou du substitut à imiter les caractéristiques physiques du produit présentant un risque pour la stérilité du produit pendant le procédé aseptique. Lorsque les étapes du traitement peuvent avoir une incidence indirecte sur la viabilité de toute contamination microbienne introduite (par exemple, les semi-solides, les poudres, les matières solides, les microsphères, les liposomes et autres formulations produites dans des conditions d'asepsie où le produit est refroidi, chauffé ou lyophilisé), d'autres procédures représentant le plus fidèlement possible les opérations sont mises au point. Lorsque des produits de substitution, tels que des tampons, sont utilisés dans certaines parties de la simulation de procédé aseptique, le produit de substitution n'inhibe pas la croissance d'une contamination potentielle.

La simulation de procédé aseptique n'est pas le principal moyen de valider le procédé aseptique ou certains aspects du procédé aseptique. L'efficacité du procédé aseptique est déterminée par la conception et les contrôles du procédé, la formation et l'évaluation des données de surveillance.

VIII.5.2. La simulation de procédé aseptique reproduit le plus fidèlement possible le procédé de fabrication aseptique de routine et inclut toutes les étapes critiques de fabrication, en particulier:

- a) la simulation de procédé aseptique évalue toutes les opérations aseptiques effectuées après les cycles de stérilisation et de décontamination des équipements utilisés dans le procédé jusqu'au stade où le récipient est scellé;
- b) pour les formulations non filtrables, toute étape aseptique supplémentaire est évaluée;
- c) lorsque la fabrication aseptique est effectuée sous atmosphère inerte, le gaz inerte est remplacé par de l'air dans la simulation, sauf si une simulation anaérobie est prévue;
- d) les procédés nécessitant l'ajout de poudres stériles utilisent un produit de substitution acceptable dans les mêmes récipients que ceux utilisés dans le procédé faisant l'objet de l'évaluation;
- e) les simulations réalisées séparément d'opérations individuelles distinctes (par exemple, les procédés nécessitant le séchage, le mélange, la mouture et la subdivision d'une poudre stérile) sont évitées. Toute utilisation de simulations individuelles est justifiée, documentée à l'appui, et garantit que la somme de toutes les simulations individuelles continue de couvrir intégralement l'ensemble des procédés;
- f) la procédure de simulation pour les produits lyophilisés représente l'ensemble de la chaîne de traitement aseptique, y compris la répartition, le transport, le chargement, une durée représentative du séjour dans la chambre, le déchargement et le scellage dans des conditions spécifiées, documentées et justifiées représentant les paramètres de fonctionnement les plus défavorables;

⁽³⁵⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «simulation de procédé aseptique» une simulation de l'ensemble du procédé de fabrication aseptique visant à vérifier la capacité du procédé à garantir la stérilité/prévenir toute contamination pendant la production. Cela inclut toutes les opérations associées à la fabrication de routine, telles que l'assemblage des équipements, la formulation, la répartition, la lyophilisation et le scellage, le cas échéant.

- g) la simulation du procédé de lyophilisation reproduit tous les aspects du processus, sauf ceux qui peuvent avoir une incidence sur la viabilité ou la récupération des contaminants. Par exemple, il convient d'éviter l'ébullition ou la congélation de la solution. Les facteurs à prendre en considération pour concevoir la simulation de procédé aseptique comprennent, le cas échéant:
- l'utilisation de l'air pour interrompre le vide au lieu de l'azote ou d'autres gaz;
 - la reproduction de l'intervalle maximal entre la stérilisation du lyophilisateur et son utilisation;
 - la reproduction de l'intervalle maximal entre la filtration et la lyophilisation;
 - les aspects quantitatifs des situations les plus défavorables, par exemple le chargement du plus grand nombre de plateaux, la reproduction de la durée de chargement la plus longue lorsque la chambre est ouverte sur l'environnement.

VIII.5.3. La simulation de procédé aseptique tient compte des manipulations et interventions aseptiques connues pour se produire au cours de la production normale et dans les situations les plus défavorables, ainsi que des éléments suivants:

- a) les interventions inhérentes et correctives, représentatives du procédé de routine, sont effectuées d'une manière et à une fréquence semblables à celles du procédé aseptique de routine;
- b) l'inclusion et la fréquence des interventions dans la simulation de procédé aseptique sont fondées sur l'évaluation des risques pour la stérilité du produit.

VIII.5.4. La simulation de procédé aseptique n'est pas utilisée pour justifier des pratiques qui présentent des risques de contamination inutiles.

VIII.5.5. Les éléments suivants sont pertinents pour l'élaboration du plan de simulation de procédé aseptique:

- a) déterminer les conditions les plus défavorables couvrant les variables pertinentes, telles que la taille du récipient et la vitesse de la ligne, et leur incidence sur le procédé. Le résultat de l'évaluation justifie les variables sélectionnées;
- b) déterminer les tailles représentatives des combinaisons récipient/fermeture à utiliser pour la validation. La méthode des extrêmes ou la méthode de matriçage peut être envisagée pour la validation d'une même configuration récipient/fermeture pour différents produits lorsque l'équivalence du procédé est scientifiquement justifiée;
- c) déterminer le temps de stockage maximal autorisé pour le produit et pour l'équipement exposé durant le procédé aseptique;
- d) déterminer le volume rempli par récipient, qui est suffisant pour garantir que le milieu entre en contact avec toutes les surfaces des équipements et des composants susceptibles de contaminer directement le produit. Le volume utilisé offre également un espace libre suffisant pour permettre une croissance microbienne potentielle et garantir que la turbidité peut être détectée lors de l'inspection;
- e) remplacer par de l'air tout gaz inerte utilisé dans le procédé de fabrication aseptique de routine, sauf si une simulation anaérobie est prévue. Dans ce cas, l'inclusion de simulations anaérobies occasionnelles dans le cadre de la stratégie globale de validation est considérée comme appropriée;
- f) les milieux nutritifs sélectionnés permettent la croissance d'un groupe désigné de micro-organismes de référence tels que décrits par la pharmacopée en vigueur et d'isolats locaux dûment représentatifs; ⁽³⁶⁾
- g) la méthode de détection de la contamination microbienne est scientifiquement justifiée afin de garantir que la contamination est détectée de manière fiable;

⁽³⁶⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «isolats locaux» des micro-organismes suffisamment représentatifs du site qui sont fréquemment récupérés lors de la surveillance de l'environnement dans la ou les zones classées, en particulier les zones de classe A et B, lors de la surveillance du personnel ou dans les résultats positifs aux essais de stérilité.

- h) la simulation de procédé est d'une durée suffisante pour mettre à l'épreuve le procédé, les opérateurs qui effectuent des interventions, les changements d'équipes et l'adéquation de l'environnement de traitement;
 - i) lorsque le fabricant procède à des changements d'équipe différents ou prolongés, la simulation de procédé aseptique est conçue de manière à prendre en considération les facteurs spécifiques à ces changements susceptibles de présenter un risque pour la stérilité du produit, par exemple la durée maximale pendant laquelle un opérateur peut être présent dans la salle blanche;
 - j) simuler des interruptions normales de fabrication aseptique lorsque le processus est à l'arrêt (par exemple, changement d'équipes, recharge des distributeurs, introduction d'équipements supplémentaires);
 - k) veiller à ce que la surveillance de l'environnement soit effectuée conformément aux exigences de la production de routine et pendant toute la durée de la simulation de procédé;
 - l) en cas de fabrication en campagne, comme dans le cas de l'utilisation de technologies barrières ou de la fabrication de substances actives stériles, il est envisagé de concevoir et de réaliser la simulation de procédé de manière à simuler les risques associés à la fois au début et à la fin de la campagne et à démontrer que la durée de la campagne ne présente aucun risque;
 - m) la réalisation de la «simulation de procédé aseptique en fin de production ou de campagne» peut être utilisée à des fins d'assurance supplémentaire; toutefois, une telle approche ne peut pas remplacer la simulation de procédé aseptique de routine.
- VIII.5.6. Pour les substances actives stériles, la taille du lot est suffisamment grande pour représenter le fonctionnement de routine, simuler le fonctionnement dans le pire des cas et couvrir toutes les surfaces susceptibles d'entrer en contact avec le produit stérile. En outre, toutes les matières utilisées dans le cadre de la simulation (substituts ou milieu de culture) font l'objet d'une évaluation microbienne. Les matières utilisées dans le cadre de la simulation sont suffisantes pour garantir la fiabilité de l'évaluation du procédé simulé et ne compromettent pas la récupération des micro-organismes.
- VIII.5.7. La simulation de procédé aseptique est effectuée dans le cadre de la validation initiale, avec au moins trois tests de simulation consécutifs satisfaisants qui couvrent toutes les périodes de travail pendant lesquelles le procédé aseptique peut avoir lieu. En outre, une simulation de procédé aseptique est également obligatoire après toute modification importante des pratiques opérationnelles, des installations, des services ou des équipements susceptibles d'avoir une incidence sur l'assurance de stérilité du produit (par exemple, modification du système HVAC, des équipements, changements apportés au procédé, au nombre d'équipes ou de personnes, ou après un arrêt majeur des installations). En outre, une simulation de procédé aseptique (revalidation périodique) est généralement répétée deux fois par an (environ tous les six mois) pour chaque procédé aseptique, chaque ligne de répartition et chaque équipe. Chaque opérateur participe au moins une fois par an à une simulation de procédé aseptique conforme. Il est envisagé de procéder à une simulation de procédé aseptique après le dernier lot et avant un arrêt des installations, avant de longues périodes d'inactivité ou avant le démantèlement (c'est-à-dire le retrait définitif du procédé de fabrication) ou le déplacement d'une ligne.
- VIII.5.8. En cas d'opération manuelle (par exemple, préparation ou répartition aseptique), chaque type de récipient, de dispositif de fermeture de récipient et de train d'équipement est initialement validé, chaque opérateur participant à au moins trois simulations de procédé aseptique consécutives conformes, et revalidé par une simulation de procédé aseptique environ tous les six mois pour chaque opérateur. La taille du lot de la simulation de procédé aseptique correspond à celle utilisée dans le procédé de fabrication aseptique de routine.
- VIII.5.9. Le nombre d'unités traitées (réparties) pour la simulation de procédé aseptique est suffisant pour simuler efficacement toutes les activités représentatives du procédé de fabrication aseptique. La justification du nombre d'unités à répartir est examinée dans le cadre de la stratégie de contrôle de la contamination. Généralement, un minimum de 5 000 à 10 000 unités est réparti. Pour les lots de petite taille (par exemple, ceux de moins de 5 000 unités), le nombre de récipients pour la simulation de procédé aseptique est au moins égal à la taille du lot de production.

- VIII.5.10. Les unités réparties au cours de la simulation de procédé aseptique sont agitées, remuées ou inversées avant l'incubation afin de garantir le contact du milieu avec toutes les surfaces intérieures du récipient. Toutes les unités intègres de la simulation de procédé aseptique sont incubées et évaluées, y compris les unités présentant des défauts n'ayant pas d'incidence critique sur l'intégrité du récipient (par exemple, celles présentant des défauts cosmétiques) ou celles ayant fait l'objet de contrôles non destructifs en cours de fabrication.

Si des unités sont rejetées au cours de la simulation et non incubées, elles sont comparables aux unités rejetées lors d'une répartition de routine, et seulement si les procédures opérationnelles standard applicables à la production précisent que les unités doivent être éliminées dans les mêmes circonstances (c'est-à-dire le type d'intervention, l'emplacement sur la ligne, le nombre spécifique d'unités éliminées). Le nombre d'unités éliminées lors d'une répartition aseptique ne peut être supérieur en aucun cas à celui des unités qui seraient éliminées au cours d'une production. Il peut s'agir, par exemple, de celles qui doivent être éliminées au cours de la production de routine après le processus de montage ou à la suite d'un type spécifique d'intervention.

- VIII.5.11. Lorsque le procédé de fabrication comprend des matières qui entrent en contact avec la surface du produit, mais qui sont ensuite rejetées (par exemple, les purges de produit), ces matières sont simulées avec un milieu nutritif et incubées dans le cadre de la simulation de procédé aseptique, sauf s'il peut être clairement démontré que ces rejets n'ont pas d'incidence sur la stérilité du produit.

- VIII.5.12. Les unités réparties au cours de la simulation de procédé aseptique sont incubées dans un récipient transparent pour garantir la détection visuelle d'une croissance microbienne. Lorsque le récipient du produit n'est pas transparent (par exemple, verre ambré, plastique opaque), il peut être remplacé par des récipients transparents de configuration identique pour faciliter la détection de la contamination. Lorsqu'il n'est pas possible de le remplacer par un récipient transparent de configuration identique, une méthode appropriée en vue de la détection d'une croissance microbienne est mise au point et validée. Les micro-organismes isolés à partir d'unités contaminées sont, dans la mesure du possible, identifiés au niveau de l'espèce afin d'aider à déterminer la source probable du contaminant.

- VIII.5.13. Les unités réparties au cours de la simulation de procédé aseptique sont incubées sans délai inutile afin d'obtenir les meilleures conditions possibles de récupération d'une potentielle contamination. Le choix des conditions et de la durée d'incubation est scientifiquement justifié et validé afin de garantir un niveau approprié de sensibilité en vue de la détection de la contamination microbienne.

- VIII.5.14. À la fin de l'incubation, les unités réparties au cours de la simulation de procédé aseptique sont inspectées par du personnel dûment formé et qualifié pour la détection de la contamination microbiologique. Cette inspection est effectuée dans des conditions qui facilitent la détection de toute contamination microbienne. En outre, les échantillons des unités réparties sont soumis à un contrôle positif par inoculation avec une gamme appropriée d'organismes de référence et d'isolats locaux dûment représentatifs.

- VIII.5.15. L'objectif est de parvenir à une absence de croissance. Toute unité contaminée est considérée comme une simulation de procédé aseptique non conforme et les mesures suivantes sont prises:

- a) un examen pour déterminer la ou les causes profondes les plus probables;
- b) la détermination et la mise en œuvre de mesures correctives appropriées;
- c) un nombre suffisant de simulations de procédé aseptique consécutives et conformes (normalement un minimum de trois) sont effectuées afin de démontrer que le procédé est de nouveau sous contrôle;
- d) un examen rapide de toutes les informations utiles relatives à la production aseptique depuis la dernière simulation de procédé aseptique conforme est effectué. Le résultat de l'examen comprend une évaluation des risques de défauts potentiels de stérilité dans les lots fabriqués depuis la dernière simulation de procédé aseptique conforme. En outre, tous les autres lots non encore libérés sur le marché sont inclus dans le champ de l'examen. Toute décision relative à leur libération tient compte des résultats de l'examen;
- e) tous les produits qui ont été fabriqués sur une ligne à la suite d'une simulation de procédé aseptique non conforme sont mis en quarantaine jusqu'à ce qu'une résolution satisfaisante de cet échec ait lieu;

- f) lorsque l'examen des causes profondes indique que l'échec était lié à l'activité d'un opérateur, des mesures sont prises pour limiter les activités de l'opérateur concerné, jusqu'à ce qu'il soit reformé et requalifié;
- g) la production ne reprend qu'après la réalisation d'une revalidation conforme.

- VIII.5.16. Toutes les simulations de procédé aseptique sont intégralement documentées et comprennent une correspondance des unités traitées (par exemple, les unités réparties, incubées et non incubées). La justification des unités réparties et non incubées est incluse dans la documentation. Toutes les interventions effectuées au cours de la simulation de procédé aseptique sont enregistrées, y compris l'heure de début et de fin de chaque intervention et la ou les personnes concernées. Toutes les données de surveillance microbienne ainsi que d'autres données d'analyse sont enregistrées dans le dossier de lot de la simulation de procédé aseptique.
- VIII.5.17. Une simulation de procédé aseptique est annulée uniquement dans les cas où les procédures écrites exigent que les lots commerciaux soient traités de la même manière. Un examen est effectué et documenté dans de tels cas.
- VIII.5.18. La validation du procédé aseptique fait l'objet d'une répétition lorsque le procédé en question n'a pas été exécuté pendant une période prolongée, en cas de changement de procédé, d'équipement, de procédures ou d'environnement susceptible d'affecter le procédé aseptique, ou en cas d'ajout de nouveaux récipients de produits ou de nouvelles combinaisons récipient/fermeture.

SECTION IX

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

- IX.1. Le personnel dispose d'une formation et d'une expérience appropriées en microbiologie et en assurance de la stérilité, et d'une connaissance des procédés nécessaires pour concevoir les activités de fabrication, le système de surveillance de l'environnement et tout examen évaluant l'incidence d'événements liés à la microbiologie sur la sécurité du produit stérile.
- IX.2. Les spécifications relatives aux matières premières, aux composants et aux produits comprennent des limites applicables à la contamination microbienne, particulière et par des endotoxines/pyrogènes lorsque cela est jugé nécessaire compte tenu des données de surveillance et de la stratégie globale de contrôle de la contamination.
- IX.3. La détermination de la biocharge est effectuée sur chaque lot, à la fois pour les produits répartis dans des conditions d'asepsie et pour les produits stérilisés dans leur récipient final, et les résultats sont pris en considération dans le cadre de l'examen final du lot. Des limites sont définies pour la biocharge immédiatement avant le filtre de stérilisation finale ou le procédé de stérilisation terminale en tenant compte de l'efficacité de la méthode à utiliser. Des échantillons sont prélevés de manière à être représentatifs du scénario le plus défavorable (par exemple, à la fin du temps de stockage). Lorsque des paramètres de stérilisation par surdestruction⁽³⁷⁾ sont fixés pour les produits stérilisés dans leur récipient final, la biocharge est surveillée à intervalles réguliers appropriés.
- IX.4. Pour les produits dont la libération paramétrique est autorisée, un programme de surveillance de la biocharge du produit réparti avant de lancer le cycle de stérilisation est mis au point et la détermination de la biocharge est effectuée pour chaque lot. Les points de prélèvement des unités réparties avant la stérilisation sont fondés sur le scénario le plus défavorable et sont représentatifs du lot. Tous les organismes trouvés au cours des analyses de la biocharge sont identifiés et leur incidence sur l'efficacité du procédé de stérilisation est déterminée. Le cas échéant, le niveau d'endotoxines/de pyrogènes est également surveillé.
- IX.5. Le test de stérilité appliqué au produit fini est validé pour le produit concerné. Ce test n'est que le dernier d'une série de mesures de contrôle critiques permettant de garantir la stérilité et il ne peut être utilisé pour garantir la stérilité d'un produit qui ne respecte pas les paramètres de conception, de procédure ou de validation pertinents.

⁽³⁷⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «stérilisation par surdestruction» un procédé suffisant pour permettre une réduction d'au moins 12 log₁₀ des micro-organismes ayant une valeur D minimale d'une minute.

- IX.6. Le test de stérilité est effectué dans des conditions d'asepsie. En outre, les échantillons prélevés pour les tests de stérilité sont représentatifs de l'ensemble du lot, mais comprennent en particulier des échantillons prélevés sur des parties du lot considérées comme les plus exposées à un risque de contamination, par exemple:
- pour les produits qui ont été répartis dans des conditions d'asepsie, les échantillons incluent les récipients répartis au début et à la fin du lot. Le prélèvement d'échantillons supplémentaires est envisagé en fonction du risque (par exemple après des interventions critiques);
 - pour les produits qui ont été stérilisés à la chaleur dans leur récipient final, les échantillons prélevés sont représentatifs des endroits les plus défavorables (par exemple, la partie potentiellement la plus froide ou la plus lente à chauffer de chaque charge);
 - pour les produits qui ont été lyophilisés, des échantillons sont prélevés à partir de différentes charges de lyophilisation.
- Note: lorsque le procédé de fabrication donne lieu à des sous-lots (par exemple, pour les produits stérilisés dans leur récipient final), des échantillons de chaque sous-lot sont prélevés et un test de stérilité est effectué pour chaque sous-lot. Le cas échéant, il est envisagé de procéder à des tests distincts pour les autres tests du produit fini.
- IX.7. Lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir le résultat du test de stérilité avant la libération car la durée de conservation du produit est trop courte, des contrôles supplémentaires du procédé et des méthodes de surveillance et/ou d'autres méthodes d'essai mises en œuvre pour atténuer les risques recensés sont scientifiquement justifiés et documentés.
- IX.8. Tout procédé (par exemple, peroxyde d'hydrogène vaporisé, ultraviolet) utilisé pour décontaminer les surfaces externes des échantillons de stérilité avant le test n'a pas d'incidence négative sur la sensibilité de la méthode d'essai ou sur la fiabilité de l'échantillon.
- IX.9. Les milieux de culture utilisés pour l'analyse du produit font l'objet d'un contrôle de leur qualité conformément à la pharmacopée avant utilisation. La fertilité des milieux utilisés pour la surveillance de l'environnement et la simulation de procédé aseptique est testée avant utilisation, à l'aide d'un groupe de micro-organismes de référence scientifiquement justifié et désigné et comprenant des isolats locaux dûment représentatifs. Les tests de contrôle de la qualité des milieux nutritifs sont généralement effectués par l'utilisateur final. Le recours à des tests externalisés ou à des tests de milieux effectués par les fournisseurs est justifié et les conditions de transport et d'expédition sont dûment prises en considération.
- IX.10. Les données de surveillance de l'environnement et les données de tendance générées pour les zones classées sont examinées dans le cadre de la certification/libération des lots de produits. Il convient de disposer d'une procédure écrite décrivant les mesures à prendre lorsque les données issues de la surveillance de l'environnement sont hors tendance ou dépassent les limites établies. Pour les produits dont la durée de conservation est courte, lorsque les données environnementales pour la période de fabrication ne sont pas disponibles, un examen des données disponibles les plus récentes est nécessaire. En outre, le recours à des méthodes rapides/d'autres méthodes peut être envisagé.
- IX.11. Lorsque des méthodes de surveillance microbienne rapides et automatisées sont utilisées dans la fabrication, ces méthodes sont validées pour le ou les produits ou procédés concernés.
-

ANNEXE II

MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

I. CHAMP D'APPLICATION

- I.1. Les exigences supplémentaires énoncées dans la présente annexe s'appliquent à la fabrication, au contrôle et aux analyses des médicaments vétérinaires biologiques et immunologiques, à l'exception des médicaments vétérinaires immunologiques inactivés qui sont fabriqués à partir d'agents pathogènes ou d'antigènes issus d'un ou de plusieurs animaux appartenant à une unité épidémiologique et qui sont utilisés pour traiter le ou lesdits animaux appartenant à la même unité épidémiologique ou pour traiter un ou plusieurs animaux appartenant à une unité présentant un lien épidémiologique confirmé.

Dans l'ensemble de l'annexe, la référence aux «médicaments vétérinaires biologiques» ou aux «produits biologiques» doit s'entendre comme englobant également les médicaments immunologiques.

- I.2. Les antibiotiques ne sont généralement pas considérés comme des produits biologiques. Néanmoins, il est conseillé aux fabricants de respecter les exigences énoncées dans la présente annexe en ce qui concerne les procédures de fabrication décrites dans le présent document qui sont utilisées dans la fabrication de ces médicaments vétérinaires.
- I.3. Le tableau 1 illustre les activités de fabrication qui relèvent généralement du champ d'application de la présente annexe.

