

## 20 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali

20.1	Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità. . . . .	151	20.2.4	Documentazione . . . . .	169
20.1.A	Introduzione . . . . .	151	20.2.5	Produzione. . . . .	169
20.1.B	Definizioni . . . . .	151	20.2.6	Controllo di qualità . . . . .	171
20.1.1	Sistema di garanzia della qualità. . . . .	153	20.2.7	Fabbricazione affidata a terzi . . . . .	171
20.1.2	Personale . . . . .	154	20.2.8	Reclami e ritiro di prodotti . . . . .	172
20.1.3	Locali e attrezzatura . . . . .	155	20.2.9	Autoispezione . . . . .	172
20.1.4	Documentazione . . . . .	156	20.2.10	Monitoraggio. . . . .	173
20.1.5	Produzione. . . . .	159	20.3	Norme della Buona prassi di fabbricazione per prodotti radiofarmaceutici in piccole quantità. . . . .	175
20.1.6	Controllo di qualità . . . . .	160	20.3.A	Introduzione . . . . .	175
20.1.7	Fabbricazione assegnata a terzi . . . . .	161	20.3.B	Definizioni . . . . .	175
20.1.8	Contestazioni e ritiro di prodotti. . . . .	162	20.3.2	Personale . . . . .	176
20.1.9	Autoispezione . . . . .	163	20.3.3	Locali e attrezzatura . . . . .	176
20.2	Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali sterili in piccole quantità (allegato sui medicinali sterili). . . . .	164	20.3.4	Documentazione . . . . .	177
20.2.A	Introduzione . . . . .	164	20.3.5	Produzione. . . . .	177
20.2.B	Definizioni . . . . .	164	20.3.6	Controllo di qualità . . . . .	178
20.2.1	Sistema di garanzia della qualità. . . . .	165	20.3.7	Fabbricazione affidata a terzi . . . . .	179
20.2.2	Personale . . . . .	165	20.3.8	Contestazioni e ritiro di prodotti. . . . .	179
20.2.3	Locali e attrezzatura . . . . .	166	20.3.9	Autoispezione . . . . .	180
			20.3.10	Monitoraggio. . . . .	180



## 20.1 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

### Abbreviazioni

GMP	Good Manufacturing Practice
LATer	Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici), RS 812.21
OAM	Ordinanza sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali), RS 812.212.1
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme
UE	Unione Europea

12/20.01.A

### 20.1.A Introduzione

#### 20.1.A.1 Scopo

Il testo definisce le norme riconosciute della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità nell'ambito della fabbricazione ad hoc («Rezeptur») e della fabbricazione di prodotti da tenere in stock («Defektur»).

#### 20.1.A.2 Campo d'applicazione

Le presenti norme valgono per tutti i medicinali fabbricati in piccole quantità che, ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettere a, b, c e c<sup>bis</sup> della Legge sugli agenti terapeutici, non sono soggetti all'obbligo d'omologazione. Le definizioni relative ai medicinali ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettere a, b, c e c<sup>bis</sup> LATer sono elencate nel capitolo 20.1 B.

~~Non valgono per la ricostituzione (ai sensi di queste norme; vedi Definizioni).~~

Le norme valgono esclusivamente per la fabbricazione. Non rientra nel campo di applicazione delle presenti norme la preparazione alla somministrazione, compresa la ricostituzione dei medicinali omologati (per le definizioni vedi capitolo 20.1.B).

#### 20.1.A.3 Relazione con la guida per la GMP dei PIC/S e dell'UE

Le presenti Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità sono strutturate come la guida per la GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE, che è suddivisa in 9 capitoli principali.

## 20.1.B Definizioni

Altre definizioni generali figurano nel capitolo 13.3

### Calibrazione

Fasi di lavoro con cui, in determinate condizioni, si determina il rapporto tra valori misurati e i corrispondenti valori noti di uno standard di riferimento.