Tableau 1

Type et source de la matière	Exemple de produit	Étapes de fabrication couvertes par la présente annexe, indiquées en gris Les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) augmentent entre les premières étapes (par exemple, la collecte) et les étapes finales de fabrication (formulation, répartition). Pour les étapes antérieures de la fabrication, les principes des BPF sont au moins respectés.			
Source humaine	Enzymes dérivées de l'urine, hormones	Collecte de matière ⁽¹⁾	Mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
Sources animales ou végétales (non transgéniques)	Héparines, insuline, enzymes, protéines, extraits allergéniques, immunosé-rums	Collecte de matière d'origine végétale ou animale ⁽²⁾	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement et purification	Formulation, répartition
Virus ou bactéries/ fermentation/culture cellulaire, etc.	Vaccins viraux ou bactériens; enzymes/ protéines	Création et entretien des banques de cellules primaires, des banques de cellules de travail, des lots de semence primaires, des lots de semences de travail ⁽³⁾	Culture cellulaire et/ou fermentation	Inactivation, le cas échéant, isolement et purification	Formulation, répartition
Biotechnologie — fermentation/culture cellulaire	Produits recombinants, anticorps monoclonal, allergènes, vaccins	Création et entretien des banques de cellules primaires, des banques de cellules de travail, des lots de semences primaires, des lots de semences de travail ⁽⁴⁾	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement, purification, modification	Formulation, répartition
Sources animales (génétiquement modifiées)	Protéines recombinantes	Banque (transgénique) primaire et de travail	Collecte, découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Isolement, purification, modification	Formulation, répartition

Type et source de la matière	Exemple de produit	Étapes de fabrication couvertes par la présente annexe, indiquées en gris Les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) augmentent entre les premières étapes (par exemple, la collecte) et les étapes finales de fabrication (formulation, répartition). Pour les étapes antérieures de la fabrication, les principes des BPF sont au moins respectés.			
Sources végétales: (génétiquement modifiées)	Protéines recombinantes, vaccins, allergènes	Banque (transgénique) primaire et de travail	Culture, récolte ⁽³⁾	Extraction initiale, isolement, purification, modification	Formulation, répartition

⁽¹⁾ Les principes des BPF sont respectés.

⁽²⁾ Voir la section IV pour savoir dans quelle mesure les principes des BPF s'appliquent.

⁽³⁾ Voir la section VI pour savoir dans quelle mesure les BPF s'appliquent.

⁽⁴⁾ Voir la section VI pour savoir dans quelle mesure les BPF s'appliquent. La maintenance de la banque de cellules de travail devrait avoir lieu dans un environnement respectant les BPF.

⁽⁵⁾ Les normes des bonnes pratiques agricoles et des bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale (GACP) sont applicables.

I.4. Lorsqu'il existe un processus continu depuis l'approvisionnement ou l'isolement de la substance active d'origine biologique jusqu'à la fabrication du produit fini (par exemple, médicaments vétérinaires composés de cellules, vaccins à base virale, phages), les exigences du présent règlement s'appliquent à l'ensemble du processus de fabrication.

II. PERSONNEL

II.1. Le personnel (y compris le personnel chargé du nettoyage et de la maintenance) travaillant dans des zones où sont fabriqués et contrôlés des médicaments biologiques reçoit une formation initiale et continue spécifique aux produits fabriqués et à ses tâches respectives, intégrant des mesures de protection du produit, du personnel et de l'environnement, ainsi que, le cas échéant, une formation en microbiologie.

II.2. Le personnel est protégé contre les risques d'infection par les agents biologiques utilisés dans la fabrication. Dans le cas d'agents biologiques connus pour être pathogènes chez l'homme, des mesures appropriées sont prises pour éviter toute infection du personnel travaillant avec l'agent ou avec des animaux d'expérimentation. Le cas échéant, une vaccination et une surveillance médicale appropriées sont proposées en tenant compte des caractéristiques spécifiques du produit fabriqué (par exemple, vaccin BCG ⁽¹⁾, rage, brucellose, leptospirose, produits tuberculines) et des tâches du personnel.

II.3. Lorsqu'un état de santé susceptible d'avoir une incidence négative sur la qualité du produit est déclaré par le personnel concerné ou découvert d'une autre manière, l'accès à la zone de production ou de contrôle est interdit.

II.4. Lorsque cela est nécessaire pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination croisée, des restrictions aux déplacements de l'ensemble du personnel (y compris le personnel chargé du contrôle de la qualité, de la maintenance et du nettoyage) sont appliquées sur la base des principes de gestion du risque qualité ⁽²⁾. En général, le personnel ne passe pas de zones où il est exposé à des micro-organismes vivants, à des organismes génétiquement modifiés/obtenus par modification génomique, à des toxines ou à des animaux à des zones où d'autres produits ou différents organismes sont manipulés. Si ce passage est inévitable, des mesures appropriées de maîtrise de la contamination, proportionnées aux risques, sont mises en œuvre.

⁽¹⁾ Vaccin Bacille de Calmette et Guérin (BCG).

⁽²⁾ Le personnel entrant dans une zone confinée où les organismes n'ont pas été manipulés en circuit ouvert au cours des douze dernières heures n'est pas considéré comme étant exposé à un risque de contamination, sauf si l'organisme en question est un agent biologique pour lequel la maladie correspondante n'existe pas dans le pays ou la zone géographique concerné, ou si la maladie correspondante fait l'objet de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication dans le pays ou la zone géographique concerné.

- II.5. Des mesures adéquates sont mises en œuvre pour éviter que des agents biologiques ne soient répandus hors de l'usine de fabrication par le personnel leur servant de véhicule. En fonction du type d'agent biologique, ces mesures peuvent comporter un changement complet des vêtements et l'obligation de se doucher avant de quitter la zone de production.
- III. LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS
- III.1. **Locaux**
- III.1.1. Les locaux sont conçus de manière à maîtriser les risques pour le produit et les risques pour l'environnement. Cet objectif peut être atteint grâce à l'utilisation de zones confinées, propres ou contrôlées. En particulier:
- a) les agents biologiques vivants hautement pathogènes sont manipulés dans des zones confinées (y compris les opérations de contrôle de la qualité, les services de recherche et de diagnostic, etc.). Le degré de confinement est adapté à la pathogénicité de l'agent;
 - b) sans préjudice des mesures de confinement qui peuvent être nécessaires pour certains organismes biologiques conformément au point a), la production d'agents biologiques peut généralement avoir lieu dans des zones contrôlées, à condition d'être effectuée à l'intérieur d'un dispositif entièrement fermé et stérilisé et que tous les raccordements pertinents soient effectués conformément aux exigences énoncées à l'annexe I;
 - c) les agents biologiques inactivés sont manipulés dans des zones propres. Des zones propres sont également utilisées lors de la manipulation de cellules non infectées isolées d'organismes pluricellulaires et, dans certains cas, de milieux stérilisés par filtration;
 - d) les opérations en circuit ouvert qui font intervenir des produits ou des composants qui ne seront plus stérilisés par la suite sont effectuées conformément aux exigences énoncées à l'annexe I, le cas échéant;
 - e) à l'exception des opérations de mélange et de répartition consécutives (ou lorsque des systèmes clos sont utilisés), il convient de ne manipuler qu'un seul agent biologique à la fois dans une zone;
 - f) les opérations de production telles que l'entretien des cellules, la préparation des milieux, la culture de virus, etc., susceptibles d'être une source de contamination, sont effectuées dans des zones séparées, sauf si des mesures organisationnelles et techniques appropriées peuvent être mises en place pour prévenir toute contamination;
 - g) les zones de production où sont manipulés des agents biologiques particulièrement résistants à la désinfection (par exemple, les bactéries sporulantes) sont indépendantes et exclusivement consacrées à cette activité jusqu'à ce que les agents biologiques aient été inactivés, sauf si des mesures organisationnelles et techniques appropriées peuvent être mises en place pour prévenir toute contamination.
- III.1.2. Dans le cadre de la stratégie de maîtrise de la contamination, le degré de contrôle environnemental de la contamination microbienne et particulière des installations de production est adapté à la substance active, au produit intermédiaire ou fini et à l'étape de production, en tenant compte du niveau potentiel de contamination des matières premières de départ et des risques pour le produit. Le cas échéant, conformément aux principes de gestion du risque qualité, le programme de surveillance 'environnementale est complété par l'inclusion de méthodes permettant de détecter la présence de certains micro-organismes (organisme hôte, levure, moisissures, anaérobies, etc.).
- III.1.3. Les installations de fabrication et de stockage, les processus et les classifications environnementales sont conçus de manière à prévenir la contamination des produits par des agents étrangers. Lorsque les processus ne sont pas fermés et que, par conséquent, le produit est exposé à l'environnement immédiat de la salle (par exemple, lors de l'ajout de compléments, de milieux, de tampons, de gaz), des mesures de contrôle adéquates sont mises en place, notamment des contrôles techniques et environnementaux. Les aspects pertinents abordés à l'annexe I sont appliqués, notamment les aspects liés aux classes environnementales requises et aux contrôles correspondants.
- III.1.4. Les centrales de traitement d'air sont conçues, construites et entretenues de manière à réduire à un niveau minimum le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication, à garantir un confinement approprié le cas échéant, et peuvent devoir être dédiées à une zone. Sur la base des principes QRM, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en «tout air neuf».

- III.1.5. Des zones à pression positive sont utilisées pour la fabrication des produits stériles, mais l'utilisation de pression négative, dans les zones spécifiques au point d'exposition aux agents pathogènes, est acceptable pour des raisons de confinement. Lorsque des zones à pression négative ou des enceintes de sécurité sont utilisées pour le traitement aseptique des matières présentant des risques particuliers (par exemple, des agents pathogènes), celles-ci sont entourées d'une zone propre de pression positive de classe appropriée. Ces cascades de pression sont clairement définies et surveillées en permanence à l'aide de systèmes d'alarme appropriés.
- III.1.6. Les filtres à air sont hydrophobes et leur durée de vie prévue est validée à l'aide de tests d'intégrité effectués à des intervalles réguliers, établis à partir des principes QRM.
- III.1.7. Lorsque cela est nécessaire pour prévenir les risques de contamination, les sas matériels et les vestiaires sont équipés d'un mécanisme d'interlockage ou d'autres systèmes appropriés qui évitent que plusieurs portes soient ouvertes en même temps. Les vestiaires sont alimentés avec de l'air filtré répondant aux mêmes normes que l'air de la zone de travail et sont équipés de systèmes d'extraction d'air qui produisent une circulation d'air appropriée, indépendante de celle de la zone de travail. En règle générale, les sas matériels sont ventilés de la même façon, mais des sas non ventilés ou équipés seulement d'alimentation en air peuvent être admis.
- III.1.8. Les systèmes de drainage sont conçus de manière à neutraliser et à décontaminer efficacement les effluents afin de réduire à un niveau minimum le risque de contamination croisée. La réglementation locale est appliquée afin de réduire à un niveau minimum le risque de contamination de l'environnement extérieur en fonction du risque associé au danger biologique des déchets.

Confinement

- III.1.9. Les locaux de confinement sont conçus de manière à pouvoir être facilement désinfectés et présentent les caractéristiques suivantes:
- a) absence de sortie d'air directe vers l'extérieur.
 - b) Ventilation avec air à pression négative: l'air est extrait au travers de filtres HEPA et n'est pas remis en circulation, sauf dans la même zone, et à condition que d'autres filtres HEPA soient utilisés (cette condition est normalement remplie en faisant passer l'air remis en circulation par l'alimentation normale en filtres HEPA de cette zone). Le recyclage de l'air entre les zones n'est admis que s'il passe par deux filtres HEPA d'extraction, dont l'intégrité du premier est contrôlée en permanence, et si des mesures appropriées sont prévues pour évacuer en toute sécurité l'air extrait en cas de défaillance de ce filtre.

Lorsque des zones à pression négative sont utilisées à des fins de confinement pour le procédé aseptique de matières présentant des risques particuliers, elles sont combinées à une zone propre de pression positive de classe appropriée (sas à «bulle» ou «puits» de pression). Ces cascades de pression sont clairement définies et surveillées en permanence à l'aide de systèmes d'alarme appropriés.
 - c) Par dérogation au point b), l'air provenant des zones de fabrication où sont manipulés des organismes exotiques ⁽³⁾ est filtré à l'aide de deux systèmes de filtres HEPA montés en série et l'air provenant des zones de production n'est pas remis en circulation.
 - d) Un système est mis en place pour la collecte et la désinfection des effluents liquides, y compris les condensats contaminés provenant des stérilisateurs, des biogénérateurs, etc. En outre, les déchets solides, y compris les carcasses d'animaux, sont selon les cas désinfectés, stérilisés ou incinérés. Les filtres contaminés sont retirés selon une méthode ne présentant pas de danger.
 - e) Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas et équipés, le cas échéant, de lavabos et de douches. La pression différentielle de l'air est telle qu'il n'y a aucune circulation de l'air entre la zone de travail et l'environnement extérieur, ni aucun risque de contamination des vêtements extérieurs portés hors de la zone.

⁽³⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «organisme exotique» un agent biologique pour lequel la maladie correspondante n'existe pas dans un pays ou une zone géographique concerné, ou pour lequel la maladie fait l'objet de mesures prophylactiques ou d'un programme d'éradication dans le pays ou la zone géographique concerné.

- f) Un système de sas permettant le passage du matériel est aménagé de manière à éviter toute circulation d'air contaminé entre la zone de travail et l'environnement extérieur ou tout risque de contamination du matériel dans le sas. Le sas est d'une taille appropriée pour permettre une décontamination de surface efficace du matériel qui le traverse. Il convient d'envisager l'installation d'une minuterie sur le système de fermeture des portes des sas afin que le matériel y reste pendant un temps suffisant pour que la décontamination soit efficace.
- g) Le cas échéant, un autoclave à double porte, en barrière, est utilisé afin d'en retirer les déchets en toute sécurité et d'introduire les articles stériles.

III.1.10. Les mesures et procédures mises en œuvre pour le confinement afin de garantir la sécurité de l'opérateur et de l'environnement n'entrent pas en conflit avec celles qui sont nécessaires pour garantir la qualité du produit.

Installation multiproduits

III.1.11. La fabrication de produits biologiques dans une installation multiproduits est acceptable lorsque des mesures appropriées sont mises en œuvre pour prévenir toute contamination croisée, telles que:

- des mesures visant à prévenir la contamination croisée de zones ou de matériel non concernés (par exemple, en utilisant des composants à usage unique et en mettant en place des mesures techniques telles que des systèmes clos);
- des procédures validées de nettoyage et de décontamination avant la fabrication ultérieure d'autres produits, couvrant également le système de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC);
- la surveillance environnementale dans les zones adjacentes — pendant la fabrication et après l'achèvement du nettoyage et de la décontamination — spécifique au micro-organisme en cours de fabrication. Les risques découlant de l'utilisation de certains dispositifs de surveillance (par exemple, la surveillance des particules dans l'air) dans les zones où sont manipulés des organismes vivants et/ou sporulents sont dûment pris en considération;
- des contrôles de la circulation/de l'enlèvement des produits, des équipements, des équipements auxiliaires (par exemple, pour l'étalonnage et la validation) et des articles à usage unique afin d'éviter la contamination d'autres zones, d'autres produits ou de différentes étapes de la production (par exemple, éviter la contamination de produits inactivés ou d'anatoxines par des produits non inactivés);
- la fabrication par campagne.

Lorsque la production nécessite la fabrication de plusieurs petits lots provenant de différentes matières premières de départ, les facteurs tels que l'état de santé des donneurs et le risque de perte totale du produit sont pris en considération lorsque des opérations simultanées sont envisagées.

III.1.12. Pour les opérations de finition (formulation, répartition et conditionnement), l'évaluation visant à déterminer si des installations spécifiques sont nécessaires tient également compte des caractéristiques spécifiques du médicament biologique concerné et des caractéristiques des autres produits, y compris les produits non biologiques, manipulés dans la même installation.

D'autres mesures de contrôle pour les opérations de finition peuvent inclure la nécessité d'ajout de séquences spécifiques, des régulations de vitesses de mélange, de temps et de température, des limites d'exposition à la lumière, ainsi que des procédures de confinement et de nettoyage en cas de dissémination.

III.2. **Équipements**

III.2.1. L'équipement utilisé lors de la manipulation d'organismes vivants et de cellules, y compris l'équipement utilisé pour l'échantillonnage, permet de prévenir toute contamination pendant le procédé, de faciliter la décontamination et la stérilisation (le cas échéant) et d'éviter tout mélange entre les différents organismes ou produits.

Une attention particulière est accordée aux mesures de contrôle visant à éviter la contamination croisée par des parties de l'équipement qui ne sont pas fixées, telles que les tuyaux, les vannes et les filtres (par exemple, détermination appropriée de leur fonction).

- III.2.2. L'équipement utilisé pour le stockage d'agents ou de produits biologiques est adapté et utilisé de manière à éviter tout risque de confusion. Tous les articles stockés sont étiquetés d'une manière claire et sans ambiguïté et placés dans des récipients étanches.
- III.2.3. Le cas échéant, les équipements sont munis de systèmes d'enregistrement et/ou d'alarme (par exemple, les équipements nécessitant un contrôle de la température). Afin d'éviter les pannes, un système de maintenance préventive est mis en place, accompagné d'une analyse de tendance des données enregistrées.
- III.2.4. Les équipements fermés utilisés pour assurer un confinement primaire sont conçus et testés périodiquement afin de garantir la prévention de fuites d'agents biologiques dans l'environnement de travail immédiat. Les entrées et les sorties de gaz sont protégées de manière à assurer un confinement approprié, par exemple en utilisant des filtres hydrophobes stérilisants. L'introduction ou le retrait de substances se fait à l'aide d'un système fermé stérilisable ou, éventuellement, sous un flux d'air laminaire approprié.
- III.2.5. Si nécessaire, l'équipement est stérilisé d'une manière appropriée par une méthode validée. L'équipement utilisé pour la purification, la séparation ou la concentration est stérilisé ou désinfecté au moins entre chaque utilisation de différents produits. L'effet des méthodes de stérilisation sur l'efficacité et la validité de l'équipement est étudié afin de déterminer la durée de vie de ce dernier.
- III.2.6. Des systèmes de «nettoyage en place» ⁽⁴⁾ et de «vapeur en place» ⁽⁵⁾ («stérilisation en place») sont utilisés lorsque cela est possible. Les vannes situées sur les cuves de fermentation sont entièrement stérilisables à la vapeur.
- III.2.7. Le chargement des lyophilisateurs nécessite une zone propre/confinée appropriée. Le déchargement des lyophilisateurs contamine l'environnement immédiat. Par conséquent, pour les lyophilisateurs à porte unique, la salle blanche est décontaminée avant d'introduire un nouveau lot de fabrication dans la zone, à moins que ce dernier ne contienne le même organisme. Les lyophilisateurs à double porte sont stérilisés après chaque cycle, à moins qu'ils ne s'ouvrent dans une zone propre. La stérilisation des lyophilisateurs est effectuée conformément à l'annexe I. En cas de fabrication par campagne, ils sont au moins stérilisés après chaque campagne.

IV. ANIMAUX

L'utilisation d'animaux ou de matières animales dans la fabrication de médicaments vétérinaires est soumise à des exigences supplémentaires spécifiques:

- a) les substances et produits biologiques sont conformes à la dernière version de la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire;
- b) les spécifications relatives aux matières d'origine animale tiennent compte d'aspects tels que l'âge, le poids et l'état de santé des animaux, selon le cas et conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché;
- c) le cas échéant, les exigences de la pharmacopée sont respectées, y compris la nécessité de procéder à des analyses spécifiques à des stades définis;
- d) un programme de surveillance des agents adventices préoccupants (zoonoses, maladies des animaux sources) est mis en place. Des conseils auprès de spécialistes sont obtenus afin d'instaurer un tel programme. En particulier, des rapports provenant de sources fiables sur la prévalence nationale des maladies sont pris en considération lors de l'évaluation des facteurs de risque et d'atténuation. Parmi ces sources figurent l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) ⁽⁶⁾, ainsi que des informations sur le ou les programmes de contrôle et de surveillance de la santé aux niveaux local et national;

⁽⁴⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «nettoyage en place» une méthode, généralement automatisée, utilisée pour nettoyer les surfaces internes des équipements, des tuyauteries, des récipients et des accessoires associés sans les démonter.

⁽⁵⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «vapeur en place» une méthode, généralement automatisée, consistant à stériliser les surfaces internes des équipements, des tuyauteries, des récipients et des accessoires associés en utilisant de la vapeur, sans démontage de l'équipement.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/fr/accueil/>.

- e) les cas de maladies survenant chez les animaux sources/donneurs sont examinés afin de vérifier s'ils sont aptes à continuer d'être utilisés (dans la fabrication, comme sources des matières premières de départ et des matières premières, dans les analyses de contrôle de la qualité et les essais d'innocuité) et si les animaux en contact avec eux sont aptes à continuer d'être utilisés. Les décisions sont documentées.
Une procédure rétrospective est mise en place précisant le processus de prise de décision afin de pouvoir déterminer si la substance active ou le médicament biologique dans lesquels ont été utilisées ou incorporées les matières premières de départ ou les matières premières issues de ces animaux, est impacté. Ce processus de prise de décision peut inclure un nouveau contrôle des échantillons de réserve provenant des prélèvements antérieurs effectués sur le même animal donneur (le cas échéant) afin de déterminer quel est le dernier don négatif.
La période de retrait des agents thérapeutiques utilisés pour traiter les animaux sources/donneurs est documentée et utilisée pour décider du retrait de ces animaux du programme pendant des périodes définies;
- f) une attention particulière est accordée à la prévention et à la surveillance des infections chez les animaux sources/donneurs, notamment en ce qui concerne les sources d'approvisionnement, les installations, l'élevage, les procédures de biosécurité, les programmes de tests ou le contrôle des litières et des aliments pour animaux. Ceci revêt une importance particulière pour les animaux exempts de micro-organismes pathogènes spécifiés⁽⁷⁾ pour lesquels il convient de respecter les exigences de la monographie de la pharmacopée européenne. La surveillance de l'hébergement et de la santé est définie pour les autres catégories d'animaux (par exemple, troupeaux ou élevages sains);
- g) pour les produits fabriqués à partir d'animaux transgéniques, la traçabilité est maintenue depuis la création de ces animaux à partir des animaux sources;
- h) l'hébergement des animaux utilisés pour la production et le contrôle de substances actives et de médicaments biologiques est séparé des zones de production et de contrôle. Ces hébergements sont équipés de mesures de confinement et/ou de zones propres appropriées et sont séparés des autres hébergements pour animaux. Il est particulièrement important de veiller à ce que les hébergements prévus pour les animaux utilisés aux fins des contrôles de la qualité qui nécessitent l'utilisation d'agents biologiques pathogènes soient correctement confinés;
- i) sur le site de production, les animaux, les agents biologiques et les tests effectués sur ceux-ci sont dûment définis afin de prévenir tout risque de confusion et de maîtriser tous les risques recensés;
- j) des mesures appropriées sont mises en œuvre pour garantir la qualité et la traçabilité des matières d'origine animale provenant des abattoirs. En particulier, le contrat/l'accord d'approvisionnement conclu avec l'abattoir prévoit les mesures nécessaires pour garantir la traçabilité des matières premières, ainsi que la mise en œuvre de mesures d'hygiène adéquates et d'autres mesures de contrôle nécessaires dans l'abattoir;
- k) des contrôles appropriés (fondés sur les principes de gestion du risque qualité) sont appliqués tout au long de la chaîne d'approvisionnement et pendant le transport des animaux ou des matières animales utilisés dans la fabrication de médicaments vétérinaires, y compris une documentation détaillée pour garantir la traçabilité. La traçabilité est assurée, y compris la circulation des matières entre les sites de prélèvement initial, les sites de purification partielle et finale, les sites de stockage, les centres de distribution, les groupements et les courtiers. Les détails de ces modalités sont consignés et toute violation est enregistrée et fait l'objet d'un examen et de mesures.

⁽⁷⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «exempts de micro-organismes pathogènes spécifiés» les animaux non porteurs de micro-organismes pathogènes spécifiés. Ces troupeaux ou élevages partagent un environnement commun et ont leurs propres soigneurs qui n'ont aucun contact avec des groupes exempts de micro-organismes pathogènes non spécifiés.

V. MATIÈRES PREMIÈRES DE DÉPART ET MATIÈRES PREMIÈRES

- V.1. La source, l'origine et la conformité des matières premières de départ et des matières premières biologiques (par exemple les cryoprotecteurs, les cellules nourricières, les réactifs, les milieux de culture, les tampons, les sérums, les enzymes, les cytokines, les facteurs de croissance) sont clairement définies dans des spécifications écrites. Ces spécifications comprennent les exigences de qualité nécessaires pour garantir la conformité des matières avec l'usage prévu et réduire à un niveau minimum la variabilité (concernant les aspects pertinents de la production et du contrôle). Les contrôles microbiologiques sont particulièrement importants. Les spécifications définies sont conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. L'identification des matières premières de départ et des matières premières est conforme aux exigences appropriées à leur étape de fabrication.
- V.2. Lorsque les résultats des tests requis pour libérer les matières premières de départ prennent du temps (par exemple, test de stérilité), il peut être permis d'utiliser les matières premières de départ avant que les résultats des tests soient disponibles, à condition que le risque d'utiliser une matière potentiellement non conforme et son incidence potentielle sur d'autres lots soient compris et évalués selon les principes de gestion du risque qualité. Dans de tels cas, la libération d'un produit fini est subordonnée aux résultats satisfaisants de ces tests.
- V.3. Le risque de contamination des matières premières de départ et des matières premières durant leur passage sur la chaîne d'approvisionnement est évalué, en accordant une attention particulière aux EST. Les matières qui entrent en contact direct avec l'équipement de fabrication ou le produit (comme les milieux utilisés dans les essais de répartition aseptique et les lubrifiants susceptibles d'être en contact avec le produit) sont également pris en compte.
- V.4. Une stratégie de contrôle destinée à protéger le produit et à préparer des solutions, des tampons et d'autres produits ajoutés est mise en œuvre sur la base des principes énoncés à l'annexe 1. Les contrôles de la qualité des matières premières de départ, des matières premières et du procédé de fabrication aseptique sont particulièrement importants pour les produits pour lesquels la stérilisation terminale n'est pas possible.
- V.5. Lorsque les matières premières de départ et les matières premières requièrent une stérilisation, celle-ci s'effectue si possible par la chaleur. Si nécessaire, d'autres méthodes appropriées peuvent également être utilisées en vue de l'inactivation des matières biologiques (par exemple, irradiation et filtration).
- V.6. L'utilisation d'antibiotiques aux premières étapes de la fabrication pour réduire la biocharge (par exemple, la biocharge associée à l'obtention de cellules et tissus vivants) est généralement évitée. Leur utilisation est dûment justifiée. Dans de tels cas, la présence d'antibiotiques est éliminée du processus de fabrication à l'étape spécifiée dans l'autorisation de mise sur le marché.
- V.7. Des mesures appropriées sont mises en œuvre tout au long de la chaîne d'approvisionnement pour garantir la traçabilité des substances d'origine animale et humaine utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires.

Les informations sur la santé des donneurs (humains ou animaux) ayant une incidence sur la qualité du médicament vétérinaire qui deviennent disponibles après l'approvisionnement sont prises en considération dans les procédures de rappel.

VI. SYSTÈME DE LOT DE SEMENCE ET DE BANQUE DE CELLULES

- VI.1. Afin d'empêcher une dérive non voulue des propriétés qui pourraient résulter de sous-cultures répétées ou de générations multiples, la production de substances et de produits biologiques obtenus par culture microbienne, culture cellulaire ou propagation dans des embryons et des animaux est basée sur un système de lots de semences ⁽⁸⁾ et/ou de banques de cellules ⁽⁹⁾ primaires et de travail.

⁽⁸⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «lot de semences primaires» une culture d'un micro-organisme répartie en récipients et traitée en une seule opération de manière à garantir l'uniformité et la stabilité et à prévenir toute contamination.

Aux fins de la présente annexe, on entend par «lot de semences de travail» une culture d'un micro-organisme dérivée du lot de semences primaires et destinée à être utilisée dans la production.

⁽⁹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «banque de cellules primaires» une culture de cellules répartie en récipients en une seule opération, traitée ensemble et stockée de manière à garantir l'uniformité et la stabilité et à prévenir toute contamination.

Aux fins de la présente annexe, on entend par «banque de cellules de travail» une culture de cellules dérivée de la banque de cellules primaires et destinée à être utilisée dans la préparation de cultures cellulaires de production. La banque de travail génétiquement modifiée est utilisée dans le même sens, mais pour les plantes ou les animaux qui ont été génétiquement modifiés ou dont le génome a été modifié.

- VI.2. Le nombre de générations (doublements, passages) existant entre le lot de semences ou la banque de cellules, la substance active biologique et le produit fini est conforme aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché.
- VI.3. Dans le cadre de la gestion du cycle de vie des produits, la mise en place de lots de semences et de banques de cellules, y compris les générations primaires et de travail, est réalisée dans des conditions dont il est démontré qu'elles sont appropriées, y compris un environnement contrôlé de façon appropriée pour protéger le lot de semences et la banque de cellules ainsi que le personnel les manipulant. En outre, pendant la constitution du lot de semences et de la banque de cellules, aucune autre matière vivante ou infectieuse (par exemple, des virus, des lignées cellulaires ou des souches de cellules) n'est manipulée simultanément dans la même zone ou par les mêmes personnes.
- VI.4. Pour les étapes précédant la création de lots de semences ou de banques de cellules primaires, durant lesquelles on peut appliquer uniquement les principes des BPF, une documentation est disponible pour garantir la traçabilité, y compris en ce qui concerne les composants utilisés pendant le développement et susceptibles d'avoir une incidence sur l'innocuité du produit (par exemple, les réactifs d'origine biologique), depuis l'approvisionnement initial et le développement génétique, le cas échéant. Pour les vaccins, le respect des exigences de la monographie de la pharmacopée européenne sur les vaccins à usage vétérinaire n° 01/2023:0062 est requis.
- VI.5. Après la constitution de banques de cellules primaires et de travail et de lots de semences primaires et de travail, des procédures de quarantaine et de libération sont suivies, y compris la caractérisation et le contrôle approprié des contaminants. Il faut en outre démontrer que ces tests restent toujours appropriés en se basant sur le maintien des caractéristiques et de la qualité des lots de produits successifs. Les preuves de la stabilité et capacité de récupération des semences et des banques sont documentées et les enregistrements sont conservés de manière à permettre l'évaluation des tendances.
- VI.6. Les lots de semences et les banques de cellules sont stockés et utilisés de manière à réduire à un niveau minimum les risques de contamination (par exemple, stockés dans des conteneurs scellés dans la phase vapeur de l'azote liquide) et d'altération. Les mesures de contrôle pour le stockage des différentes semences et/ou cellules dans la même zone ou le même équipement empêchent tout mélange et tiennent compte de la nature infectieuse des matières afin de prévenir la contamination croisée.
- VI.7. Les conteneurs de stockage sont scellés, clairement étiquetés et maintenus à une température appropriée. Un inventaire du stock est tenu. La température de stockage est enregistrée en continu et, le cas échéant, le niveau d'azote liquide est surveillé. Tout écart par rapport aux limites définies ainsi que les mesures correctives et préventives prises sont enregistrés.
- VI.8. Il est souhaitable de fractionner les stocks et de les conserver dans différents emplacements dans le but de réduire à un niveau minimum le risque de perte totale. Les contrôles effectués à ces emplacements fournissent les garanties décrites dans les paragraphes précédents.
- VI.9. Les conditions de stockage et de manipulation des stocks sont gérées selon les mêmes procédures et paramètres. Une fois que les contenants ont été retirés du système de gestion des lots de semences/banques de cellules, les contenants ne sont pas remis en stock.
- VII. PRODUCTION
- VII.1. Les principes de gestion du risque qualité sont mis en œuvre à toutes les étapes de la fabrication des médicaments vétérinaires biologiques afin de réduire à un niveau minimum la variabilité du processus et d'améliorer la reproductibilité. L'efficacité des mesures mises en œuvre est réévaluée lors des revues qualité produit.
- VII.2. Les paramètres opérationnels critiques (du procédé) ou autres paramètres d'entrée affectant la qualité du produit sont définis, validés, documentés et sont suivis pour être maintenus dans les exigences des paramètres requis.
- VII.3. Les changements introduits dans le procédé de fabrication sont conformes aux exigences énoncées à l'article 26, paragraphe 3. En outre, les effets cumulatifs des changements introduits dans le procédé de fabrication sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit fini sont évalués périodiquement.

- VII.4. Lorsque des matières premières de départ provenant de différents donneurs sont utilisées, des contrôles appropriés sont mis en œuvre afin de réduire à un niveau minimum tout risque de confusion ou de contamination croisée
- VII.5. Pour les matières biologiques qui ne peuvent pas être stérilisées (par exemple par filtration), le procédé est effectué dans des conditions d'asepsie afin de réduire à un niveau minimum l'introduction de contaminants. Les exigences relatives à la fabrication aseptique énoncées à l'annexe I sont mises en œuvre.
- VII.6. Les termes de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, les monographies de la pharmacopée déterminent si, et jusqu'à quel stade, les substances et les matières utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires biologiques peuvent avoir un niveau défini de biocharge ou doivent être stériles. Des contrôles appropriés sont mis en œuvre pour garantir le respect des limites spécifiées.
- VII.7. Des mesures appropriées sont mises en œuvre à toutes les étapes de la production et des contrôles afin de prévenir ou de réduire à un niveau minimum l'apparition d'une biocharge indésirable et de métabolites et d'endotoxines associés.
- VII.8. Une stratégie de contrôle pour l'entrée d'articles et de matières dans les zones de production est mise en œuvre sur la base des principes de gestion du risque qualité. Les dispositions suivantes sont mises en œuvre, le cas échéant:
- a) pour les procédés aseptiques, les articles et les matières thermorésistants qui pénètrent dans une zone propre/confinée ⁽¹⁰⁾ passent de préférence par un autoclave ou un four à double porte. Les articles et les matières thermolabiles passent par un sas ventilé muni de portes à ouverture alternée, où ils seront soumis à des procédures de nettoyage de surface efficaces. La stérilisation des articles et des matières dans un autre lieu est acceptable, à condition qu'ils comportent des emballages multiples, appropriés au nombre d'étapes d'entrée dans la zone propre, et qu'ils soient introduits par un sas ventilé en prenant les précautions de nettoyage de surface appropriées;
 - b) le matériel, la verrerie, les surfaces externes des récipients qui contiennent le produit et les autres articles de ce genre sont désinfectés selon une méthode validée avant de sortir d'une zone confinée. Seul le matériel absolument nécessaire est introduit dans la zone ou peut la quitter;
 - c) les déchets liquides et solides, comme les débris qui restent après la récolte des œufs, les flacons de culture à usage unique, les cultures et les agents biologiques indésirables, sont de préférence stérilisés ou sinon désinfectés avant de sortir d'une zone de confinement. Toutefois, d'autres solutions comme l'usage de récipients scellés ou l'évacuation au moyen de tuyauteries peuvent être appropriées dans certains cas;
 - d) lorsque les matières premières pertinentes/critiques (telles que les milieux de culture et les tampons) doivent être mesurées ou pesées pendant le procédé de fabrication (par exemple, en raison de problèmes de variabilité), de petits stocks de ces matières premières peuvent être conservés dans la zone de production pendant une durée déterminée sur la base de critères définis (par exemple, pendant la durée de fabrication du lot ou de la campagne).
- VII.9. Les propriétés de fertilité des milieux de culture sont démontrées et sont appropriées à l'utilisation à laquelle ceux-ci sont destinés. Les milieux sont si possible stérilisés *in situ*.
- VII.10. L'ajout de matières ou de cultures aux fermenteurs et autres cuves, ainsi que l'échantillonnage sont effectués dans des conditions soigneusement contrôlées afin d'empêcher toute contamination et, dans le cas de micro-organisme vivant, toute fuite. Il est vérifié que les cuves sont correctement raccordées lors de l'ajout ou de l'échantillonnage. Les gaz, milieux, acides ou alcalins, antimoussants et autres matières introduits dans les biogénérateurs stériles sont stérilisés, le cas échéant.
- VII.11. La surveillance continue de certains procédés de production, tels que la fermentation, peut être nécessaire (par exemple, la surveillance continue de paramètres tels que la température, le pH, la pO₂, le CO₂ et le taux d'alimentation ou de source de carbone en ce qui concerne la croissance des cellules) et ces données font partie du dossier de lot. Une attention particulière est accordée aux contrôles de la qualité requis lors de l'utilisation d'une culture continue.

⁽¹⁰⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «zone propre/confinée» une zone aménagée et exploitée de manière à atteindre simultanément les objectifs d'une zone propre et d'une zone confinée.

- VII.12. Il convient d'éviter ou de limiter autant que possible la formation de gouttelettes et la production de mousse au cours de la fabrication. La centrifugation et le mélange de produits peuvent entraîner la formation d'aérosols. Par conséquent, ces activités sont correctement encadrées afin de réduire à un niveau minimum le risque de contamination croisée ou, le cas échéant, les risques pour les opérateurs ou l'environnement.
- VII.13. Les fuites accidentelles, notamment d'organismes vivants, sont traitées rapidement et en toute sécurité. Des mesures de décontamination validées sont disponibles pour chaque organisme ou groupe d'organismes apparentés. Lorsqu'il s'agit de différentes souches d'une seule espèce bactérienne ou de virus très proches, le procédé de décontamination peut être validé avec une seule souche représentative, sauf s'il y a des raisons de penser qu'il y a une différence significative dans leur résistance à l'agent ou aux agents concernés.
- VII.14. S'ils sont manifestement contaminés par les fuites ou les aérosols, ou si un organisme potentiellement dangereux est impliqué, le matériel de production et de contrôle, y compris les documents papier, sont décontaminés de manière appropriée, ou les informations sont transférées par d'autres moyens.
- VII.15. Des précautions sont prises pour éviter toute contamination ou toute confusion au cours de l'incubation. Des incubateurs séparés sont utilisés pour les récipients infectés et non infectés et, de manière générale, pour différents organismes ou cellules. Les incubateurs contenant plusieurs organismes ou types de cellules ne sont admis que si des mesures appropriées sont prises pour sceller, décontaminer la surface et séparer les récipients. Les récipients de culture et tout autre contenant sont étiquetés soigneusement et clairement. Des procédures spécifiques de nettoyage/désinfection des incubateurs sont établies.
- VII.16. Dans les cas où on procède à l'inactivation ou l'élimination du virus pendant la fabrication, des mesures sont prises pour éviter le risque de re-contamination des produits traités par les produits non traités. Les récipients contenant des produits inactivés ne sont pas ouverts ou échantillonnés dans les zones contenant des agents biologiques vivants. Pour les produits stériles et pour ceux à fabrication aseptique, la manipulation est effectuée conformément à l'annexe I.
- VII.17. Le processus d'inactivation des organismes vivants est validé. Pour les produits qui sont inactivés par l'ajout d'un réactif (par exemple, les micro-organismes durant la fabrication du vaccin), le processus garantit l'inactivation complète de l'organisme vivant et empêche toute contamination ultérieure par une surface de l'équipement.
- VII.18. En cas d'utilisation d'un équipement de chromatographie dans la fabrication par campagne et dans des environnements multi-produits, une stratégie de contrôle appropriée (fondée sur les principes de gestion des risques) des matrices, des modules et des équipements associés est mise en œuvre. La réutilisation de la même matrice aux différentes étapes du processus est déconseillée. Le cas échéant, cette réutilisation est justifiée par des données de validation appropriées. Les critères d'acceptation, les conditions de fonctionnement, les méthodes de régénération, la durée de vie et les méthodes de décontamination ou de stérilisation des colonnes de chromatographie sont définis.
- VII.19. Les exigences applicables en cas d'utilisation d'équipements et de matières irradiés sont énoncées à l'annexe VII.
- VII.20. La répartition est effectuée dès que possible après la production. Les récipients contenant le produit vrac avant répartition sont fermés hermétiquement, étiquetés d'une manière appropriée et stockés dans des conditions de température spécifiées.
- VII.21. Si un certain temps s'écoule entre la répartition des contenants finaux et les opérations d'étiquetage et conditionnement, des procédures sont établies pour le stockage des contenants non étiquetés afin d'éviter toute confusion et de garantir des conditions de stockage satisfaisantes. Une attention particulière est accordée au stockage des produits thermolabiles ou photosensibles. Les températures de stockage sont précisées.
- VII.22. Un système garantissant l'intégrité et la fermeture des contenants après la répartition est mis en œuvre lorsque les produits finaux ou les produits intermédiaires représentent un risque particulier, ainsi que des procédures pour remédier aux fuites ou aux déversements. Des procédures sont également mises en place en ce qui concerne les opérations de répartition et de conditionnement afin de maintenir le produit dans les limites spécifiées, par exemple de temps et/ou de température.

VII.23. Les activités de manipulation des flacons (y compris leur fermeture) contenant des agents biologiques vivants sont effectuées de manière à prévenir la contamination des autres produits ou la dissémination d'agents vivants dans l'environnement de travail ou l'environnement extérieur. La viabilité de ces organismes et leur classification biologique sont prises en considération dans le cadre de la gestion de ces risques.

VII.24. La compatibilité des articles de conditionnement primaire avec les caractéristiques du produit et des conditions de stockage (par exemple, les produits qui devraient être stockés à ultra-basse température) est garantie. La compatibilité des étiquettes avec des températures de stockage ultra-basses, lorsque de telles températures sont utilisées, est vérifiée.

VIII. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

VIII.1. Étant donné que les contrôles des produits biologiques font généralement appel à des techniques d'analyse biologique, qui présentent généralement une plus grande variabilité que les analyses physico-chimiques, une attention particulière est accordée aux contrôles effectués en cours de fabrication. Les contrôles en cours de fabrication sont effectués aux étapes appropriées de la production afin de contrôler les conditions qui sont importantes pour la qualité du produit fini. Une attention particulière est accordée aux contrôles de la qualité requis lors de l'utilisation d'une culture continue.

VIII.2. Une surveillance continue des données au cours d'un procédé de production peut être exigée, par exemple la surveillance des paramètres physiques au cours de la fermentation.

VIII.3. Il est parfois nécessaire de conserver des échantillons de produits intermédiaires en quantité suffisante et dans des conditions de stockage appropriées pour pouvoir recommencer ou confirmer un contrôle de lot.

VIII.4. Lorsque des produits intermédiaires peuvent être stockés pendant de longues périodes (jours, semaines ou plus longtemps), il faut envisager d'inclure des lots de produits finis fabriqués à partir de matières premières maintenues jusqu'au terme de leur période de validité dans le programme de suivi de la stabilité.

VIII.5. Le suivi de la stabilité peut nécessiter des essais sur les animaux. Dans de tels cas, lorsqu'il n'existe pas d'autres méthodes d'essai et en vue de réduire l'utilisation d'animaux à des fins d'expérimentation, la fréquence des essais peut être adaptée selon une approche fondée sur les risques. La méthode des extrêmes et la méthode de matrice peuvent également être appliquées si le protocole de stabilité le justifie d'un point de vue scientifique.

VIII.6. Pour les produits cellulaires, des tests de stérilité sont effectués sur des cultures sans antibiotiques de cellules ou de banques de cellules afin de démontrer l'absence de contamination bactérienne et fongique et d'être en mesure de détecter les organismes difficiles à isoler, le cas échéant.

VIII.7. Pour les médicaments biologiques ayant une courte durée de conservation (c'est-à-dire une période inférieure ou égale à 14 jours) nécessitant une certification de lot avant la fin de tous les essais de contrôle de la qualité du produit final (par exemple, tests de stérilité), une stratégie de contrôle appropriée est mise en place en tenant compte des caractéristiques spécifiques du produit et du procédé de fabrication, ainsi que des contrôles et des caractéristiques des matières premières de départ et des matières premières. Une description détaillée de la procédure de libération, y compris les responsabilités des différentes personnes intervenant dans l'évaluation de la production et des données analytiques, est requise. Une évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance qualité est mise en place, incluant les enregistrements conservés de manière à permettre une évaluation des tendances.

Lorsque l'on ne dispose pas de contrôles sur le produit final en raison de la courte durée de vie de celui-ci, des méthodes alternatives peuvent être envisagées pour obtenir des données équivalentes qui permettront une certification initiale du lot (par exemple, des méthodes microbiologiques rapides). La procédure de certification et de libération du lot peut se dérouler en deux phases ou plus:

- évaluation (par une personne désignée) des dossiers de fabrication du lot, des résultats de la surveillance environnementale (quand ils sont disponibles), de toutes les divergences par rapport aux procédures normales et des résultats analytiques disponibles;

- évaluation des tests analytiques finaux et des autres informations disponibles pour la certification finale par la personne qualifiée. Une procédure est mise en place pour décrire les mesures à prendre lorsque l'on obtient des résultats de tests non conformes aux spécifications. Dans de tels cas, une investigation complète est menée et les actions correctives et préventives pertinentes prises pour empêcher qu'ils se reproduisent sont documentées.