### Confezionamento

Il confezionamento comprende tutte le fasi di lavoro, compresi il riempimento e l'etichettatura, che un prodotto sfuso deve subire per diventare prodotto finito.

### Contaminazione crociata

La contaminazione crociata è la contaminazione di una materia prima o di un prodotto con un altro materiale o prodotto.

### Convalida

La convalida è la dimostrazione sistematica e documentata, basata sui rischi, che un determinato procedimento, utilizzando i materiali e l'attrezzatura stabiliti, permette effettivamente di ottenere, in modo riproducibile, un prodotto della qualità prevista e richiesta.

### Data di scadenza

La data di scadenza è la data non codificata indicata dal fabbricante, trascorsa la quale un medicamento non si può più assumere/usare.

### Dimostrazione di idoneità

La dimostrazione di idoneità è la prova che con un determinato elemento, come ad esempio un'installazione, un locale, un componente dell'attrezzatura o un processo, si può fabbricare un medicamento della qualità richiesta.

Vedi anche le definizioni «Qualifica» e «Convalida».

### Durata di consumo

La durata di consumo è il periodo di tempo durante il quale un medicamento, dopo averne aperto la confezione rispettivamente dopo aver prelevato la prima dose, può essere assunto/usato.

### Durata di utilizzabilità

La durata di utilizzabilità è il periodo di tempo durante il quale una materia prima, un prodotto intermedio o un reattivo, se conservato nel modo prescritto, può essere usato. Trascorsa la durata di utilizzabilità essi si possono ancora usare solo se, dopo un nuovo esame, soddisfano i requisiti stabiliti.

### Fabbricante

Il fabbricante è l'azienda che svolge le attività di fabbricazione.

## 20.1 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

---

### Fabbricazione

~~Nel campo d'applicazione delle presenti norme,~~ La fabbricazione comprende tutte le fasi di lavoro come l'acquisto di materiale e prodotti, la produzione, il controllo di qualità, la liberazione, l'immagazzinamento e la distribuzione di medicinali ed i relativi controlli. Le presenti norme distinguono tra fabbricazione ad hoc («Rezeptur») e fabbricazione di medicinali da tenere in stock («Defektur»).

### Fabbricazione ad hoc («Rezeptur»)

Fabbricazione di medicinali per l'immediata dispensazione.

### Fabbricazione di medicinali da tenere in stock («Defektur»)

Fabbricazione di medicinali da tenere in stock e dispensare in tempi successivi.

### Indicazione del lotto

L'indicazione del lotto («numero di lotto») è una combinazione caratteristica di cifre, segni e/o lettere che identifica in modo univoco un lotto.

### Lavorazione

La lavorazione è la parte galenica della fabbricazione di un medicinale.

### Lotto

Il lotto è una quantità definita di materia prima, materiale di confezionamento o prodotto fabbricato in una o più fasi di lavoro che consentano di presumerne l'omogeneità.

### Materia prima

Una materia prima è una sostanza utilizzata per la fabbricazione di un medicinale, ad esclusione del materiale di confezionamento.

### Materiale di confezionamento

Materiale di confezionamento è qualsiasi materiale usato per confezionare una materia prima, un prodotto intermedio o un prodotto finito, ad eccezione dell'imballaggio esterno utilizzato per il trasporto o la spedizione. Lo si chiama primario o secondario a seconda che sia o non sia a contatto diretto col medicinale.

### Medicinali ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettera a LATer

Medicinali fabbricati per una determinata persona o per un determinato gruppo di persone oppure per un determinato animale o per un determinato effettivo di animali da una farmacia pubblica o da una farmacia ospedaliera su prescrizione medica (*formula magistralis*). Sulla base di tale prescrizione, il medicinale può essere fabbricato dalla farmacia pubblica o dalla farmacia ospedaliera ad hoc o per costituire scorte; la dispensazione, tuttavia, può avvenire solo su prescrizione medica.

*Avvertenza:* un'azienda titolare di un'autorizzazione di fabbricazione può essere incaricata di fabbricare questi medicinali (art. 9 cpv. 2<sup>bis</sup> LATer).