IX. EXIGENCES SPÉCIFIQUES POUR CERTAINS TYPES DE PRODUITS

IX.1. Produits allergènes

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux produits allergènes:

- a) L'origine des matières premières est décrite suffisamment en détail pour garantir la reproductibilité de leur approvisionnement, en indiquant par exemple leurs noms commun et scientifique, leur origine, leur nature, les seuils de contamination et la méthode de collecte. Les matières dérivées d'animaux proviennent de sources saines. Des contrôles de biosécurité appropriés sont mis en place pour les colonies (par exemple, acariens, animaux) utilisées pour l'extraction des allergènes. Les produits allergènes sont stockés dans des conditions définies pour réduire à un niveau minimum leur détérioration;
- b) les étapes du procédé de production, y compris le prétraitement, l'extraction, la filtration, la dialyse, les étapes de concentration ou de lyophilisation, sont décrites en détail et validées;
- c) les procédés de modification destinés à la fabrication d'extraits d'allergènes modifiés (par exemple, allergoïdes ⁽¹¹⁾, conjugués) sont décrits. Les produits intermédiaires intervenant dans le processus de fabrication sont également déterminés et contrôlés;
- d) les mélanges d'extraits d'allergènes sont préparés à partir d'extraits individuels provenant d'une seule source de matières premières. Chaque extrait est considéré comme une seule substance active.

Pour les allergènes recombinants, les exigences supplémentaires de la section IV.4 s'appliquent également.

IX.2. Produits à base d'immunosérums d'origine animale

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux produits à base d'immunosérums d'origine animale:

- a) une importance particulière est portée au contrôle des antigènes d'origine biologique afin de garantir leur qualité, leur reproductibilité et l'absence de contamination par des agents adventices. La préparation des matières utilisées pour immuniser les animaux sources (par exemple, antigènes, molécules porteuses pour les haptènes ⁽¹²⁾, adjuvants, agents stabilisants) ainsi que les conditions de stockage de ces matières immédiatement avant l'immunisation sont conformes à des procédures documentées;
- b) l'immunisation, les programmes de prélèvement et de collecte de sang sont conformes à ceux approuvés dans l'autorisation de mise sur le marché;
- c) les conditions de fabrication pour la préparation de sous-fragments d'anticorps [par exemple, Fab ou F(ab')₂] et toute autre modification sont conformes aux paramètres validés. Lorsque ces enzymes sont constituées de plusieurs composants, leur reproductibilité est assurée.

IX.3. Vaccins

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux vaccins:

- a) lorsqu'on utilise des œufs, l'état de santé de tous les élevages sources utilisés dans la production d'œufs (que ce soit des élevages exempts de pathogènes spécifiés ou des élevages en bonne santé) est garanti;
- b) l'intégrité des conteneurs utilisés pour stocker les produits intermédiaires ainsi que les temps de stockage sont validés;
- c) la séquence d'ajout d'ingrédients actifs, d'adjuvants et d'excipients durant la formulation d'un produit intermédiaire ou final est conforme aux spécifications;

⁽¹¹⁾ Allergènes chimiquement modifiés pour réduire la réactivité aux IgE.

⁽¹²⁾ Molécule de faible poids moléculaire qui n'est pas en soi antigénique, sauf conjuguée à une molécule «porteuse».

- d) lorsque des organismes nécessitant un niveau de sécurité biologique élevé (par exemple, souches de vaccin pandémiques) sont utilisés durant la fabrication ou le contrôle, des mesures de confinement appropriées sont mises en place conformément aux exigences nationales applicables. Les autorisations correspondantes sont disponibles pour vérification.

IX.4. Produits recombinants

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux produits recombinants:

- a) les conditions de procédé pendant la croissance des cellules, l'expression et la purification des protéines sont maintenues dans la plage de paramètres validés afin de garantir un produit reproductible, avec une fourchette définie d'impuretés. En fonction du type de cellule utilisée pour la production, des mesures supplémentaires peuvent être nécessaires pour garantir l'absence de virus. Lorsque le processus de fabrication nécessite plusieurs récoltes, la période de culture continue se situe dans des limites spécifiées;
- b) les processus de purification destinés à éliminer les protéines indésirables des cellules hôtes, les acides nucléiques, les hydrates de carbone, les virus et autres impuretés se situent dans des limites validées définies.

IX.5. Produits à base d'anticorps monoclonaux

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux produits à base d'anticorps monoclonaux:

- a) les anticorps monoclonaux peuvent être fabriqués à partir d'hybridomes ou par la technologie de l'ADN recombinant. Des contrôles appropriés des différentes cellules sources (y compris les cellules nourricières si elles sont utilisées) et des matières utilisées pour créer les hybridomes/lignées cellulaires sont mis en place afin de garantir l'innocuité et la qualité du produit. Il convient de vérifier que ceux-ci se situent dans les limites approuvées. L'absence de virus est particulièrement importante. Les données provenant de produits générés par la même plateforme technologique de fabrication peuvent être acceptées pour démontrer la conformité;
- b) les paramètres de production et du produit à la fin d'un cycle de production (par exemple, température, Ph, densité, oxygène, viabilité cellulaire, etc.) et pour les fins de cycle de production anticipées sont définis et surveillés;
- c) les conditions de fabrication pour la préparation de sous-fragments d'anticorps [par exemple, Fab, F(ab')₂, scFV] et toute autre modification (par exemple, radio-marquage, conjugaison, couplage chimique) sont conformes aux paramètres validés.

IX.6. Médicaments vétérinaires issus d'animaux transgéniques

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires issus d'animaux transgéniques:

- a) les animaux utilisés pour la production sont clairement et individuellement identifiés, et des mesures alternatives sont mises en place en cas de perte du marqueur primaire;
- b) la généalogie des animaux d'origine jusqu'aux animaux servant à la production est documentée. Étant donné qu'une lignée transgénique sera issue d'un seul animal génétique fondateur, les matières provenant des différentes lignées transgéniques ne sont pas mélangées;
- c) les conditions dans lesquelles le produit est récolté sont conformes aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Le programme de récolte et les conditions dans lesquelles les animaux peuvent être retirés de la production sont effectués conformément aux procédures approuvées et aux limites d'acceptation;
- d) Une attention particulière est portée à la reproductibilité inter-lots. Celle-ci est démontrée.

IX.7. Médicaments vétérinaires issus de plantes transgéniques

Les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires issus de plantes transgéniques:

- a) des mesures spécifiques supplémentaires peuvent être nécessaires pour prévenir la contamination des banques transgéniques de cellules primaires et de travail par des matières végétales étrangères et des agents adventices pertinents. La stabilité du gène, durant un nombre défini de générations, est surveillée;
- b) les plantes doivent être clairement et individuellement identifiées, et la présence de caractéristiques végétales-clés, incluant l'état de santé, durant la récolte est vérifiée à intervalles définis pendant la période de culture afin de garantir la reproductibilité du rendement entre les récoltes;
- c) si possible, les mesures de sécurité pour la protection des récoltes sont définies afin de réduire à un niveau minimum l'exposition à la contamination par les agents microbiologiques et la contamination croisée par des plantes non apparentées. Des mesures sont mises en place pour empêcher des substances telles que les pesticides et les engrais de contaminer le produit. Un programme de surveillance est instauré et tous les résultats sont documentés. Tout incident est examiné et son incidence sur la poursuite de la récolte dans le programme de production est déterminée;
- d) les conditions dans lesquelles les plantes peuvent être retirées de la production sont définies. Des limites d'acceptation pour les matières sont fixées (par exemple, protéines des cellules hôtes), limites susceptibles d'interférer avec le procédé de purification. Il convient de vérifier que les résultats se situent dans les limites approuvées;
- e) les conditions environnementales (température, pluie) susceptibles d'affecter les propriétés qualitatives et le rendement de la protéine recombinante depuis le moment de la plantation, puis de la culture jusqu'à la récolte et au stockage provisoire des matières récoltées, sont documentées. Les principes énoncés dans des documents tels que la «Ligne directrice concernant les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale»⁽¹³⁾ sont pris en considération lors de l'élaboration de ces conditions ;
- f) Une attention particulière est portée à la reproductibilité inter-lots. Celle-ci est démontrée.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ANNEXE III

EXIGENCES SPÉCIFIQUES APPLICABLES À CERTAINS MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

La présente annexe prévoit des exigences supplémentaires et des adaptations spécifiques aux exigences énoncées dans le règlement qui s'appliquent à certains types de médicaments vétérinaires.

Sauf indication contraire, les exigences de la présente annexe s'appliquent en plus des exigences prévues par le règlement. En cas de conflit, les exigences spécifiques énoncées dans la présente annexe prévalent.

I. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À BASE DE PLANTES

- I.1. Compte tenu de la variabilité des matières végétales, le contrôle des matières végétales (substances végétales et préparations à base de plantes) utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires est particulièrement important.
- I.2. Les matières végétales utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires sont de qualité appropriée. La sélection des semences, les conditions de culture et de récolte sont des aspects importants de la qualité de la substance végétale qui peuvent affecter l'homogénéité du produit fini.
- I.3. Le tableau 1 illustre l'application des bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

Tableau 1

Activité	Bonnes pratiques agricoles et bonnes pratiques de récolte	BPF pour les substances actives utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires ou BPF pour les médicaments vétérinaires, selon le cas	BPF pour les médicaments vétérinaires
Culture, récolte et cueillette des plantes, algues, champignons et lichens, collecte d'exsudats	Applicable		
Coupe et séchage des plantes, algues, champignons, lichens et exsudats ⁽¹⁾	Applicable	Applicable	
Expression des plantes et distillation ⁽²⁾		Applicable	
Division, traitement des exsudats, extraction des plantes, fractionnement, purification, concentration ou fermentation des substances végétales		Applicable	

Activité	Bonnes pratiques agricoles et bonnes pratiques de récolte	BPF pour les substances actives utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires ou BPF pour les médicaments vétérinaires, selon le cas	BPF pour les médicaments vétérinaires
Traitement ultérieur destiné à la mise en forme galénique, dont le conditionnement en tant que médicament vétérinaire fini			Applicable

- (¹) Les fabricants effectuent ces étapes conformément à l'autorisation de mise sur le marché. Pour les premières étapes qui ont lieu sur le terrain, comme le justifie l'autorisation de mise sur le marché, les normes des bonnes pratiques agricoles et des bonnes pratiques de récolte relatives aux matières premières d'origine végétale (GACP) s'appliquent. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes ultérieures de coupe et de séchage.
- (²) En ce qui concerne l'expression des plantes et la distillation, s'il est nécessaire que ces activités fassent partie intégrante de la récolte pour maintenir la qualité du produit dans le respect des spécifications approuvées, elles peuvent être réalisées sur le terrain, à condition que la culture soit conforme aux GACP. Cette approche ne peut être admise que dans des cas exceptionnels et à condition qu'elle soit validée dans l'autorisation de mise sur le marché correspondante. En ce qui concerne les activités menées sur le terrain, il convient de prévoir une documentation, un contrôle et une validation appropriés, selon les principes des bonnes pratiques de fabrication.

I.4. Les matières végétales utilisées dans la fabrication de médicaments vétérinaires respectent les exigences suivantes:

- a) les spécifications sont fixées conformément à l'autorisation de mise sur le marché et comportent:
- le nom scientifique de la plante, selon le système à deux mots [genre, espèce, sous-espèce/variété et auteur (par exemple Linnaeus)]; d'autres informations importantes, telles que le nom du cultivar et le chémotype, sont également fournies, le cas échéant;
 - les données sur la source de la plante (pays ou région d'origine et, le cas échéant, culture, période et procédures de récolte, pesticides éventuels utilisés, contamination radioactive possible, etc.);
 - la ou les parties utilisées de la plante;
 - lorsqu'une plante séchée est utilisée, le système de séchage est précisé;
 - une description de la substance végétale et son examen macro et microscopique;
 - les tests d'identification appropriés, y compris, le cas échéant, les tests d'identification des composants ayant une activité thérapeutique connue ou des traceurs. Des tests spéciaux spécifiques sont requis lorsqu'une substance végétale est susceptible d'être altérée/substituée. Un spécimen authentique de référence est disponible à des fins d'identification;
 - la teneur en eau des substances végétales, qui doit être déterminée conformément à la pharmacopée européenne;
 - le dosage des composants ayant une activité thérapeutique connue ou, s'il y a lieu, des traceurs;
 - les méthodes permettant de déterminer une éventuelle contamination par les pesticides et les limites acceptées, conformément aux méthodes de la pharmacopée européenne ou, à défaut, à une méthode appropriée validée, sauf justification contraire;
 - les tests visant à déterminer la contamination fongique et/ou microbienne, y compris les aflatoxines, les autres mycotoxines, les infestations parasitaires et les limites acceptées, le cas échéant;

- les tests de détection des métaux toxiques et des contaminants et produits de falsification probables, selon le cas;
- les tests de recherche de matières étrangères, le cas échéant;
- tout autre test supplémentaire exigé par la monographie générale sur les substances végétales de la pharmacopée européenne ou la monographie spécifique à la substance végétale, selon le cas.

Tout traitement destiné à réduire la contamination fongique/microbienne ou toute autre infestation est spécifié.

Les spécifications incluent des données sur le traitement, les contrôles et les limites applicables aux résidus, le cas échéant.

- b) Les fournisseurs de matières végétales respectent les bonnes pratiques agricoles et de récolte. Les fournisseurs sont audités par le fabricant du médicament vétérinaire à base de plantes conformément aux principes de gestion du risque qualité. Ces audits peuvent être externalisés.

I.5. Les précautions suivantes sont prises en ce qui concerne les zones de stockage des matières végétales utilisées dans la production de médicaments vétérinaires:

- a) des mesures efficaces sont mises en œuvre pour prévenir la prolifération d'insectes, d'autres animaux ou de micro-organismes introduits avec la substance végétale, pour prévenir la fermentation ou la croissance des moisissures et pour prévenir toute contamination croisée. Différentes zones fermées sont utilisées pour les substances végétales entrantes en quarantaine et pour les substances végétales approuvées;
- b) les zones de stockage sont bien aérées et les contenants sont disposés de manière à permettre à l'air de circuler librement;
- c) si nécessaire, des conditions spéciales d'humidité, de température ou de protection contre la lumière sont définies et surveillées.

I.6. L'identité et la qualité des matières végétales et des médicaments à base de plantes sont déterminées conformément aux orientations européennes pertinentes en vigueur sur la qualité et aux spécifications des médicaments à base de plantes et des médicaments traditionnels à base de plantes ou, le cas échéant, aux exigences des monographies spécifiques en vigueur de la pharmacopée européenne.

I.7. Les instructions relatives au traitement décrivent les différentes opérations à effectuer sur la substance végétale, comme le nettoyage, le séchage, le broyage et le tamisage, y compris le temps et les températures de la phase de séchage, ainsi que les méthodes utilisées pour contrôler la taille des fragments et des particules. Des instructions écrites sont établies et des enregistrements sont conservés afin de garantir que chaque contenant de substance végétale est soigneusement examiné afin de détecter toute altération/substitution ou présence de matières étrangères, telles que des fragments de métaux ou de verre, des parties ou excréments d'animaux, des pierres, du sable ou de la rouille et des signes de décomposition.

Les instructions relatives au traitement décrivent également le tamisage de sécurité ou d'autres méthodes utilisées pour éliminer les matières étrangères, et les procédures appropriées pour le nettoyage/la sélection de la matière végétale avant le stockage de la substance végétale approuvée ou avant le début de la fabrication.

En ce qui concerne la production d'une préparation à base de plantes, les instructions comportent des précisions sur le solvant, la durée et la température d'extraction, ainsi que sur les étapes de concentration et les méthodes utilisées.

I.8. En cas de production de poussière (y compris lors des opérations d'échantillonnage), il est envisagé d'utiliser un système d'extraction des poussières, des locaux spéciaux ou d'autres moyens pour éviter toute contamination croisée et faciliter le nettoyage.

I.9. Les équipements et les matériels filtrants utilisés dans le processus de fabrication sont compatibles avec le solvant d'extraction, afin d'éviter toute libération ou absorption indésirable de la substance susceptible d'affecter le produit.

- I.10. Étant donné que les plantes médicinales/substances végétales sont par nature hétérogènes, les mesures suivantes sont mises en œuvre en ce qui concerne l'échantillonnage:
- a) chaque lot est identifié par sa propre documentation;
 - b) un échantillon de référence de la matière végétale est nécessaire, notamment dans les cas où la substance végétale n'est pas décrite dans la pharmacopée européenne ou dans une autre pharmacopée d'un État membre. Les échantillons de la matière végétale non pulvérisée sont requis en cas d'utilisation de poudres.
- I.11. Les personnes chargées du contrôle de la qualité possèdent une expertise et une expérience particulières dans le domaine des substances végétales, des préparations à base de plantes et/ou des médicaments à base de plantes afin de pouvoir procéder aux tests d'identification et déceler les cas d'altération, la présence d'une croissance fongique, les infestations, l'absence d'uniformité d'une livraison de plantes à l'état brut, etc.
- II. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DESTINÉS À ÊTRE INCORPORÉS DANS LES ALIMENTS MÉDICAMENTEUX POUR ANIMAUX
- II.1. Étant donné que la fabrication de prémélanges médicamenteux nécessite l'emploi de grandes quantités de matières végétales susceptibles d'attirer les insectes et les rongeurs, il est particulièrement important de veiller à ce que les locaux soient conçus, équipés et exploités de manière à réduire à un niveau minimum le risque d'intrusion de ces derniers sur le site. Des systèmes améliorés de lutte contre les nuisibles sont mis en place pour surveiller et réduire à un niveau minimum les infestations parasitaires et pour prendre des mesures, le cas échéant.
- II.2. En raison du volume important de poussières générées au cours de la production du produit vrac utilisé pour les prémélanges, il convient d'accorder une attention particulière à la nécessité d'éviter les contaminations croisées et de faciliter le nettoyage, par exemple en installant des systèmes de transport hermétiques et d'extraction de poussière, dans la mesure du possible. L'installation de tels systèmes ne dispense toutefois pas du nettoyage régulier des zones de production.
- II.3. Les étapes du processus susceptibles d'avoir une influence négative significative sur la stabilité du ou des principes actifs (par exemple, l'utilisation de vapeur dans la fabrication des granulés) sont réalisées de manière uniforme d'un lot à l'autre.
- II.4. Dans la mesure du possible, les prémélanges sont fabriqués dans des zones réservées qui, si possible, ne font pas partie de l'usine principale de fabrication. À défaut, ces zones réservées sont entourées d'une zone tampon afin de réduire à un niveau minimum le risque de contamination des autres zones de production.
- III. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ECTOPARASITICIDES
- Les médicaments vétérinaires ectoparasitiques destinés à une application externe sur des animaux peuvent être fabriqués et remplis par campagne dans des zones réservées aux pesticides. Toutefois, la production d'autres catégories de médicaments vétérinaires ne s'effectue pas dans des zones de ce type.
- IV. LIQUIDES, CRÈMES ET POMMADES
- Étant donné que les liquides, crèmes et pommades peuvent s'avérer particulièrement vulnérables à diverses contaminations, notamment celles d'origine microbienne, au cours de leur fabrication, les mesures suivantes sont envisagées:
- a) l'utilisation de systèmes fermés pour le traitement et le transfert est recommandée. Lorsque les produits ou les récipients propres ouverts sont exposés à l'environnement, une ventilation efficace est assurée avec de l'air filtré;
 - b) les réservoirs, les récipients, les canalisations et les pompes sont conçus et installés de sorte qu'ils puissent être facilement nettoyés. En particulier, l'équipement est conçu de façon à comprendre un minimum de bras morts ou d'emplacements où des résidus peuvent s'accumuler et favoriser la prolifération microbienne;
 - c) l'utilisation de matériel en verre est évitée autant que possible. L'acier inoxydable de haute qualité est souvent le matériau de choix pour les pièces entrant en contact avec le produit;

- d) la qualité chimique et microbiologique de l'eau utilisée pour la production est précisée et contrôlée. Il convient de veiller à l'entretien des systèmes d'eau afin d'éviter le risque de prolifération microbienne. Après toute désinfection chimique de ces systèmes, une procédure de rinçage validée est appliquée pour veiller à ce que l'agent désinfectant ait été effectivement éliminé;
- e) les matériaux susceptibles de libérer des fibres ou d'autres contaminants, comme le carton ou les palettes en bois, ne pénètrent pas dans les zones où les produits ou des récipients propres sont exposés à l'air;
- f) l'homogénéité des mélanges ou suspensions est conservée pendant la répartition. Une attention particulière est accordée au début d'un processus de répartition, après chaque interruption et à la fin du processus, afin de garantir le maintien de l'homogénéité;
- g) lorsque le produit fini n'est pas conditionné immédiatement, la durée maximale de stockage et les conditions de stockage sont précisées et respectées.

V. GAZ MÉDICINAUX

V.1. Champ d'application

La présente section prévoit des exigences supplémentaires applicables à la fabrication de médicaments vétérinaires contenant des gaz médicaux. Aux fins de la présente section, le terme «gaz» couvre toute substance entièrement gazeuse à 1,013 bar et + 20 °C ou ayant une pression de vapeur supérieure à 3 bars à + 50 °C.

Dans le cas exceptionnel d'une fabrication continue, lorsqu'aucun stockage intermédiaire du gaz entre la fabrication de la substance active et la fabrication du médicament n'est possible, l'ensemble du processus (des matières premières de la substance active au médicament fini) relève du champ d'application du présent règlement.

V.2. Personnel

Le personnel est spécifiquement formé aux dangers spécifiques que présentent ces produits; les programmes de formation s'adressent également aux conducteurs de camions-citernes et au personnel des sous-traitants dont les interventions peuvent affecter la qualité des gaz médicaux (comme le personnel chargé de l'entretien des bouteilles ⁽¹⁾ ou robinets).

V.3. Locaux

V.3.1. Les bouteilles et réservoirs cryogéniques mobiles ⁽²⁾ sont vérifiés, préparés, remplis et stockés dans des zones distinctes de celles occupées par des gaz non médicaux, et il n'y a pas d'échange de bouteilles/réservoirs cryogéniques mobiles entre ces zones. Toutefois, il est acceptable de vérifier, de préparer, de remplir et de stocker d'autres gaz dans les mêmes zones, à condition que ces opérations soient effectuées conformément aux bonnes pratiques de fabrication.

V.3.2. Les locaux sont conçus de manière à disposer de zones distinctes et délimitées pour les différents gaz et à séparer et identifier de façon claire les bouteilles/récipients cryogéniques mobiles se trouvant à différents stades du processus (par exemple, «en attente de vérification», «en attente de répartition», «en quarantaine», «certifié», «refusé», «prêt pour livraison»). La méthode utilisée pour atteindre ces différents niveaux de séparation dépendra de la nature, de l'étendue et de la complexité de l'opération globale. Des marquages au sol, cloisons, barrières, panneaux, étiquettes ou tout autre moyen approprié peuvent être utilisés.

V.3.3. Les bouteilles/réservoirs cryogéniques patients ⁽³⁾ (qu'ils soient vides après triage, de retour de maintenance ou remplis) sont stockés sous abri et protégés des intempéries. Les bouteilles/réservoirs cryogéniques mobiles remplis sont stockés de manière à garantir qu'ils seront livrés dans un état de propreté compatible avec l'environnement dans lequel ils seront utilisés.

⁽¹⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «bouteille» un récipient généralement cylindrique, adapté aux gaz comprimés, liquéfiés ou dissous, muni d'un dispositif de régulation de l'écoulement spontané du gaz, à pression atmosphérique et à température ambiante.

⁽²⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «réservoir cryogénique mobile» un récipient mobile isolé thermiquement conçu pour maintenir son contenu à l'état liquide. Ce terme n'inclut pas les citernes.

⁽³⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «réservoir patient» un récipient cryogénique mobile conçu pour contenir de l'oxygène liquide et dispenser de l'oxygène gazeux au domicile des patients.

- V.3.4. Les conditions de stockage spécifiques requises par l'autorisation de mise sur le marché (par exemple, pour les mélanges gazeux pour lesquels la séparation des phases se produit lors de la congélation) sont respectées.

V.4. Équipements

- V.4.1. Les équipements sont conçus de manière à avoir l'assurance que le bon gaz est introduit dans le bon récipient ⁽⁴⁾. Il ne doit normalement pas y avoir de raccordements croisés entre canalisations transportant des gaz différents. Si de tels raccordements sont nécessaires (par exemple, dans le cas d'équipements de répartition de mélanges), dans le cadre du processus de qualification, il convient de veiller à ce qu'il n'y ait pas de risque de contamination croisée entre les différents gaz. En outre, les rampes de répartition ⁽⁵⁾ sont munies de raccords spécifiques. L'utilisation de raccords répondant à des normes différentes sur le même site de répartition est soigneusement contrôlée, ainsi que l'utilisation d'adaptateurs qui peuvent être nécessaires pour contourner les systèmes de raccords spécifiques.
- V.4.2. Les cuves ⁽⁶⁾ et les citernes ⁽⁷⁾ sont réservées à un seul gaz d'une qualité définie. Cependant, les gaz médicaux peuvent être stockés ou transportés dans les mêmes cuves, récipients de stockage intermédiaire ou citernes que les mêmes gaz destinés à d'autres applications à condition que la qualité de ces derniers soit au moins égale à celle des gaz médicaux, que les normes en matière de bonnes pratiques de fabrication soient respectées et que la méthode soit justifiée conformément aux principes de gestion du risque qualité.
- V.4.3. Une même installation alimentant des rampes de répartition de gaz médical et de gaz non médical n'est acceptable que s'il existe une méthode validée prévenant tout reflux de la ligne de gaz non médical vers la ligne de gaz médical.
- V.4.4. Les rampes de répartition sont réservées à un seul gaz médical ou à un mélange donné de gaz médicaux. Dans des cas exceptionnels, les gaz de répartition utilisés à des fins non médicales sur des rampes utilisées pour des gaz médicaux peuvent être acceptables à condition que cela soit dûment justifié et effectué sous contrôle. Dans ces cas, la qualité du gaz non médical est au moins égale à la qualité requise du gaz médical et les bonnes pratiques de fabrication sont respectées. En outre, dans de tels cas, la répartition est effectuée par campagne.
- V.4.5. Les opérations de réparation et d'entretien des équipements (y compris les opérations de nettoyage et de purge ⁽⁸⁾) ne compromettent pas la qualité des gaz médicaux. Des procédures décrivent notamment les mesures à prendre après les opérations de réparation et d'entretien ayant entraîné la rupture de l'intégrité du système. Plus précisément, il est démontré que l'équipement est exempt de toute contamination susceptible de compromettre la qualité du produit fini avant sa mise en service. Les enregistrements sont conservés.
- V.4.6. Les mesures à prendre lorsqu'une citerne est remise en service pour le transport de gaz médicaux (après transport de gaz non médical dans les conditions mentionnées à la section V.4.2, ou après une opération d'entretien) sont décrites dans une procédure qui comporte des contrôles analytiques appropriés.

V.5. Documentation

- V.5.1. Les données figurant dans les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz médicaux garantissent la traçabilité des étapes importantes des opérations de répartition concernées de chaque contenant rempli. Selon les cas, il convient d'enregistrer les données suivantes:
- la dénomination du produit;
 - le numéro du lot;

⁽⁴⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «récipient» un réservoir cryogénique (cuve, citerne ou tout autre type de réservoir cryogénique mobile), une bouteille, un cadre de bouteilles ou tout autre conditionnement en contact direct avec le gaz.

⁽⁵⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «rampe de répartition» l'équipement ou l'appareillage conçu pour permettre de vider et de remplir simultanément un ou plusieurs conteneurs à gaz.

⁽⁶⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «cuve» un récipient fixe isolé thermiquement conçu pour le stockage de gaz liquéfié ou cryogénique. Une cuve peut également être appelée «réservoir cryogénique fixe».

⁽⁷⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «citerne» un récipient isolé thermiquement, fixé sur un véhicule pour le transport de gaz liquéfié ou cryogénique.

⁽⁸⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «purge» l'élimination du gaz résiduel d'un récipient/système en exerçant d'abord une pression, puis en évacuant le gaz utilisé pour purger jusqu'à 1,013 bar.

- la date et l'heure de l'opération de répartition;
- l'identification de la ou des personnes responsables de chaque étape importante (par exemple, vide de ligne, réception, préparation avant répartition, répartition, etc.);
- la ou les références du ou des lots pour le ou les gaz utilisés pour l'opération de répartition, y compris le statut;
- l'équipement utilisé (par exemple, rampe de répartition);
- le nombre de bouteilles/réservoirs cryogéniques mobiles avant répartition, y compris les numéros individuels d'identification et la capacité en eau de ces récipients;
- les opérations effectuées préalablement à la répartition;
- les paramètres clés nécessaires pour garantir une répartition correcte dans des conditions normales;
- les résultats des contrôles appropriés permettant de veiller à ce que les bouteilles/réservoirs cryogéniques mobiles aient été remplis;
- un exemplaire d'étiquette de lot;
- les spécifications du produit fini et les résultats des tests de contrôle de la qualité (avec le statut d'étalonnage des équipements de test);
- le nombre de bouteilles/réservoirs cryogéniques mobiles refusés, avec les numéros individuels d'identification de ces récipients et les motifs des refus;
- la description de tout incident ou événement inhabituel, et l'autorisation signée pour toute déviation par rapport aux instructions de répartition;
- la déclaration de certification de la personne qualifiée, portant la date et la signature.

V.5.2. Les enregistrements relatifs à chaque lot de gaz destiné à alimenter des cuves dans des établissements de santé sont conservés. Ces enregistrements incluent, selon les cas, les éléments suivants:

- la dénomination du produit;
- le numéro du lot;
- le numéro d'identification de la cuve;
- la date et l'heure de l'opération de répartition;
- l'identification de la ou des personnes responsables de la répartition de la cuve (citerne);
- la référence de la citerne (cuve) d'approvisionnement, la référence du gaz ainsi livré, selon le cas;
- tout détail pertinent concernant l'opération de répartition;
- les spécifications du produit fini et les résultats des tests de contrôle de la qualité (avec le statut d'étalonnage des équipements de test);
- la description de tout incident ou événement inhabituel, et l'autorisation signée pour toute déviation par rapport aux instructions de répartition;
- la déclaration de certification de la personne qualifiée, portant la date et la signature.

V.6. Production

V.6.1. Les transferts et les livraisons de gaz cryogéniques et liquéfiés ⁽⁹⁾ sont effectués conformément aux exigences suivantes:

- a) les transferts de gaz cryogéniques ou liquéfiés depuis le premier réservoir de stockage, ainsi que les contrôles effectués avant ces transferts, sont conformes à des procédures validées visant à éviter toute contamination. Les lignes de transfert sont équipées de clapets antiretour ⁽¹⁰⁾ ou d'autres systèmes appropriés. Les raccords flexibles, les tuyaux de raccordement et les raccords sont ventilés par le gaz concerné avant utilisation;
- b) les tuyaux de transfert utilisés pour remplir les cuves et les citernes sont munis de raccords spécifiques aux produits. L'utilisation d'adaptateurs permettant le raccordement des cuves et des citernes qui ne sont pas réservées aux mêmes gaz est contrôlée de manière adéquate;
- c) des livraisons de gaz peuvent être ajoutées à des cuves contenant la même qualité définie de gaz, à condition qu'un échantillon soit testé pour veiller à ce que la qualité du gaz livré soit acceptable. Cet échantillon peut être prélevé sur le gaz à livrer ou sur la cuve de réception après livraison;
- d) la répartition des cuves conservées par les clients dans les locaux du client est effectuée conformément à la section V.7.3.

V.6.2. La répartition et l'étiquetage des bouteilles et des réservoirs cryogéniques mobiles sont effectués conformément aux exigences suivantes:

- a) avant de remplir les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles, un ou plusieurs lots de gaz sont définis, contrôlés selon leurs spécifications et approuvés en vue de la répartition;
- b) dans le cas de processus en continu, des contrôles suffisants en cours de processus sont mis en œuvre pour faire en sorte que le gaz soit conforme aux spécifications;
- c) les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont conformes aux spécifications techniques appropriées et aux exigences pertinentes de l'autorisation de mise sur le marché. Ils sont réservés à un seul gaz médicinal ou à un mélange donné de gaz médicaux. Les bouteilles sont peintes de la couleur correspondant aux normes en vigueur. Elles sont de préférence munies de robinets à pression résiduelle positive ⁽¹¹⁾ avec un clapet antiretour afin de garantir une protection adéquate contre les contaminations;
- d) les bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets sont vérifiés avant leur première utilisation en production et sont convenablement entretenus. L'entretien des dispositifs médicaux portant un marquage CE répond aux instructions des fabricants de ces dispositifs;
- e) les vérifications et opérations d'entretien ne compromettent pas la qualité et l'innocuité du médicament. La qualité de l'eau utilisée pour le test de pression hydrostatique effectué sur les bouteilles est au moins équivalente à celle de l'eau potable;
- f) dans le cadre des opérations de contrôle et d'entretien, les bouteilles sont soumises à une inspection visuelle interne avant le montage du robinet, afin de veiller à ce qu'elles ne soient pas contaminées par de l'eau ou d'autres contaminants. Cela est particulièrement nécessaire lorsqu'elles sont neuves avant leur première mise en service pour un usage de gaz médicinal, après tout test de pression réglementaire hydrostatique ou test équivalent si le robinet a été retiré, ou chaque fois que le robinet est remplacé;

⁽⁹⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «gaz liquéfié» un gaz qui, lorsqu'il est conditionné pour le transport, est partiellement liquide (ou solide) à une température supérieure à - 50 °C.

⁽¹⁰⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «clapet antiretour» un clapet permettant un flux de gaz unidirectionnel seulement.

⁽¹¹⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «robinet à pression résiduelle positive» un robinet de bouteille qui maintient dans la bouteille, après utilisation, une pression positive supérieure à la pression atmosphérique afin de prévenir toute contamination interne.

- g) après le montage, le robinet est maintenu fermé pour éviter l'introduction de contaminant dans la bouteille. Tout doute sur l'état interne de la bouteille conduit à retirer le robinet et à examiner l'intérieur de la bouteille pour garantir l'absence de contamination;
- h) les opérations d'entretien et de réparation des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets relèvent de la responsabilité du fabricant du médicament. En cas de sous-traitance, elles ne sont exécutées que par des sous-traitants agréés et des contrats – comportant des spécifications techniques – sont établis. Ces sous-traitants sont audités pour veiller à ce que les normes appropriées soient respectées;
- i) un système permettant de garantir la traçabilité des bouteilles, réservoirs cryogéniques mobiles et robinets est mis en place;
- j) les contrôles à effectuer avant la répartition comprennent:

- pour les bouteilles, un contrôle est effectué selon une procédure définie afin de veiller à ce qu'il subsiste une pression résiduelle positive dans chacune d'entre elles.

Si la bouteille est munie d'un robinet à pression résiduelle mais qu'il ne semble pas subsister de pression résiduelle positive, le bon fonctionnement du robinet doit être contrôlé. S'il s'avère que le robinet ne fonctionne pas correctement, la bouteille est envoyée en maintenance.

Si la bouteille n'est pas munie d'un robinet à pression résiduelle, et qu'il ne subsiste pas de pression résiduelle positive, la bouteille est écartée pour être soumise à des mesures supplémentaires afin de veiller à ce qu'elle n'est pas contaminée par de l'eau ou d'autres contaminants; des mesures supplémentaires telles qu'une inspection visuelle interne suivie d'un nettoyage selon une méthode validée peuvent être envisagées;

- un contrôle visant à veiller à ce que toutes les étiquettes des lots précédents aient été retirées;
- un contrôle visant à vérifier que les étiquettes abîmées des produits ont été retirées et remplacées;
- une inspection visuelle externe de chaque bouteille, réservoir cryogénique mobile et robinet afin de repérer des déformations, des brûlures à l'arc, des débris ou d'autres dommages, ainsi que la présence d'huile ou de graisse; un nettoyage est effectué si nécessaire;
- un contrôle du raccord de sortie du robinet de chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile afin de vérifier qu'il s'agit du type approprié pour le gaz concerné;
- un contrôle de la date du prochain test à effectuer sur le robinet (dans le cas de robinets devant faire l'objet de tests périodiques);
- un contrôle des bouteilles ou des réservoirs cryogéniques mobiles afin de veiller à ce que tous les tests requis par la réglementation nationale ou internationale (par exemple, test de pression hydrostatique ou équivalent pour les bouteilles) aient été effectués et soient toujours valables;
- un contrôle visant à vérifier que chaque bouteille est peinte de la couleur spécifiée dans l'autorisation de mise sur le marché (codes couleur des normes nationales/internationales en vigueur);

- k) les bouteilles retournées en vue d'une nouvelle répartition sont préparées avec soin afin de réduire à un niveau minimum les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'autorisation de mise sur le marché. Ces procédures, qui comprennent des opérations d'évacuation ⁽¹²⁾ et/ou de purge, sont validées ⁽¹³⁾;
- l) les réservoirs cryogéniques mobiles retournés en vue d'une nouvelle répartition sont préparés avec soin afin de réduire à un niveau minimum les risques de contamination, en conformité avec les procédures définies dans l'autorisation de mise sur le marché. En particulier, les réservoirs mobiles sans pression résiduelle sont préparés selon une méthode validée;

⁽¹²⁾ Aux fins de la présente section, on entend par «évacuation» l'évacuation d'un gaz résiduel d'un réservoir ou d'un système en abaissant sa pression jusqu'à 1,013 bar, à l'aide d'un système sous vide.

⁽¹³⁾ Pour les gaz comprimés, une impureté théorique maximale de 500 ppm v/v doit être obtenue pour une pression de répartition de 200 bar à 15 °C (et équivalent pour d'autres pressions de répartition).

- m) des contrôles appropriés sont effectués pour veiller à ce que chaque bouteille/réservoir cryogénique mobile ait été correctement rempli;
- n) chaque bouteille remplie est soumise à des tests d'étanchéité selon une méthode appropriée, préalablement à la mise en place du scellé à témoin d'intégrité. La méthode de test n'introduit pas de contaminant dans le raccord de sortie du robinet et, le cas échéant, est effectuée après le prélèvement d'un échantillon pour le contrôle de la qualité;
- o) après répartition, les robinets des bouteilles sont munis de couvercles afin de protéger les raccords de sortie contre toute contamination. Les bouteilles et les réservoirs cryogéniques mobiles sont munis de scellés à témoin d'intégrité;
- p) chaque bouteille ou réservoir cryogénique mobile est étiqueté. Le numéro de lot et la date de péremption peuvent figurer sur une étiquette distincte;
- q) dans le cas de gaz médicaux produits par mélange de deux gaz ou plus (en ligne avant répartition ou directement dans les bouteilles), le processus de mélange est validé afin de garantir que les gaz sont correctement mélangés dans chaque bouteille et que le mélange est homogène.

V.7. Contrôle de la qualité

V.7.1. Pour les bouteilles, le plan d'échantillonnage et l'analyse à effectuer satisfont aux exigences suivantes, sauf indication contraire dans l'autorisation de mise sur le marché:

- a) lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz médical simple sur une rampe multi-bouteilles, le gaz d'au moins une bouteille est analysé (identité et dosage), par cycle de répartition, c'est-à-dire chaque fois que les bouteilles sont changées sur la rampe;
- b) lorsque les bouteilles sont remplies par un gaz médical simple une à une, le gaz d'au moins une bouteille est analysé (identité et dosage) par cycle de répartition continu. À titre d'exemple, un cycle de répartition continu correspond à la production d'une équipe utilisant le même personnel, équipement et lot de gaz à remplir;
- c) Dans le cas d'un gaz médical produit en mélangeant deux ou plusieurs gaz dans une bouteille sur la même rampe, le gaz de chaque bouteille est analysé pour déterminer l'identité et le dosage de chaque composant gazeux. En ce qui concerne les éventuels excipients, le contrôle de l'identité peut être effectué sur une bouteille par cycle de répartition sur rampe (ou par cycle de répartition continu si les bouteilles sont remplies une à une). Le nombre de bouteilles analysées peut être moindre si un système de répartition automatisé et validé est mis en œuvre;
- d) les gaz prémélangés suivent les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz simples lorsque le mélange à remplir fait l'objet d'une analyse directe continue. Les gaz prémélangés suivent les mêmes principes que ceux qui s'appliquent aux gaz médicaux produits par mélange de gaz dans les bouteilles lorsque le mélange à remplir ne fait pas l'objet d'une analyse directe continue.

Le contrôle de la teneur en eau est effectué sauf justification contraire.

V.7.2. Les tests finaux sur les réservoirs cryogéniques mobiles comprennent un contrôle du dosage et de l'identité sur chaque réservoir, sauf indication contraire dans l'autorisation de mise sur le marché. Il ne peut être réalisé de tests par lots que s'il a été démontré que les paramètres critiques du gaz résiduel de chaque réservoir avant la répartition ont été maintenus.

V.7.3. Les réservoirs cryogéniques conservés par les clients (réservoirs dans les établissements de santé ou réservoirs cryogéniques à domicile) qui sont remplis en place à partir de citernes spéciales ne sont pas échantillonnés après répartition, à condition qu'un certificat d'analyse du contenu de la citerne accompagne la livraison. Toutefois, il est démontré que les spécifications du gaz présent dans les réservoirs sont maintenues tout au long des répartitions successives.

V.7.4. Les échantillons de référence et les échantillons modèles ne sont pas requis, sauf indication contraire. Les études de suivi de la stabilité ne sont pas nécessaires si les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Note d'orientation CPMP/QWP/1719/00.

VI. PRÉPARATIONS PRESSURISÉES EN AÉROSOL À INHALER PRÉSENTÉES EN RÉCIPIENTS MUNIS D'UNE VALVE DOSEUSE**VI.1. Généralités**

- VI.1.1. La fabrication de médicaments vétérinaires pressurisés en aérosol à inhaler présentés dans des récipients munis d'une valve doseuse est effectuée dans des conditions qui réduisent à un niveau minimum la contamination microbienne et particulaire.
- VI.1.2. L'assurance de la qualité des composants de la valve et, dans le cas des suspensions, de l'homogénéité est particulièrement importante.

VI.2. Locaux et équipements

- VI.2.1. La fabrication et la répartition sont effectuées, dans la mesure du possible, dans un système fermé.
- VI.2.2. Lorsque les produits ou les accessoires propres sont exposés à l'air, la zone est alimentée en air filtré, respecte au minimum les exigences de l'environnement de classe D et son accès se fait par des sas.

VI.3. Production et contrôle de la qualité

- VI.3.1. Les spécifications, l'échantillonnage et le test des valves doseuses tiennent dûment compte de leur complexité.
- VI.3.2. Le fabricant de la valve est audité en ce qui concerne le respect des exigences de qualité.
- VI.3.3. Tous les fluides (par exemple, les propulseurs liquides ou gazeux) sont filtrés afin d'éliminer les particules de plus de 0,2 micron. Il est souhaitable de procéder, si possible, à une nouvelle filtration immédiatement avant la répartition.
- VI.3.4. Les récipients et les valves sont nettoyés selon une procédure validée conforme à l'utilisation du produit afin de garantir l'absence de contaminants tel que les auxiliaires de fabrication (par exemple, les lubrifiants) ou les contaminants microbiologiques indésirables. Après le nettoyage, les valves sont stockées dans des récipients propres et fermés et des précautions sont prises pour éviter toute contamination au cours d'une manipulation ultérieure, par exemple lors du prélèvement d'échantillons. Les récipients arrivent au niveau de la chaîne de répartition dans un état propre ou sont nettoyés juste avant la répartition.
- VI.3.5. Des précautions sont prises pour garantir l'homogénéité des suspensions au point de répartition pendant tout le processus de remplissage.
- VI.3.6. Dans le cas d'un processus de répartition en deux étapes, il est nécessaire de faire en sorte que les deux répartitions soient de poids correct afin d'obtenir la composition correcte. À cette fin, il est recommandé de procéder à un contrôle de 100 % du poids à chaque étape.
- VI.3.7. Les contrôles après répartition garantissent l'absence de fuite. Tout test d'étanchéité est effectué de façon à éviter une contamination microbienne ou la formation d'humidité résiduelle.
-

ANNEXE IV
SYSTÈMES INFORMATISÉS

I. CHAMP D'APPLICATION

Les exigences énoncées dans la présente annexe s'appliquent aux systèmes informatisés utilisés dans le cadre de la fabrication des médicaments vétérinaires, dans la mesure où cette utilisation relève des bonnes pratiques de fabrication. L'utilisation de systèmes informatisés sur les sites de fabrication à des fins non liées au système qualité pharmaceutique (par exemple, questions relatives au personnel, questions commerciales, etc.) n'est pas concernée par les exigences de la présente annexe.

II. EXIGENCES GÉNÉRALES

- II.1. L'infrastructure informatique⁽¹⁾ utilisée dans la fabrication des médicaments vétérinaires est qualifiée. Toute application logicielle connexe est également validée. L'étendue de la validation est fondée sur les principes de gestion des risques, compte tenu de la nécessité de garantir la qualité du produit et l'intégrité des données.
- II.2. L'externalisation des tâches/opérations liées à l'installation, à la configuration, à la validation, à la maintenance, à la modification d'un système informatisé ou de tout autre service connexe ou au traitement des données est effectuée au moyen d'un contrat écrit qui prévoit une délimitation claire des responsabilités de chaque partie.
- II.3. L'aptitude du contractant est évaluée (y compris, le cas échéant, au moyen d'audits) en appliquant les principes de gestion des risques.
- II.4. La documentation fournie avec les produits commerciaux prêts à l'emploi est examinée par le fabricant afin de vérifier que les besoins des utilisateurs sont satisfaits.
- II.5. Les fournisseurs de logiciels spécialement développés/adaptés pour être utilisés dans le processus de fabrication sont qualifiés. Si nécessaire et à la demande des inspecteurs, le fabricant des médicaments vétérinaires est en mesure de produire des informations provenant du système qualité des fournisseurs ou des développeurs de ces logiciels spécifiques. Les accords contractuels entre les fournisseurs de logiciels et le fabricant des médicaments vétérinaires contiennent des dispositions adéquates à cet effet.