### Medicinali ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettera b LATer

Medicinali destinati alla dispensazione alla propria clientela, fabbricati ad hoc o per costituire scorte da una farmacia pubblica, da una farmacia ospedaliera, da una drogheria o da un'altra azienda titolare di un'autorizzazione di fabbricazione secondo una monografia speciale della Farmacopea oppure un'altra farmacopea o formulario riconosciuto dall'Istituto (*formula officinalis*).

*Avvertenza:* un'azienda titolare di un'autorizzazione di fabbricazione può essere incaricata di fabbricare questi medicinali (art. 9 cpv. 2<sup>bis</sup> LATer).

### Medicinali ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettera c LATer

Medicinali non sottoposti a ricetta medica destinati alla dispensazione alla propria clientela, fabbricati ad hoc o per costituire scorte, secondo una formula propria o pubblicata nella letteratura specializzata, in una farmacia pubblica, in una farmacia ospedaliera, in una drogheria o in un'altra azienda titolare di un'autorizzazione di fabbricazione, a condizione che la persona responsabile della fabbricazione disponga della competenza in materia di dispensazione di cui all'articolo 25 LATer (*formula propria*).

*Avvertenza:* un'azienda titolare di un'autorizzazione di fabbricazione può essere incaricata di fabbricare questi medicinali (art. 9 cpv. 2<sup>bis</sup> LATer).

### Medicinali ai sensi dell'articolo 9 capoverso 2 lettera c<sup>bis</sup> LATer

Medicinali destinati alla dispensazione alla propria clientela, fabbricati per costituire scorte in una farmacia ospedaliera, conformemente a una lista di medicinali interna all'istituto, per i quali non sia omologato o non sia disponibile alcun medicinale alternativo equivalente (*formula hospitalis*).

*Avvertenza:* un'azienda titolare di un'autorizzazione di fabbricazione può essere incaricata di fabbricare questi medicinali (art. 9 cpv. 2<sup>bis</sup> LATer).

### Numero di lotto

Il numero di lotto è una combinazione caratteristica di cifre, segni e/o lettere che identifica in modo univoco un lotto.

### Preparazione alla somministrazione

Qualsiasi manipolazione successiva alla fabbricazione, necessaria per portare un medicinale nella forma somministrabile (vedi anche la definizione del termine «Ricostituzione»).

### Principio attivo farmaceutico

Sostanza o miscela di sostanze destinata ad essere usata per la fabbricazione di un medicinale e che, impiegata nella produzione di un medicinale, è un costituente efficace dello stesso.

Vedasi l'avvertenza importante in merito alle «Monografie generali», III.3

### Prodotto finito

Un prodotto finito è un medicamento pronto all'uso che ha subito tutte le fasi della produzione, compreso il confezionamento nel contenitore definitivo.

### Prodotto intermedio

Un prodotto intermedio è un prodotto parzialmente lavorato che deve ancora subire ulteriori fasi di produzione.

### Prodotto sfuso («bulk»)

Un prodotto sfuso è qualsiasi prodotto che ha subito tutte le fasi della produzione tranne il confezionamento finale.

### Produzione

La produzione è una parte della fabbricazione di un medicamento. Essa comprende tutti i processi e le procedure della fabbricazione in senso stretto, dal ricevimento del materiale al prodotto finito attraverso la lavorazione galenica ed il confezionamento.

### Qualifica

La qualifica è la dimostrazione sistematica e documentata, basata sui rischi, che le installazioni, i locali e i componenti dell'attrezzatura sono adatti all'uso previsto.

### Quarantena

La quarantena è la situazione in cui si trovano materie prime o materiale di confezionamento, prodotti intermedi, sfusi o finiti che sono immagazzinati separatamente o esclusi dall'uso, dalla distribuzione o dalla dispensazione tramite altre misure appropriate, in attesa della decisione se liberarli o rifiutarli.