III. PHASE DE DÉVELOPPEMENT

- III.1. Le fabricant prend toutes les mesures raisonnables pour faire en sorte que le système soit propre à garantir la qualité du produit, la régularité du processus de fabrication et le respect des objectifs du système qualité pharmaceutique.
- III.2. Les spécifications relatives aux besoins des utilisateurs décrivent les fonctions requises du système informatisé et sont fondées sur des principes d'évaluation des risques. Les spécifications relatives aux besoins des utilisateurs sont traçables tout au long du cycle de vie du système informatisé.
- III.3. Les normes, protocoles, critères d'acceptation, procédures et enregistrements sont justifiés sur la base d'une évaluation des risques.
- III.4. La documentation et les rapports de validation couvrent les étapes pertinentes de l'ensemble du cycle de vie. La documentation de validation comprend des enregistrements en matière de maîtrise des changements (le cas échéant) et des rapports sur toute déviation observée au cours du processus de validation.
- III.5. Un processus est mis en place pour la validation des systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, qui garantit l'évaluation formelle et la communication des paramètres de qualité et de performance pour toutes les étapes du cycle de vie du système.

⁽¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «infrastructure informatique» le matériel informatique et les logiciels nécessaires au fonctionnement du système (par exemple, logiciels de mise en réseau et systèmes opérationnels).

- III.6. L'adéquation des procédures de test et des scénarios de test est démontrée. Les limites des paramètres du système (processus), les limites de données et le traitement des erreurs sont dûment pris en considération. Lorsque des outils de test automatisés sont utilisés, une évaluation de leur adéquation, y compris de l'environnement dans lequel le test est effectué, est requise.
- III.7. Lorsque des données sont transférées dans un autre format ou système de données, il convient de vérifier que le processus de migration n'a pas modifié les données (en valeur ou en signification).
- IV. PHASE OPÉRATIONNELLE
- IV.1. Une liste actualisée de tous les systèmes concernés et de leur fonctionnalité (inventaire) est tenue à jour. Dans le cas de systèmes critiques, la description du système détaille les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les prérequis matériels et logiciels et les mesures de sécurité.
- IV.2. Les systèmes informatisés qui échangent des données par voie électronique avec d'autres systèmes comprennent des contrôles intégrés appropriés pour l'introduction et le traitement corrects et sécurisés des données.
- IV.3. Pour les données critiques saisies manuellement, une vérification supplémentaire de l'exactitude des données est effectuée. Cette vérification peut être effectuée par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés. L'importance et les conséquences potentielles d'une saisie erronée ou incorrecte de données sont traitées dans le cadre des principes de gestion des risques.
- IV.4. Les données sont protégées par des moyens physiques et électroniques contre les dommages. La lisibilité et l'exactitude des données stockées, ainsi que leur accessibilité tout au long de la période de conservation, sont assurées.
- IV.5. Des sauvegardes régulières de toutes les données pertinentes sont effectuées. L'intégrité et l'exactitude des données de sauvegarde ainsi que la capacité à rétablir les données sont vérifiées pendant la validation et font l'objet d'un suivi périodique.
- IV.6. Il convient de veiller à ce que les données stockées sous forme électronique puissent être imprimées. Pour les enregistrements à l'appui de la libération des lots, il doit être possible de générer des impressions indiquant si l'une des données a été modifiée depuis la saisie initiale.
- IV.7. Sur la base d'une évaluation des risques, il peut être approprié d'intégrer dans le système la création d'un dossier de tous les changements pertinents pour démontrer le respect des bonnes pratiques de fabrication et des suppressions (une «piste d'audit» générée par un système). En cas de modification ou d'effacement de données pertinentes, la raison en est documentée. Les pistes d'audit sont disponibles, convertibles sous une forme généralement intelligible et régulièrement réexaminées.
- IV.8. Les changements apportés à un système informatisé, y compris aux configurations du système, ne sont effectués que de manière contrôlée conformément à une procédure définie.
- IV.9. Les systèmes informatisés font l'objet d'une évaluation périodique afin de confirmer qu'ils restent en état de validité et conformes aux exigences énoncées dans la présente annexe. Ces évaluations portent, le cas échéant, sur les fonctionnalités actuelles, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à niveau, les performances, la fiabilité, la sécurité et les rapports sur l'état de validation.
- IV.10. Des contrôles physiques ou logiques sont mis en place pour limiter l'accès aux systèmes informatisés et à la zone de stockage des données aux seules personnes autorisées. Des méthodes appropriées pour empêcher tout accès non autorisé au système, proportionnées à la criticité du système informatisé, sont mises en œuvre.
- IV.11. La production, la modification ou l'annulation des autorisations d'accès sont enregistrées.
- IV.12. L'identité des opérateurs qui créent, modifient, confirment ou effacent des données est enregistrée, y compris la date et l'heure auxquelles les opérations ont lieu.

- IV.13. Tous les incidents, et pas seulement les défaillances du système et les erreurs de données, sont signalés et évalués. La cause racine d'un incident critique est établie et donne lieu à la mise en œuvre de mesures correctives et préventives, le cas échéant.
 - IV.14. Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques sont reliées en permanence à leur enregistrement respectif et incluent l'heure et la date à laquelle elles ont été créées.
 - IV.15. Lorsqu'un système informatisé est utilisé pour enregistrer la certification, le système est conçu/contrôlé de manière que seule la personne qualifiée puisse certifier les lots.
 - IV.16. La continuité des opérations effectuées par des systèmes informatisés prenant en charge des processus critiques est assurée en cas de panne du système (par exemple, au moyen d'un manuel ou d'un autre système). Le temps nécessaire à la mise en œuvre des autres dispositifs est proportionné aux risques. Les dispositions mises en œuvre sont documentées et testées.
 - IV.17. Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données sont vérifiées. Si des changements importants doivent être apportés au système (par exemple, équipements ou programmes informatiques), la capacité d'extraire les données est garantie et testée.
-

ANNEXE V

QUALIFICATION ET VALIDATION

I. CHAMP D'APPLICATION

Les exigences énoncées dans la présente annexe s'appliquent à la qualification des équipements, des installations, des utilités et des systèmes utilisés pour la fabrication de médicaments vétérinaires et à la validation du processus de fabrication. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments vétérinaires sont validés conformément aux exigences énoncées à l'annexe IV.

II. EXIGENCES GÉNÉRALES

- II.1. Les décisions relatives à la portée et à l'étendue de la qualification/validation sont fondées sur une évaluation des risques documentée. La qualification/validation rétrospective n'est pas acceptable. Les données à l'appui des études de qualification/validation obtenues à partir de sources extérieures aux propres programmes du fabricant peuvent être utilisées à condition qu'une telle approche soit justifiée et que leur fiabilité soit suffisamment garantie pour étayer la qualification/validation prévue.
- II.2. Les activités de qualification et de validation tiennent compte du cycle de vie des équipements, des installations, des utilités, des systèmes et du médicament vétérinaire concernés.
- II.3. Tout changement prévu concernant les équipements, les installations, les utilités, les systèmes ou le processus de fabrication susceptible de compromettre la qualité du médicament vétérinaire est formellement documenté et son incidence sur le statut validé ou la stratégie de contrôle est évaluée.
- II.4. Les activités de qualification et de validation ne peuvent être effectuées que par du personnel dûment formé qui suit des procédures approuvées, y compris en ce qui concerne l'établissement de rapports. Une surveillance appropriée est assurée sur l'ensemble du cycle de vie de la validation.
- II.5. Les principaux éléments du programme de qualification et de validation du site sont clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation ou dans un document équivalent, qui comprend ou mentionne, au minimum, les éléments suivants:
- a) l'approche générale de qualification et de validation appliquée par le fabricant;
 - b) la structure organisationnelle, y compris les rôles et les responsabilités pour les activités de qualification et de validation;
 - c) un récapitulatif des équipements, des installations, des utilités, des systèmes, des processus de fabrication du site et de leur statut de qualification/validation;
 - d) la stratégie pour la mise en œuvre des changements («maîtrise des changements») et la gestion des déviations aux fins de la qualification et de la validation;
 - e) des orientations sur l'élaboration de critères d'acceptation;
 - f) des références aux documents étayant/enregistrant la qualification et la validation;
 - g) la stratégie/le plan de qualification et de validation des équipements, des installations, des utilités, des systèmes ou des processus, y compris la requalification, le cas échéant.
- II.6. Une approche de gestion du risque qualité est utilisée pour les activités de qualification et de validation. Si nécessaire, compte tenu des connaissances accrues acquises au cours du cycle de vie, les évaluations des risques sont répétées. La manière dont les évaluations des risques sont utilisées à l'appui des activités de qualification et de validation est documentée.
- II.7. Des contrôles appropriés sont intégrés dans les travaux de qualification et de validation afin de garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

III. DOCUMENTATION

- III.1. Tous les documents produits au cours de la qualification et de la validation sont approuvés et autorisés par le personnel compétent tel que défini dans le système qualité pharmaceutique.
- III.2. Le lien entre les documents dans les projets complexes de qualification/validation est clairement défini.
- III.3. Des protocoles de qualification/validation définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés, sont élaborés.
- III.4. Les documents de qualification peuvent être combinés, le cas échéant, par exemple une qualification d'installation et une qualification opérationnelle.
- III.5. Lorsque des protocoles de qualification/validation et d'autres documents sont fournis par un tiers fournissant des services de validation, le personnel compétent du site de fabrication confirme leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant leur approbation. Les protocoles du fournisseur peuvent être complétés par des documents/protocoles de test supplémentaires avant utilisation.
- III.6. Tout changement important apporté au protocole approuvé en cours d'exécution (par exemple, critères d'acceptation, paramètres de fonctionnement, etc.) est documenté comme une déviation et justifié scientifiquement.
- III.7. Les résultats qui ne satisfont pas aux critères d'acceptation prédéfinis sont enregistrés comme une déviation et font l'objet d'investigations approfondies. Les implications pour le statut de qualification/validation sont examinées dans le rapport.
- III.8. L'examen et les conclusions de la qualification/validation sont communiqués et les résultats obtenus sont résumés au regard des critères d'acceptation. Tout changement ultérieur apporté aux critères d'acceptation est scientifiquement justifié et une recommandation finale est formulée quant au résultat de la qualification/validation.
- III.9. Une libération officielle pour la prochaine étape du processus de qualification/validation est autorisée par le personnel responsable concerné, soit dans le cadre de l'approbation du rapport de qualification/validation, soit sous la forme d'un document récapitulatif distinct. Une approbation conditionnelle pour passer à l'étape suivante de qualification/validation peut être accordée lorsque certains critères d'acceptation ou déviations n'ont pas été pleinement pris en considération et qu'une évaluation documentée confirme qu'il n'y a pas d'incidence significative sur l'activité suivante.

IV. ÉTAPES DE QUALIFICATION DES ÉQUIPEMENTS, DES INSTALLATIONS, DES UTILITÉS ET DES SYSTÈMES

- IV.1. Les activités de qualification tiennent compte de toutes les étapes, depuis l'élaboration initiale de la spécification relative aux besoins des utilisateurs jusqu'à l'utilisation finale de l'équipement, de l'installation, de l'utilité ou du système. Si les étapes/critères spécifiques doivent être adaptés aux caractéristiques spécifiques du projet, les étapes principales et certains critères pouvant être inclus dans chaque étape sont indiqués aux sections IV.2 à IV.7 à des fins d'orientation.

IV.2. **Spécification relative aux besoins des utilisateurs**

Les spécifications relatives aux équipements, aux installations, aux utilités ou aux systèmes sont définies dans une spécification relative aux besoins des utilisateurs ou dans un document de spécification fonctionnel. Les éléments essentiels de la qualité seront intégrés à ce stade et les risques éventuels atténués à un niveau acceptable. La spécification des besoins des utilisateurs est un point de référence tout au long du cycle de validation.

IV.3. **Qualification de la conception**

La qualification de la conception consiste à vérifier, documents à l'appui, que la conception proposée des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes est adaptée à l'usage prévu. Dans le cadre de la qualification de la conception, la conformité de la conception avec les bonnes pratiques de fabrication est également démontrée et documentée. Les exigences de la spécification relative aux besoins des utilisateurs sont vérifiées lors de la qualification de la conception.

IV.4. Tests de réception en usine/tests de réception sur site

Le cas échéant, les équipements peuvent être évalués sur le site du fournisseur, avant livraison. Cela peut être particulièrement pertinent dans le cas de technologies nouvelles ou complexes.

Avant l'installation, il est confirmé que l'équipement est conforme à la spécification relative aux besoins des utilisateurs/à la spécification fonctionnelle sur le site du fournisseur, le cas échéant.

Lorsque cela est approprié et justifié, l'examen de la documentation et certains tests peuvent être effectués dans le cadre des tests de réception en usine ou d'autres étapes, sans qu'il soit nécessaire de les répéter sur le site dans le cadre de la qualification d'installation ou de la qualification opérationnelle, pour autant qu'il soit démontré que la fonctionnalité n'est pas affectée par le transport et l'installation.

Les tests de réception en usine peuvent être complétés par la réalisation de tests de réception sur site après réception des équipements sur le site de fabrication.

IV.5. Qualification d'installation (QI)

La qualification d'installation consiste à vérifier, documents à l'appui, que les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

La qualification d'installation comprend, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- a) la vérification de l'installation correcte des composants, des instruments, des équipements, des tuyauteries et des services par rapport aux plans et spécifications techniques;
- b) la vérification de l'installation correcte au regard des critères prédéfinis;
- c) la collecte et la compilation des instructions de fonctionnement et de travail du fournisseur et des exigences en matière d'entretien;
- d) l'étalonnage des instruments;
- e) la vérification des matériaux de construction.

IV.6. Qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle consiste à vérifier, documents à l'appui, que les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les plages de fonctionnement prévues. Bien que la qualification opérationnelle suive généralement la qualification d'installation, en fonction de la complexité de l'équipement, une qualification combinée (qualification d'installation/qualification opérationnelle) peut être effectuée.

La qualification opérationnelle comprend, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- les tests qui ont été développés à partir de la connaissance des processus, des systèmes et des équipements pour faire en sorte que le système fonctionne conformément à sa conception;
- les tests visant à confirmer les limites de fonctionnement inférieure et supérieure, y compris les conditions correspondant aux cas les plus défavorables.

IV.7. Qualification des performances

La qualification des performances consiste à vérifier, documents à l'appui, que les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible conformément aux spécifications approuvées et au processus de fabrication. Bien que cette étape ait généralement lieu après l'achèvement réussi de la qualification d'installation et de la qualification opérationnelle, dans certains cas, il peut être approprié de l'exécuter en même temps que la qualification opérationnelle ou la validation des processus.

La qualification des performances comprend des tests réalisés à l'aide de matériaux de production, de substituts qualifiés ou d'un produit simulé dont il a été démontré qu'il a un comportement équivalent dans des conditions normales de fonctionnement avec les tailles de lots les plus défavorables. Il convient de justifier la fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du processus.

Les tests portent sur la plage de fonctionnement du processus prévu, sauf si des données documentées issues des phases de développement confirmant les plages de fonctionnement sont disponibles.

Autres exigences

- IV.8. La qualité de la vapeur, de l'eau, de l'air et des autres gaz est confirmée après l'installation conformément à l'approche susmentionnée. La période et l'étendue de la qualification tiennent dûment compte des variations saisonnières (le cas échéant) et de l'utilisation prévue de l'utilité.
- IV.9. Une évaluation des risques est effectuée dans les cas où il peut y avoir un contact direct avec le produit [par exemple, les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC)] ou un contact indirect (par exemple au moyen d'échangeurs de chaleur) afin d'atténuer tout risque de défaillance.
- IV.10. La qualification de l'équipement utilisé pour le conditionnement primaire s'effectue aux plages de fonctionnement minimal et maximal définies pour les paramètres de procédé critiques tels que la température, la vitesse de la machine et la pression de barrage.

V. REQUALIFICATION

- V.1. Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes sont réévalués à intervalles appropriés afin de confirmer qu'ils restent adaptés aux opérations prévues.
- V.2. La nécessité d'une requalification (par exemple à la suite de changements apportés aux équipements/systèmes) est évaluée sur la base des principes de gestion du risque qualité.

VI. VALIDATION DE PROCÉDÉ

VI.1. **Exigences générales**

- VI.1.1. La validation de procédé consiste à confirmer, documents à l'appui, que le procédé, mis en œuvre dans le respect des paramètres établis, peut être efficace et reproductible pour produire un médicament vétérinaire en respectant les spécifications et les attributs de qualité requis et conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.
- VI.1.2. Lors de la validation de procédé, il est démontré que le procédé respecte systématiquement tous les attributs de qualité et tous les paramètres de procédé qui sont importants pour garantir la qualité requise du produit. La classification des paramètres de procédé et des attributs de qualité comme critiques ou non critiques est effectuée en tenant compte de la connaissance du produit et du processus ⁽¹⁾ et sur la base d'une évaluation des risques; elle est dûment documentée.
- VI.1.3. Il est démontré que les processus de fabrication sont en mesure de garantir la production régulière d'un produit présentant la qualité requise et conforme aux exigences fixées dans l'autorisation de mise sur le marché avant la mise sur le marché des médicaments vétérinaires. La validation rétrospective n'est pas acceptable.
- VI.1.4. La validation des nouveaux produits couvre tous les dosages commercialisés et les sites de fabrication prévus. La méthode des extrêmes peut être justifiée pour les nouveaux produits sur la base d'une connaissance approfondie du processus dès la phase de développement, associée à un programme approprié de supervision continue.
- VI.1.5. Pour la validation des produits qui sont transférés d'un site à un autre ou au sein d'un même site, le nombre de lots de validation peut être réduit en utilisant la méthode des extrêmes. Il convient de justifier scientifiquement le recours à cette méthode sur la base de la connaissance existante du produit. Les différents dosages, tailles de lots et tailles de conditionnement/types de récipients peuvent également utiliser une méthode des extrêmes, si cela se justifie.
- VI.1.6. Les lots utilisés pour la validation de procédé sont généralement de la même taille que les lots prévus à l'échelle commerciale; l'utilisation d'une autre taille de lot est dûment justifiée.

⁽¹⁾ Une connaissance adéquate du processus est particulièrement importante lorsque le concept d'intervalle de tolérance est utilisé, ainsi que pour la mise au point des modèles mathématiques.

VI.1.7. Les équipements, les installations, les utilités et les systèmes utilisés pour la validation de procédé sont qualifiés. En outre, les méthodes de test utilisées pour la validation de procédé sont validées pour l'usage auquel elles sont destinées.

VI.1.8. Les lots validés ne peuvent être mis sur le marché que si cela est prédéfini et s'ils sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication (y compris aux critères d'acceptation de la validation ou aux critères de vérification continue du processus) et aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

VI.2. Validation de procédé traditionnelle

VI.2.1. Dans le cadre de l'approche dite traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine afin de confirmer leur reproductibilité.

VI.2.2. Bien qu'il soit généralement admis qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation de procédé, le nombre de lots utilisés pour la validation de procédé est justifié sur la base d'une évaluation des risques qui tient compte de la complexité du procédé et de la variabilité des résultats obtenus, ainsi que d'autres facteurs pertinents.

Un nombre différent de lots peut être justifié en fonction du recours ou non à des méthodes de fabrication standard et de l'existence ou non de produits ou de processus similaires déjà fabriqués/utilisés sur le site. Un premier exercice de validation portant sur trois lots peut devoir être complété par d'autres données obtenues à partir de lots ultérieurs dans le cadre d'un exercice de vérification continue du processus.

VI.2.3. Il convient d'élaborer un protocole de validation de procédé qui définit les paramètres de procédé critiques (c'est-à-dire les paramètres de procédé dont la variabilité a une incidence sur les attributs de qualité critiques et qui doivent donc être surveillés ou contrôlés pour garantir la qualité souhaitée du produit), les attributs de qualité critiques (c'est-à-dire les caractéristiques physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques qui doivent être contrôlées pour garantir la qualité souhaitée du produit) et les critères d'acceptation associés fondés sur des données de développement ou sur la connaissance du procédé.

VI.2.4. Les protocoles de validation de procédé incluent, sans s'y limiter, les éléments suivants:

- a) une brève description du processus et une référence au dossier de lot concerné;
- b) les fonctions et les responsabilités;
- c) un résumé des attributs de qualité critiques devant faire l'objet d'investigations;
- d) un résumé des paramètres de procédé critiques et des limites qui y sont associées;
- e) un résumé des autres attributs et paramètres (non critiques) devant faire l'objet d'investigations ou à surveiller au cours de l'activité de validation, et les raisons de leur inclusion;
- f) une liste des équipements/installations à utiliser (y compris les équipements de mesurage/de surveillance/d'enregistrement) ainsi que le statut d'étalonnage;
- g) une liste des méthodes d'analyse et de validation des méthodes, le cas échéant;
- h) les contrôles en cours de fabrication proposés avec les critères d'acceptation et la ou les raisons pour lesquelles chaque contrôle en cours de fabrication est sélectionné;
- i) les tests supplémentaires à effectuer avec les critères d'acceptation;
- j) le plan d'échantillonnage et sa justification;
- k) les méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats;
- l) la procédure de libération et de certification des lots (le cas échéant).

VI.3. Vérification continue du processus

VI.3.1. La vérification continue du procédé peut être utilisée comme alternative à la validation de procédé traditionnelle pour les produits élaborés dans le cadre d'une approche qualité dès la conception, lorsqu'il a été scientifiquement établi, au cours de la phase de développement, que la stratégie de contrôle établie offre un degré élevé d'assurance de la qualité du produit.

VI.3.2. La méthode par laquelle le processus sera vérifié est définie. Une stratégie de contrôle fondée sur des données scientifiques est mise au point pour les attributs requis pour les matières entrantes, les attributs de qualité critiques et les paramètres de procédé critiques. La stratégie de contrôle fait l'objet d'une évaluation régulière. La technologie d'analyse des processus et le contrôle statistique multidimensionnel du processus peuvent être utilisés comme outils.

VI.3.3. Le nombre de lots nécessaires pour démontrer que le processus est en mesure de garantir la production régulière d'un produit de la qualité souhaitée et conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché est fixé au cas par cas en tenant compte des spécificités du produit et en appliquant les principes de gestion du risque qualité.

VI.4. **Approche hybride**

VI.4.1. Une approche hybride combinant l'approche traditionnelle et la vérification continue du processus peut être utilisée lorsque l'expérience de fabrication et les données historiques sur les lots ont permis d'acquérir une connaissance approfondie du produit et du processus.

VI.4.2. Cette approche peut également être utilisée pour les activités de validation effectuées après des changements ou pendant la vérification continue du processus, même si le produit a été initialement validé selon une approche traditionnelle.