### Responsabile tecnico

Il responsabile tecnico è una persona responsabile ai sensi dell'autorizzazione di fabbricazione di medicinali in piccole quantità rilasciata dall'autorità, che è in possesso della formazione di base scientifica e tecnica e dell'esperienza necessarie.

### Ricostituzione ~~(ai sensi di queste norme)~~

~~È la ricostituzione di un medicamento omologato pronto all'uso secondo le istruzioni concrete date nelle informazioni professionali per la somministrazione/l'uso a/in un paziente da parte di una persona a ciò autorizzata.~~

Preparazione alla somministrazione dei medicinali omologati secondo l'informazione professionale o l'informazione destinata alle/ai pazienti (vedi anche la definizione del termine «Preparazione alla somministrazione»).

### Specifiche

Requisiti definiti riguardanti le caratteristiche fisiche, chimiche e se del caso biologiche di materie prime, materiali di confezionamento e prodotti intermedi o finiti.

### Valutazione dei rischi

La valutazione dei rischi è un processo sistematico in cui si identificano i pericoli e si analizzano e valutano i rischi che ne derivano.

12/20.01.01

### 20.1.1 Sistema di garanzia della qualità

#### 20.1.1.1 Principi

Per la protezione della salute umana e degli animali i medicinali devono essere conformi alla qualità richiesta. Si devono fabbricare in modo da essere idonei all'uso a cui sono destinati e costantemente conformi dal profilo qualitativo ai requisiti prescritti. Per poter conseguire in modo affidabile questo obiettivo l'azienda deve disporre di un sistema di garanzia della qualità che permetta di applicare correttamente e completamente le presenti norme della Buona prassi di fabbricazione. Il sistema di garanzia della qualità dev'essere documentato nella misura prescritta e controllato in rapporto alla sua efficienza.

#### 20.1.1.2 Garanzia della qualità

<sup>1</sup> La garanzia della qualità costituisce il complesso delle misure previste e prese allo scopo di garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati. La garanzia della qualità va sottoposta ad una regolare valutazione della sua efficacia ed idoneità.

<sup>2</sup> La garanzia della qualità garantisce che:

- a. i medicinali siano formulati e fabbricati conformemente all'attuale stato delle conoscenze
- b. i procedimenti di produzione e d'esame siano chiaramente specificati e siano applicate le norme della Buona prassi di fabbricazione
- c. i medicinali siano dispensati solo se sono stati prodotti, controllati, immagazzinati e liberati secondo procedure stabilite
- d. esistano disposizioni sufficienti a garantire che i medicinali siano immagazzinati, dispensati e successivamente maneggiati in modo da mantenerne inalterata la qualità richiesta per tutta la durata di utilizzabilità o fino alla data di scadenza e/o per tutta la durata di consumo.
- e. siano stabiliti e tenuti regolarmente dei sistemi di documentazione.

#### 20.1.1.3 Buona prassi di fabbricazione (GMP) per i medicinali

<sup>1</sup> La Buona prassi di fabbricazione costituisce la parte del sistema di garanzia della qualità che garantisce che i prodotti siano fabbricati in qualità costante conformemente a standard di qualità idonei.

<sup>2</sup> Per fabbricare medicinali di qualità costante devono in particolare essere soddisfatti i seguenti requisiti fondamentali:

- a. Il personale dev'essere qualificato ed istruito in modo adeguato alla sua funzione. Le responsabilità e le competenze devono essere chiaramente regolate.
- b. I locali e l'attrezzatura devono essere idonei.
- c. Tutti i processi inerenti alla garanzia della qualità devono essere esaminati per quanto riguarda la loro idoneità e descritti in istruzioni e procedure adeguate.
- d. I processi nell'ambito della fabbricazione devono essere eseguiti attenendosi alle presenti norme della Buona

prassi di fabbricazione. Dai rendiconti deve risultare che tutte le fasi richieste sono effettivamente state svolte. La documentazione di fabbricazione deve consentire di tracciare la cronistoria completa del medicamento fabbricato.