VI.5. **Vérification continue du processus tout au long du cycle de vie**

VI.5.1. La vérification continue du processus consiste à confirmer, documents à l'appui, que le processus de fabrication est en mesure de garantir la production régulière d'un produit de la qualité requise et conforme aux exigences fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. La vérification continue du procédé est applicable quelle que soit la méthode de validation de procédé mise en œuvre (traditionnelle, continue ou hybride).

VI.5.2. L'étendue et la fréquence de la vérification continue du processus sont réexaminées périodiquement en fonction du niveau de connaissance et de performance du processus.

VI.5.3. La vérification continue du processus est effectuée dans le cadre d'un protocole approuvé ou de documents équivalents et un rapport est établi pour documenter les résultats obtenus. Des outils statistiques sont utilisés, le cas échéant, pour étayer les conclusions.

VI.5.4. La vérification continue du processus est utilisée tout au long du cycle de vie du produit pour étayer le statut validé du produit, en tenant compte des résultats de la revue qualité produit. Les changements progressifs au fil du temps sont également pris en considération et la nécessité d'éventuelles mesures supplémentaires, par exemple un régime d'échantillonnage renforcé, est évaluée.

VI.6. **Validation parallèle**

VI.6.1. Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice/risque élevé pour l'animal traité, il peut être acceptable de ne pas mener à bien un programme de validation avant le début de la production de routine et d'utiliser une validation parallèle. Toutefois, la décision de procéder à une validation parallèle doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé.

VI.6.2. Lorsqu'une méthode de validation parallèle a été adoptée, il y a suffisamment de données pour étayer la conclusion selon laquelle un lot donné de produit est homogène et satisfait aux critères d'acceptation définis. Les résultats et les conclusions sont officiellement documentés et mis à la disposition de la personne qualifiée avant la certification du lot.

VII. VALIDATION DES MÉTHODES DE TEST

- VII.1. Les méthodes d'analyse utilisées pour la fabrication ou le contrôle des médicaments vétérinaires (y compris celles qui étaient la validation et la qualification) sont validées. La validation démontre l'adéquation des méthodes d'analyse à l'usage prévu.
- VII.2. Les procédures d'analyse, qui sont soit décrites dans la pharmacopée européenne, la pharmacopée d'un État membre, soit liées à une monographie spécifique à un produit, et réalisées conformément à la monographie, sont généralement considérées comme validées. Dans de tels cas, il convient de vérifier que le test validé est adapté à l'usage prévu.
- VII.3. Lorsque des tests microbiens sont effectués sur le produit, la méthode est validée pour confirmer que le produit n'a pas d'incidence sur la récupération des micro-organismes.
- VII.4. Lorsque des tests microbiens sont effectués sur des surfaces dans des salles blanches, la méthode de test est validée pour confirmer que l'utilisation d'agents désinfectants n'a pas d'incidence sur la récupération des micro-organismes.

VIII. VALIDATION DU NETTOYAGE

- VIII.1. La validation du nettoyage consiste à confirmer, documents à l'appui, qu'une procédure de nettoyage donnée élimine de manière reproductible les contaminants, les résidus du produit précédent et les agents de nettoyage en dessous d'un seuil prédéfini. La validation du nettoyage est nécessaire pour confirmer l'efficacité des procédures de nettoyage pour tous les équipements en contact avec le produit.
- VIII.2. Des agents de simulation (c'est-à-dire des matières qui ressemblent étroitement aux caractéristiques spécifiques du produit concerné) peuvent être utilisés à condition que cela soit scientifiquement justifié.
- VIII.3. La validation du nettoyage pour des équipements similaires peut être regroupée à condition que cela soit dûment justifié.
- VIII.4. Si un contrôle visuel de la propreté fait partie des critères d'acceptation pour la validation du nettoyage, ce seul critère n'est généralement pas suffisant. En outre, le nettoyage répété et les recontrôles jusqu'à l'obtention de résultats acceptables en matière de résidus ne sont pas considérés comme une approche acceptable.
- VIII.5. Il est admis que la validation du nettoyage peut prendre un certain temps et que, dans de tels cas, une vérification ⁽²⁾ après chaque lot est requise jusqu'à ce que la validation soit terminée. Lorsque cette approche est mise en œuvre, il y a suffisamment de données provenant de la vérification pour étayer la conclusion selon laquelle l'équipement est propre et disponible pour une autre utilisation.
- VIII.6. La validation tient compte du niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. Lorsqu'un processus automatique est utilisé, la plage de fonctionnement normale spécifiée des utilités et des équipements est validée.
- VIII.7. Une évaluation est effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influent sur l'efficacité et les performances de la procédure de nettoyage (par exemple, les opérateurs, le niveau de détail des procédures telles que les temps de rinçage, etc.). Si des facteurs variables existent, les situations du cas le plus défavorable servent de base aux études de validation du nettoyage.

⁽²⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «vérification du nettoyage» la collecte de données dans le cadre de l'analyse chimique après chaque lot/campagne visant à démontrer que les résidus du produit précédent ou des agents de nettoyage précédents ont été ramenés en dessous de la limite maximale fixée scientifiquement.

- VIII.8. Les limites de transfert des résidus de produit sont fondées sur une évaluation toxicologique ^(*). La justification des limites sélectionnées est documentée dans une évaluation des risques comprenant toutes les références justificatives. Des limites sont également fixées pour l'élimination des agents de nettoyage utilisés. Les critères d'acceptation tiennent compte de l'effet cumulatif potentiel de plusieurs équipements utilisés. Les adaptations suivantes sont toutefois possibles:
- a) les macromolécules thérapeutiques et les peptides sont connus pour se dégrader et dénaturer lorsqu'ils sont exposés à des pH extrêmes et/ou à la chaleur, et peuvent devenir pharmacologiquement inactifs. Une évaluation toxicologique peut donc ne pas être applicable dans ces circonstances;
 - b) s'il n'est pas possible de tester des résidus de produits spécifiques, d'autres paramètres représentatifs peuvent être sélectionnés, par exemple le carbone organique total (COT) et la conductivité.
- VIII.9. Le risque de contamination microbienne et par endotoxines est pris en considération lors de l'élaboration des protocoles de validation du nettoyage.
- VIII.10. Il convient de tenir compte de l'influence du délai entre la fabrication et le nettoyage, ainsi que du délai entre le nettoyage et l'utilisation, afin de définir les délais de conservation en état sale et propre pour le procédé de nettoyage.
- VIII.11. En cas de fabrication en campagne, l'incidence sur la facilité de nettoyage à la fin de la campagne est prise en considération et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou en nombre de lots) sert de base aux exercices de validation du nettoyage.
- VIII.12. Lorsqu'une approche du cas le plus défavorable est utilisée comme modèle de validation du nettoyage, une justification scientifique est fournie pour la sélection du produit le plus défavorable et l'incidence des nouveaux produits est évaluée. Les critères permettant de déterminer le cas le plus défavorable peuvent comprendre la solubilité, la propreté, la toxicité et l'activité.
- VIII.13. Les protocoles de validation du nettoyage précisent ou mentionnent les points à échantillonner, justifient la sélection de ces points d'échantillonnage et définissent les critères d'acceptation.
- VIII.14. L'échantillonnage peut être effectué par écouvillage, rinçage ou par d'autres moyens en fonction de l'équipement de production. Les matériels et la méthode d'échantillonnage utilisés ne doivent pas influencer le résultat. Il est démontré que la récupération est possible à partir de toutes les matières en contact avec le produit, prélevées dans l'équipement à l'aide des méthodes d'échantillonnage utilisées.
- VIII.15. La procédure de nettoyage est effectuée un nombre suffisant de fois sur la base d'une évaluation des risques et remplit les critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée.
- VIII.16. Lorsqu'un procédé de nettoyage est inefficace ou n'est pas approprié pour certains équipements, du matériel spécialisé ou d'autres mesures appropriées sont mis en œuvre.
- VIII.17. Lorsque le nettoyage manuel des équipements est effectué, l'efficacité du processus manuel est confirmée à une fréquence justifiée.
-

^(*) Voir la ligne directrice de l'EMA sur la fixation de limites d'exposition fondées sur la santé pour l'identification des risques dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes.

ANNEXE VI

MODÈLE POUR LE DOSSIER D'ÉTABLISSEMENT

Note 1: Le dossier d'établissement porte sur les activités pharmaceutiques réalisées sur un site spécifique. Si une partie seulement d'un processus de fabrication est effectuée sur un site, le dossier d'établissement ne doit concerner que ces opérations (par exemple, analyse, conditionnement).

Note 2: Le dossier d'établissement contient les informations nécessaires mais, dans la mesure du possible, ne dépasse pas 25 à 30 pages, plus les appendices. Le document doit être lisible lorsqu'il est imprimé sur des feuilles A4.

Note 3: Le dossier d'établissement est tenu à jour et représentatif des activités en cours. Le dossier d'établissement comporte un numéro d'édition, la date à laquelle il prend effet et la date à laquelle il doit être réexaminé. Chaque appendice peut avoir une date d'entrée en vigueur individuelle et être soumis à une date de réexamen spécifique.

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LE FABRICANT

1.1. Coordonnées du fabricant

- Nom et adresse officielle du fabricant.
- Nom et adresse du site, des bâtiments et des unités de production situés sur le site.
- Coordonnées du fabricant, y compris le numéro de téléphone du personnel à contacter en cas de défauts ou de rappels du produit (ce numéro doit toujours être opérationnel, y compris en dehors des heures de bureau).
- Numéro d'identification du site, à l'aide d'un système de géolocalisation tel que Galileo ou GPS. En outre, le service de gestion de l'organisation (OMS) ⁽¹⁾ est obligatoire pour les soumissions dans l'EEE.

1.2. Activités de fabrication pharmaceutique autorisées sur le site

- Une copie d'une autorisation de fabrication en cours de validité délivrée par l'autorité compétente concernée est fournie à l'appendice 1. Une référence à la base de données EudraGMDP peut également être fournie (le cas échéant). Dans les cas où l'autorité compétente concernée n'a pas délivré d'autorisation de fabrication, cela doit être expliqué.
- Une brève description de la fabrication, du contrôle, du stockage, de l'importation, de l'exportation, du transport ou d'autres activités autorisées par l'autorité ou les autorités compétentes concernées, y compris les autorités étrangères, avec référence, respectivement, aux formes/activités pharmaceutiques autorisées, lorsqu'elles ne sont pas couvertes par l'autorisation de fabrication.
- Une liste indiquant le type de produits actuellement fabriqués sur le site est jointe à l'appendice 2, lorsqu'il n'est pas couvert par l'appendice 1 ou par une entrée de la base de données EudraGMDP.
- Une liste des inspections du site au titre des BPF au cours des cinq dernières années, y compris les dates et le nom/pays de l'autorité compétente ayant effectué l'inspection.
- Une copie du certificat BPF en vigueur ou, à défaut, une référence à la base de données EudraGMDP est jointe à l'appendice 3.

1.3. Autres activités de fabrication exercées sur le site

- Description des activités non pharmaceutiques sur le site, le cas échéant.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ DU FABRICANT

2.1. Le système de gestion de la qualité du fabricant

- Une brève description des systèmes de gestion de la qualité gérés par l'entreprise et une référence aux normes utilisées.
- Les responsabilités liées à la maintenance du système qualité, y compris pour l'encadrement supérieur.
- Des informations sur les activités pour lesquelles le site est accrédité et certifié, y compris les dates et le contenu des accréditations et les noms des organismes d'accréditation.

2.2. Procédure de libération des produits finis

- Une description détaillée des exigences en matière de qualification (formation et expérience professionnelle) de la ou des personnes autorisées/qualifiées responsables de la certification des lots et des procédures de libération.
- Une description générale de la procédure de certification et de libération des lots.
- Une brève description du processus de libération des lots, y compris les tâches spécifiques de la personne autorisée/qualifiée et les dispositions visant à garantir le respect de l'autorisation de mise sur le marché (le cas échéant).
- Les dispositions prises entre les personnes autorisées/qualifiées lorsque plusieurs personnes autorisées/qualifiées sont concernées.
- Une mention indiquant si la stratégie de contrôle utilise la technologie d'analyse des processus (PAT), la libération en temps réel ou la libération paramétrique.

2.3. Gestion des fournisseurs et des contractants

- Un bref résumé de la chaîne d'approvisionnement et du programme d'audit externe.
- Une brève description du système de qualification des contractants, des fabricants de principes pharmaceutiques actifs et d'autres fournisseurs de matières critiques.
- Les mesures visant à garantir que les produits fabriqués sont conformes aux lignes directrices concernant les EST (encéphalopathie spongiforme transmissible), le cas échéant.
- Les mesures visant à remédier aux cas où des produits contrefaits/falsifiés, des produits vrac (c'est-à-dire des comprimés non conditionnés), des principes pharmaceutiques actifs ou des excipients sont suspectés ou détectés.
- Le recours à une assistance externe scientifique, analytique ou technique en rapport avec les activités de fabrication ou de contrôle.
- La liste des fabricants et laboratoires sous contrat, y compris les adresses et les coordonnées pertinentes, et les diagrammes des chaînes d'approvisionnement pour les activités de fabrication externalisées et de contrôle de la qualité (par exemple, stérilisation des articles de conditionnement primaire pour les processus aseptiques, tests des matières premières de départ, etc.) est jointe à l'appendice 4.
- Un bref aperçu de la répartition des responsabilités entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en ce qui concerne le respect de l'autorisation de mise sur le marché (lorsqu'il ne figure pas au point 2.2).

2.4. Gestion du risque qualité

- Une brève description des méthodes de gestion du risque qualité utilisées par le fabricant.
- Le champ d'application et l'objectif de la gestion du risque qualité, y compris une brève description des activités exercées au niveau de l'entreprise et de celles exercées localement. L'éventuelle utilisation du système de gestion du risque qualité pour éviter les ruptures d'approvisionnement liées à des problèmes de fabrication est mentionnée.

2.5. **Revues qualité produit**

- Une brève description des méthodologies utilisées.

3. **PERSONNEL**

- Un organigramme indiquant les relations entre les postes/titres des personnes chargées de la gestion de la qualité, de la production et du contrôle de la qualité figure à l'appendice 5, y compris l'encadrement supérieur et la ou les personnes qualifiées.
- Le nombre d'employés participant respectivement à la gestion de la qualité, à la production, au contrôle de la qualité et au stockage.

4. **LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS**

4.1. **Locaux**

- Une brève description de l'installation, y compris la taille du site et la liste des bâtiments. Si la production destinée à différents pays est réalisée dans différents bâtiments du site, les bâtiments sont répertoriés en indiquant les marchés de destination (si ceux-ci ne sont pas indiqués au point 1.1).
- Un plan simple ou une description des zones de fabrication avec indication de l'échelle (des plans architecturaux ou techniques ne sont pas requis).
- Des plans et des diagrammes des zones de production sont joints à l'appendice 6, indiquant la classification des locaux et les différentiels de pression entre les zones adjacentes et indiquant les activités de production (c'est-à-dire la composition, la répartition, le stockage, le conditionnement, etc.) dans les locaux.
- Des plans des entrepôts et des zones de stockage sont également joints à l'appendice 6, avec mention des zones spéciales pour le stockage et la manipulation des matières hautement toxiques, dangereuses et sensibilisantes, le cas échéant.
- Une brève description des conditions de stockage spécifiques, le cas échéant, sauf si elles sont déjà indiquées sur les plans.

4.1.1. Une brève description des systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (HVAC):

- les principes de définition de l'alimentation en air, de la température, de l'humidité, des différentiels de pression et des taux de renouvellement d'air, la politique de recirculation de l'air (%).

4.1.2. Une brève description des systèmes d'eau:

- références qualitatives de l'eau produite.
- Les schémas des systèmes sont joints à l'appendice 7.

4.1.3. Une brève description des autres utilités pertinentes, telles que la vapeur, l'air comprimé, l'azote, etc.

4.2. **Équipements**

4.2.1. La liste des principaux équipements des laboratoires de production et de contrôle, avec mention des équipements critiques, est jointe à l'appendice 8.

4.2.2. Nettoyage et désinfection:

- une brève description des méthodes de nettoyage et de désinfection des surfaces en contact avec les produits (nettoyage manuel, nettoyage automatique en place, etc.).

4.2.3. Systèmes informatiques critiques pour les BPF:

- description des systèmes informatiques critiques pour les BPF (à l'exclusion des contrôleurs logiques programmables spécifiques aux équipements).

5. DOCUMENTATION

- Une brève description du système de documentation (c'est-à-dire électronique, manuel).
- Le cas échéant, une liste du type de documents/enregistrements stockés ou archivés hors site (y compris les données de pharmacovigilance, le cas échéant) est fournie, ainsi que le nom et l'adresse du site de stockage et une estimation du temps nécessaire pour extraire les documents des archives hors site.

6. PRODUCTION

6.1. Type de produits ^(?)

- Le type de produits fabriqués, y compris une liste des formes pharmaceutiques.
- Les substances toxiques ou dangereuses manipulées (par exemple, ayant une activité pharmacologique élevée et/ou des propriétés sensibilisantes).
- Les types de produits fabriqués dans une installation spéciale ou sur la base d'une campagne, le cas échéant.
- La technologie d'analyse des processus (PAT) utilisée, le cas échéant: mention générale de la technologie pertinente et des systèmes informatisés correspondants.

6.2. Validation de procédé

- Une brève description de la politique générale de validation de processus.
- Une brève description de la politique de retraitement standard ou spécifique.

6.3. Gestion et entreposage des matériaux et articles

- Une brève description des modalités de manipulation des matériaux utilisés dans la production, y compris les articles de conditionnement, les produits vrac et les produits finis. L'échantillonnage, la mise en quarantaine, la libération et le stockage sont également pris en considération.
- Une brève description des modalités de manipulation des matériaux, articles et produits refusés.

7. CONTRÔLE DE QUALITÉ

- Une brève description des activités de contrôle de la qualité menées sur le site en ce qui concerne les tests physiques, chimiques, microbiologiques et biologiques.

8. TRANSPORT, RÉCLAMATIONS, DÉFAUTS DU PRODUIT ET RAPPELS

8.1. Modalités de transport (selon le rôle du fabricant)

- Les types (titulaires d'une licence de gros, titulaires d'une licence de fabrication, etc.) et les lieux d'implantation (UE/EEE, États-Unis, etc.) des entreprises vers lesquelles les produits sont expédiés depuis le site.
- Une description du système utilisé pour vérifier que chaque client/destinataire est légalement autorisé à recevoir les produits du fabricant.
- Une brève description du système permettant de garantir des conditions environnementales appropriées pendant le transport, par exemple surveillance/contrôle de la température.
- Les modalités de distribution des produits et les méthodes permettant de maintenir la traçabilité des produits.
- Les mesures prises pour éviter que les produits des fabricants ne se retrouvent dans la chaîne d'approvisionnement illégale.

^(?) Une référence croisée aux informations fournies à l'appendice 1 ou 2 est acceptable.

8.2. **Réclamations, défauts du produit et rappels**

- Une brève description du système de traitement des réclamations, des défauts du produit et des rappels.

9. **AUTO-INSPECTIONS**

- Une brève description du système d'auto-inspection en mettant l'accent sur les critères utilisés pour la sélection des domaines à couvrir lors des inspections planifiées, les modalités pratiques et les activités de suivi.

Appendices

- Appendice 1: Copie de l'autorisation de fabrication en cours de validité.
 - Appendice 2: Liste des formes pharmaceutiques fabriquées, y compris les DCI ou la dénomination commune (le cas échéant) des principes actifs utilisés.
 - Appendice 3: Copie d'un certificat BPF en cours de validité.
 - Appendice 4: Liste des fabricants et laboratoires sous contrat, y compris leurs adresses et coordonnées, et diagramme des chaînes d'approvisionnement pour ces activités externalisées.
 - Appendice 5: Organigrammes.
 - Appendice 6: Plans des zones de production, y compris les flux de matières et de personnel et les diagrammes généraux des processus de fabrication de chaque type de produit (forme pharmaceutique), ainsi que les zones d'entreposage et de stockage.
 - Appendice 7: Plans schématiques des systèmes d'eau.
 - Appendice 8: Liste des principaux équipements de production et de laboratoire.
-

ANNEXE VII

UTILISATION DES RAYONNEMENTS IONISANTS DANS LA FABRICATION DES MÉDICAMENTS
VÉTÉRINAIRES

I. GÉNÉRALITÉS

Les exigences énoncées dans la présente annexe s'appliquent à l'utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments vétérinaires. Les exigences spécifiques énoncées dans la présente annexe s'appliquant uniquement au processus d'irradiation ionisante, les autres aspects du processus de fabrication sont conformes aux exigences énoncées dans le présent règlement, le cas échéant.

La dose de rayonnement requise à appliquer, y compris les limites pertinentes, est indiquée dans l'autorisation de mise sur le marché.

II. LOCAUX

Les locaux sont conçus et utilisés de manière à séparer les récipients irradiés des récipients non irradiés afin d'éviter leur contamination croisée. Lorsque les matières sont manipulées dans des récipients d'irradiation fermés, il peut ne pas être nécessaire de séparer les matières destinées à la fabrication de médicaments des autres types de matières, à condition qu'il n'y ait aucun risque que les premières soient contaminées par les secondes. Toute possibilité de contamination des produits par le radionucléide à partir de la source est exclue.

III. ÉQUIPEMENTS

III.1. Dosimètres

III.1.1. Les dosimètres utilisés sont étalonnés conformément aux normes applicables. La durée de validité de l'étalonnage est documentée par écrit et dûment justifiée et doit être respectée.

III.1.2. Le même instrument est normalement utilisé pour établir la courbe d'étalonnage des dosimètres et pour mesurer la variation de leur absorbance après irradiation. Si un autre instrument est utilisé, l'absorbance absolue de chaque instrument est établie.

III.1.3. En fonction du type de dosimètre utilisé, il convient de tenir dûment compte des causes possibles d'inexactitude, notamment une évolution du taux d'humidité, un changement de température, le temps écoulé entre l'irradiation et la mesure ou le débit de dose.

III.1.4. La longueur d'onde de l'instrument utilisé pour mesurer la variation d'absorbance des dosimètres et celle de l'instrument utilisé pour mesurer leur épaisseur fait l'objet de contrôles réguliers d'étalonnage à des intervalles fixés en fonction de leur stabilité, de leur destination et de leur utilisation.

III.2. Irradiateurs

III.2.1. Qualification

III.2.1.1. Il est démontré, au moyen d'une documentation appropriée, que les irradiateurs sont capables de fonctionner de façon constante dans des limites prédéterminées lorsqu'ils sont utilisés conformément aux spécifications du processus. Dans ce contexte, les limites prédéterminées sont les doses maximale et minimale destinées à être absorbées par le récipient d'irradiation. Il ne doit pas être possible que des variations surviennent dans le fonctionnement de l'irradiateur, qui entraînent l'application d'une dose au récipient dépassant ces limites à l'insu de l'opérateur.

III.2.1.2. En cas de changement concernant le processus ou l'irradiateur susceptible de modifier la répartition des doses dans le récipient d'irradiation (par exemple, changement des crayons de source), il convient de réévaluer si l'irradiateur continue de fonctionner de façon constante dans les limites prédéterminées. L'étendue de l'évaluation nécessaire dépend de l'ampleur du changement qui a eu lieu au niveau de l'irradiateur ou de la charge.

III.2.2. *Irradiateurs par rayons gamma*

III.2.2.1. Conception

L'irradiateur est conçu en tenant compte du fait que la dose absorbée reçue par une partie donnée d'un récipient d'irradiation, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, peut être influencée par les facteurs suivants:

- l'activité et la géométrie de la source;
- la distance entre la source et le récipient;
- la durée de l'irradiation contrôlée grâce au réglage de la minuterie ou à la vitesse du convoyeur;
- la composition et la densité de la matière, y compris d'autres produits, situés entre la source et la partie donnée du récipient;
- la trajectoire des récipients à travers un irradiateur en continu ou le profil de charge dans un irradiateur par lots;
- le nombre de cycles d'exposition.

III.2.2.2. Cartographie des doses

Les résultats de la procédure de cartographie des doses indiquent les doses absorbées minimale et maximale dans le produit et sur la surface du récipient pour un ensemble donné de paramètres de l'irradiateur, la densité du produit et le profil de charge.

Pour la procédure de cartographie des doses, les éléments suivants s'appliquent:

- a) l'irradiateur est rempli de récipients d'irradiation contenant des produits factices ou un produit représentatif à densité uniforme. Des dosimètres sont placés dans un minimum de trois récipients d'irradiation chargés qui passent à travers l'irradiateur, entourés de récipients similaires ou de produits factices. Si le produit n'est pas conditionné uniformément, les dosimètres sont placés dans un plus grand nombre de récipients;
- b) l'emplacement des dosimètres dépend de la taille du récipient d'irradiation. Par exemple, pour les récipients aux dimensions allant jusqu'à $1 \times 1 \times 0,5$ m, une grille tridimensionnelle de 20 cm sur l'ensemble du récipient, y compris les surfaces extérieures, pourrait convenir. Si les positions escomptées des doses minimale et maximale sont connues grâce à la détermination antérieure des performances de l'irradiateur, certains dosimètres pourraient être retirés des régions exposées à une dose moyenne et remplacés pour former une grille de 10 cm dans les régions exposées à une dose extrême;
- c) idéalement, des dosimètres de référence sont utilisés en raison de leur plus grande précision. Les dosimètres de routine sont autorisés, mais il est recommandé de placer des dosimètres de référence à proximité, aux positions escomptées des doses minimale et maximale et à la position de surveillance de routine dans chacun des récipients d'irradiation des répliquats. Les valeurs de dose observées présenteront une incertitude aléatoire associée qui peut être estimée d'après les variations des mesures des répliquats;
- d) la dose minimale observée, mesurée par les dosimètres de routine, nécessaire pour garantir que tous les récipients d'irradiation reçoivent la dose minimale requise est fixée en tenant compte de la variabilité aléatoire des dosimètres de routine utilisés.
- e) Les paramètres de l'irradiateur sont maintenus en permanence, surveillés et enregistrés au cours de la cartographie des doses. Les enregistrements, ainsi que les résultats de la dosimétrie et tous les autres enregistrements produits, sont conservés.

III.2.3. *Irradiateurs par faisceau électronique*

III.2.3.1. Conception

L'irradiateur est conçu en tenant compte du fait que la dose absorbée reçue par une portion donnée d'un produit irradié, quelle que soit sa position spécifique dans l'irradiateur, peut être influencée par les facteurs suivants:

- les caractéristiques du faisceau, à savoir: l'énergie des électrons, le courant moyen de faisceau, la largeur de balayage et l'uniformité de balayage;
- la vitesse du convoyeur;

- la composition et la densité du produit;
- la composition, la densité et l'épaisseur du matériau entre la fenêtre de sortie et la portion donnée du produit;
- la distance entre la fenêtre de sortie et le récipient.

III.2.3.2. Cartographie des doses

Les résultats de la procédure de cartographie des doses indiquent les doses absorbées minimale et maximale dans le produit et sur la surface du récipient pour un ensemble donné de paramètres de l'irradiateur, la densité du produit et le profil de charge.

Pour la procédure de cartographie des doses, les dosimètres sont placés entre des couches de feuilles absorbantes homogènes constituant un produit factice, ou entre des couches de produits représentatifs de densité uniforme, de telle sorte qu'au moins dix mesures puissent être effectuées à des points de portée maximale des électrons. Les exigences énoncées aux points b) à d) de la section III.2.2.2. s'appliquent également.

IV. DOCUMENTATION

- IV.1. Le nombre de récipients reçus, irradiés et expédiés est vérifié et comparé avec la documentation correspondante. Tout écart est signalé et résolu.
- IV.2. L'opérateur de l'irradiateur certifie par écrit la gamme de doses reçues par chaque récipient irradié au sein d'un lot ou d'une livraison.
- IV.3. Les enregistrements relatifs aux processus et au contrôle pour chaque lot d'irradiation sont vérifiés et signés par une personne responsable désignée et sont conservés.
- IV.4. La documentation relative à la validation/qualification de l'irradiateur est conservée pendant un an après la date de péremption ou au moins cinq ans après la libération du dernier produit transformé par l'irradiateur, la durée la plus longue étant retenue.

V. TRAITEMENT

V.1. Généralités

- V.1.1. Les récipients d'irradiation sont conditionnés conformément au(x) profil(s) de charge établi(s) lors de la validation.
- V.1.2. Au cours du processus, la dose de rayonnement dans les récipients d'irradiation est surveillée à l'aide de procédures de dosimétrie validées. Le rapport entre cette dose et la dose absorbée par le produit à l'intérieur du récipient doit avoir été établi au cours de la validation du processus et dans le cadre de la qualification de l'irradiateur.
- V.1.3. Des indicateurs de rayonnement sont utilisés pour faciliter la distinction entre les récipients irradiés et les récipients non irradiés. Toutefois, ils ne doivent pas être utilisés comme seul moyen de différenciation ni être considérés comme une indication d'un traitement satisfaisant.
- V.1.4. Le traitement des charges mixtes de récipients à l'intérieur de la cellule d'irradiation n'est effectué que s'il est prouvé que la dose de rayonnement reçue par les récipients individuels reste dans les limites spécifiées.

V.1.5. Lorsque la dose de rayonnement requise est – de par sa conception – atteinte au cours de plusieurs expositions ou passages, ce point est précisé dans le contrat, y compris les informations pertinentes concernant la période prédéterminée. Les interruptions imprévues pendant l'irradiation qui prolongent le processus d'irradiation au-delà des spécifications énoncées dans le contrat sont notifiées au donneur d'ordre, qui porte cette information à la connaissance de la personne qualifiée.

V.1.6. Les produits non irradiés sont séparés des produits irradiés en permanence. Parmi les méthodes permettant d'atteindre cet objectif figurent l'utilisation d'indicateurs de rayonnement et la conception appropriée des locaux.

V.2. **Irradiateurs par rayons gamma**

V.2.1. Pour les modes de traitement continu ⁽¹⁾, les dispositions suivantes s'appliquent:

- a) les dosimètres sont placés de manière à ce qu'au moins deux d'entre eux soient exposés en permanence à l'irradiation;
- b) il doit y avoir une indication positive de la position correcte de la source et un dispositif de verrouillage entre la position de la source et le mouvement du convoyeur. La vitesse du convoyeur est surveillée en permanence et enregistrée.

V.2.2. Pour les modes de traitement par lot ⁽²⁾, les dispositions suivantes s'appliquent:

- a) au moins deux dosimètres sont exposés à des positions liées à la position de dose minimale;
- b) les déplacements de la source et les temps d'exposition pour chaque lot sont surveillés et enregistrés.

V.2.3. Pour une dose souhaitée donnée, le réglage de la minuterie ou la vitesse du convoyeur sont adaptés en fonction d'une désintégration de la source et d'ajouts de la source. La durée de validité du réglage ou de la vitesse est enregistrée et respectée.

V.3. **Irradiateurs par faisceau électronique**

V.3.1. Un dosimètre est placé sur chaque récipient.

V.3.2. Le courant moyen de faisceau, l'énergie des électrons, la largeur de balayage et de la vitesse du convoyeur sont enregistrés en permanence. Ces variables, autres que la vitesse du convoyeur, sont contrôlées dans les limites prédéfinies établies conformément à la section III.2.1.

VI. **VALIDATION DE PROCÉDÉ**

VI.1. Lors de la validation de procédé, il est démontré que l'administration de la dose absorbée prévue au produit permettra d'obtenir les résultats escomptés.

VI.2. La validation comprend une cartographie des doses afin d'établir la répartition de la dose absorbée dans le récipient d'irradiation lorsqu'il est conditionné avec le produit dans une configuration définie.

VI.3. La spécification relative au processus d'irradiation comporte au moins les éléments suivants:

- a) des informations sur le conditionnement du produit;
- b) le ou les profils de charge du produit à l'intérieur du récipient d'irradiation. Lorsqu'un mélange de produits est autorisé dans le récipient d'irradiation, il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'il n'y ait pas de sous-dosage des produits denses ou d'occultation d'autres produits par des produits denses. Lorsqu'il y a différents produits dans le récipient, leur disposition est précisée et validée;

⁽¹⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «mode de traitement continu» un type de processus d'irradiation par lequel un système automatique achemine les produits dans la cellule d'irradiation, les fait passer devant la source de rayonnement exposée selon une trajectoire définie et à une vitesse appropriée, puis les fait sortir de la cellule.

⁽²⁾ Aux fins de la présente annexe, on entend par «mode de traitement par lot» un type de processus d'irradiation par lequel le produit est disposé à des emplacements fixes autour de la source de rayonnement et ne peut pas être chargé ou déchargé lorsque la source de rayonnement est exposée.

- c) le profil de charge des récipients d'irradiation autour de la source (mode de traitement par lot) ou le trajet à travers la cellule (mode de traitement continu);
- d) les limites maximale et minimale de dose absorbée par le produit, ainsi que la dosimétrie de routine associée;
- e) les limites maximale et minimale de dose absorbée dans le récipient d'irradiation et la dosimétrie de routine associée pour surveiller cette dose absorbée;
- f) d'autres paramètres de procédé, notamment le débit de dose, la durée maximale d'exposition, le nombre d'expositions, etc.

Lorsque l'irradiation est externalisée à un tiers, les points d) et e) font partie du contrat.

VII. SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE

La surveillance microbiologique relève de la responsabilité du fabricant du médicament vétérinaire. La surveillance de l'environnement et la surveillance de la biocharge avant l'irradiation peuvent être requises comme indiqué dans l'autorisation de mise sur le marché.

VIII. SOUS-TRAITANCE

VIII.1. Lorsque le traitement par irradiation est sous-traité, le sous-traitant est titulaire d'une autorisation de fabrication appropriée.

VIII.2. Le fabricant du médicament vétérinaire est responsable de la qualité du produit, y compris de la réalisation de l'objectif d'irradiation. Le sous-traitant chargé du processus d'irradiation veille à ce que la dose de rayonnement requise par le fabricant soit administrée au récipient d'irradiation (c'est-à-dire au récipient le plus à l'extérieur dans lequel les produits sont irradiés).

ANNEXE VIII

I. Modèle pour la confirmation de la fabrication partielle

[EN-TÊTE DU FABRICANT QUI A RÉALISÉ L'ACTIVITÉ DE FABRICATION]

1. Nom du produit et description de l'étape de fabrication (par exemple, comprimés de paracétamol, conditionnement primaire dans des conditionnements transparents).
2. Numéro du lot.
3. Nom et adresse du site effectuant la fabrication partielle.
4. Référence à l'accord écrit détaillant les responsabilités entre les deux parties (conformément à l'article 43).
5. Déclaration de confirmation:

Je confirme par la présente que les étapes de fabrication mentionnées dans l'accord écrit visé à la section 4 ont été réalisées dans le plein respect des exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication applicables dans l'UE et des conditions décrites dans l'accord, telles qu'elles sont prévues par le [donneur d'ordre/fabricant certifiant et libérant le lot].
6. Nom de la personne qualifiée confirmant la fabrication partielle.
7. Signature de la personne qualifiée confirmant la fabrication partielle.
8. Date de signature.

II. Modèle de certificat de libération de lots

[EN-TÊTE DU FABRICANT CERTIFIANT ET LIBÉRANT LE LOT]

1. Nom, dosage/activité, forme posologique et taille du conditionnement (identique au texte figurant sur le conditionnement du produit fini).
 2. Numéro de lot du produit fini.
 3. Nom du ou des pays de destination du lot, au moins lorsqu'ils se situent dans l'UE.
 4. Déclaration de certification:

Je certifie par la présente que toutes les étapes de la fabrication de ce lot de produit fini ont été réalisées dans le plein respect des exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication applicables dans l'UE et des exigences de l'autorisation de mise sur le marché [à ajouter uniquement en cas d'exportation du lot: du ou des pays de destination].
 5. Nom de la personne qualifiée certifiant le lot.
 6. Signature de la personne qualifiée certifiant le lot.
 7. Date de signature.
-

ANNEXE IX

TEST DE LIBÉRATION EN TEMPS RÉEL ET LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE

I. LIBÉRATION PAR ANALYSE EN TEMPS RÉEL

- I.1. Dans le cadre d'une méthode de libération par analyse en temps réel, une combinaison de la surveillance et des contrôles en cours de fabrication peut remplacer les analyses sur le produit fini dans le cadre de la libération du lot. Cette méthode ne peut être mise en œuvre que si elle est autorisée dans l'autorisation de mise sur le marché.
- I.2. Lors de la conception de la stratégie de libération par analyse en temps réel, les critères minimaux suivants sont pris en considération:
- la mesure en temps réel et le contrôle en cours de fabrication proposés des propriétés des matières et des paramètres de procédé permettent de prédire avec précision les propriétés du produit fini correspondant;
 - la combinaison appropriée des propriétés des matières, évaluées comme pertinentes, et des contrôles de processus visant à remplacer les analyses sur le produit fini est scientifiquement démontrée;
 - les mesures combinées du procédé (paramètres de procédé et propriétés des matières) et toute autre donnée de test générée au cours du processus de fabrication fournissent une base solide pour la décision de libération du lot.
- I.3. Une stratégie de libération par analyse en temps réel est intégrée et contrôlée dans le cadre du système qualité pharmaceutique, notamment en ce qui concerne:
- a) le personnel: la mise en œuvre de la libération par analyse en temps réel nécessite la contribution d'une équipe transversale/pluridisciplinaire possédant une expérience pertinente sur des sujets tels que l'ingénierie, l'analyse, la modélisation chimique ou les statistiques;
 - b) la stratégie de contrôle: lors de la mise en œuvre de la libération par analyse en temps réel, il est primordial de garantir la solidité des contrôles effectués au cours du processus de fabrication et leur aptitude à garantir la qualité du produit et la régularité de la production. La stratégie de contrôle est adaptée tout au long du cycle de vie à la lumière des connaissances acquises et conformément aux principes de gestion du risque qualité;
 - c) la gestion des changements: les exigences énoncées à l'article 26, paragraphe 3, sont particulièrement pertinentes lors de la mise en œuvre des tests de libération en temps réel;
 - d) la politique de validation et de qualification: la qualification et la validation des méthodes d'analyse in situ ⁽¹⁾ et en ligne ⁽²⁾ sont particulièrement importantes lorsque des tests de libération en temps réel sont mis en œuvre, en particulier lorsque des méthodes d'analyse avancées sont utilisées. Une attention particulière est accordée à l'endroit où la sonde de prélèvement est placée dans l'équipement de fabrication;
 - e) toute déviation ou toute défaillance de processus fait l'objet d'une enquête approfondie et toute tendance défavorable indiquant un changement dans l'état de maîtrise du processus, des équipements ou des installations fait l'objet d'un suivi approprié;
 - f) l'apprentissage continu par la collecte et l'analyse de données tout au long du cycle de vie d'un produit est important. Les fabricants évaluent scientifiquement les données (y compris l'évolution des données) afin d'évaluer les possibilités d'améliorer la qualité et/ou la régularité. Pour la mise en œuvre des changements, l'article 26, paragraphe 3, s'applique.

⁽¹⁾ L'équipement de test est intégré dans la ligne de traitement, où l'analyse est mise en œuvre dans les conditions de traitement. Après la mesure, l'échantillon continue d'avancer dans le flux. Il s'agissait de la méthode initiale d'analyse en temps réel.

⁽²⁾ L'échantillon est extrait de la ligne de traitement d'une manière statistiquement représentative et introduit dans la zone de mesure. Les conditions de mesure sont semblables à celles de la ligne de traitement. Après la mesure, l'échantillon peut être évacué en tant que déchet ou réintroduit dans la ligne de traitement.

- I.4. Lorsque la libération par analyse en temps réel a été approuvée dans l'autorisation de mise sur le marché, cette méthode est couramment utilisée pour la libération des lots et ne peut être remplacée par des analyses sur le produit fini (sauf si les termes de l'autorisation de mise sur le marché sont modifiés). Si les résultats de la libération par analyse en temps réel sont non conformes ou présentent une tendance négative, une investigation approfondie est réalisée. Les résultats de l'investigation sont dûment pris en considération pour une décision relative à la libération des lots (la libération ne peut avoir lieu que s'il est établi que le produit est conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication). Les tendances font l'objet d'un suivi approprié.
- I.5. Les attributs (par exemple, l'uniformité de teneur) qui sont indirectement contrôlés par la libération par analyse en temps réel approuvée figurent dans le certificat d'analyse de lot. La méthode approuvée pour les analyses sur le produit fini est mentionnée et les résultats sont indiqués sous la rubrique «Conforme si analysé» avec une note de bas de page: «analysé en temps réel par méthode approuvée».

II. LIBÉRATION PARAMÉTRIQUE

- II.1. La libération paramétrique pour les produits stérilisés dans leur récipient final est la libération d'un lot sur la base d'un examen des paramètres critiques de contrôle du processus plutôt que de recourir aux tests de stérilité sur le produit fini. Les exigences énoncées à l'annexe I concernant la stérilisation terminale s'appliquent.
- II.2. Un test de stérilité sur le produit fini est limité dans sa capacité à détecter une contamination, étant donné qu'il n'utilise qu'un petit nombre d'échantillons par rapport à la taille globale du lot, et parce que les milieux de culture pourraient uniquement stimuler la croissance de certains micro-organismes, pas tous. Par conséquent, un test de stérilité sur le produit fini ne donne que l'occasion de détecter des défaillances majeures du système d'assurance de la stérilité (c'est-à-dire une défaillance entraînant la contamination d'un grand nombre d'unités de produit ou une contamination par les micro-organismes spécifiques dont la croissance est permise par les milieux préconisés). En revanche, les données issues des contrôles en cours de fabrication (par exemple, la biocharge du produit préalable à la stérilisation ou la surveillance de l'environnement) et de la surveillance des paramètres de stérilisation pertinents peuvent fournir des informations plus précises et plus pertinentes pour étayer l'assurance de stérilité du produit.
- II.3. La libération paramétrique ne peut être appliquée qu'à des produits stérilisés dans leur récipient final en utilisant soit la chaleur humide ou la chaleur sèche, soit les rayonnements ionisants (libération dosimétrique), conformément aux exigences de la pharmacopée européenne. En outre, le fabricant doit disposer d'un bon historique de conformité aux bonnes pratiques de fabrication et d'un solide programme d'assurance de la stérilité afin de démontrer la cohérence du contrôle et de la compréhension du processus.
- II.4. Le programme d'assurance de la stérilité est documenté et comprend, a minima, l'identification et la surveillance des paramètres de procédé critiques, le développement et la validation du cycle de stérilisation, la validation de l'intégrité du récipient ou du conditionnement, le contrôle de la biocharge, le programme de surveillance de l'environnement et les aspects pertinents concernant le personnel, les locaux, les équipements et les utilités.
- II.5. La gestion des risques est un aspect essentiel de la libération paramétrique et se concentre sur l'atténuation des facteurs qui augmentent le risque de défaut d'obtention et de maintien de la stérilité de chaque unité du lot. Si la libération paramétrique est envisagée pour un nouveau produit ou processus, une évaluation des risques est effectuée au cours de l'élaboration du processus, y compris une évaluation des données de production des produits existants, le cas échéant. Si la libération paramétrique est envisagée pour un produit ou processus existant, l'évaluation des risques comprend une évaluation des données historiques.
- II.6. Le personnel participant au processus de libération paramétrique possède une expérience dans les domaines suivants: microbiologie, assurance stérilité, ingénierie, production et stérilisation. Les qualifications, l'expérience et la formation du personnel participant à la libération paramétrique sont documentées.
- II.7. Toute proposition de changement susceptible d'avoir une incidence sur l'assurance de la stérilité est traitée conformément à l'article 26, paragraphe 3, par du personnel approprié qui est qualifié et expérimenté en matière d'assurance de stérilité.

- II.8. Un programme de surveillance de la biocharge préalable à la stérilisation du produit et des articles de conditionnement primaire est mis au point pour soutenir la libération paramétrique. La surveillance est effectuée pour chaque lot et les points d'échantillonnage des unités remplies avant la stérilisation sont fondés sur le scénario le plus défavorable et sont représentatifs du lot. Les organismes détectés sont identifiés de manière à confirmer que ce ne sont pas des sporulants potentiels, qui pourraient être plus résistants au processus de stérilisation.
 - II.9. La mesure appropriée des paramètres de procédé critiques au cours de la stérilisation est une exigence essentielle dans le cadre d'un programme de libération paramétrique. Les normes utilisées pour les dispositifs de mesure des processus sont spécifiées et l'étalonnage est conforme aux normes nationales ou internationales.
 - II.10. Les paramètres de procédé critiques sont établis, définis et soumis à une réévaluation périodique. Les plages de fonctionnement sont élaborées sur la base du processus de stérilisation, de la capacité du processus, des limites de tolérance de l'étalonnage et de la criticité des paramètres.
 - II.11. La surveillance de routine du stérilisateur démontre que les conditions validées nécessaires pour réaliser le processus spécifié sont atteintes au cours de chaque cycle. Les processus critiques font l'objet d'une surveillance spécifique pendant la phase de stérilisation.
 - II.12. Il y a lieu de tenir un dossier de stérilisation comprenant tous les paramètres de procédé critiques. Les enregistrements sur la stérilisation sont contrôlés par au moins deux systèmes indépendants pour vérifier le respect des spécifications. Il peut s'agir de deux personnes ou d'un système informatique validé et d'une personne.
 - II.13. Une fois que la libération paramétrique a été approuvée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, les décisions de libération ou de refus d'un lot sont fondées sur les spécifications approuvées et sur l'examen des données de contrôle des processus critiques. Les contrôles de routine du stérilisateur, les changements, les déviations, les activités d'entretien planifié, de routine et non planifié sont enregistrés, évalués et approuvés avant la mise sur le marché des produits. Le non-respect des spécifications relatives à la libération paramétrique ne peut être infirmé par un test de stérilité.
-