- e. La qualità dei prodotti fabbricati dev'essere valutata e soddisfare i requisiti. La valutazione dev'essere documentata e abitualmente contiene:
  - una verifica e una valutazione della documentazione di produzione
  - un esame
  - un confronto dei risultati dell'esame con le specifiche
  - una valutazione di eventuali differenze
- f. I lotti di fabbricazione sono liberati solo se la loro conformità con i requisiti specificati è stata certificata.
- g. Le materie prime e il materiale di confezionamento devono essere manipolati ed immagazzinati in modo da mantenerne inalterata la qualità per tutta la durata di utilizzabilità.
- h. I medicinali pronti all'uso devono essere manipolati ed immagazzinati in modo da mantenerne inalterata la qualità fino alla data di scadenza, rispettivamente per tutta la durata di consumo.
- i. Le contestazioni relative a prodotti devono essere esaminate, le cause dei difetti di qualità vanno ricercate, occorre prendere misure adeguate riguardanti la fabbricazione difettosa e provvedimenti per evitare il ripetersi di tali difetti.

#### 20.1.1.4 Controllo di qualità

Il controllo di qualità è quella parte della Buona prassi di fabbricazione che concerne il campionamento, la definizione delle specifiche e l'esame nonché l'organizzazione, la documentazione e la procedura di liberazione. Garantisce che si effettuino realmente gli esami necessari e che le materie prime, il materiale di confezionamento e i prodotti intermedi e finiti siano liberati soltanto se la loro qualità corrisponde ai requisiti.

#### 20.1.1.5 Valutazione dei rischi

Le valutazioni dei rischi servono a valutare i potenziali pericoli e costituiscono la base per la decisione se prendere delle misure per ridurre i rischi o accettare il rischio esistente.

12/20.01.02

## 20.1.2 Personale

### 20.1.2.1 Principi

La realizzazione e il mantenimento di un soddisfacente sistema di garanzia della qualità e la corretta fabbricazione di medicinali dipendono essenzialmente dal personale. Perciò è necessario disporre di personale qualificato in numero sufficiente per svolgere tutti i compiti che ricadono sotto la responsabilità del fabbricante. Gli ambiti di responsabilità individuali devono essere definiti per iscritto e chiaramente compresi da ciascun interessato. Tutti i collaboratori occupati nella fabbricazione devono essere a conoscenza dei principi del sistema di garanzia della qualità e delle presenti norme della Buona prassi di fabbricazione ed essere istruiti all'inizio dell'attività e con una formazione continua. L'istruzione deve comprendere anche l'insegnamento dell'igiene necessaria nel singolo caso.

### 20.1.2.2 Requisiti generali

<sup>1</sup> Il responsabile tecnico della fabbricazione è responsabile dell'osservanza delle presenti norme e della qualità dei medicinali fabbricati. Dev'essere garantita la supplenza del responsabile tecnico da parte di persone competenti sufficientemente qualificate. Dei compiti parziali possono essere delegati a persone debitamente qualificate.

<sup>2</sup> L'azienda che effettua la fabbricazione deve disporre di personale qualificato in numero sufficiente al fine di garantire in modo esauriente e corretto l'acquisto, l'immagazzinamento, la produzione, il controllo e la liberazione delle preparazioni farmaceutiche.

<sup>3</sup> Il grado di istruzione del personale dipende dai compiti e dai requisiti inerenti alle attività della singola azienda.

<sup>4</sup> L'azienda che effettua la fabbricazione deve disporre di un organigramma che riporta le strutture organizzative dell'area di fabbricazione.

<sup>5</sup> I compiti e gli ambiti di responsabilità del personale devono essere definiti per iscritto in una descrizione della funzione o delle mansioni. Le responsabilità, le competenze e i compiti inerenti alle supplenze devono essere chiaramente definiti.

### 20.1.2.3 Istruzione e formazione continua

<sup>1</sup> Il personale di nuova assunzione dev'essere istruito all'inizio e poi con una formazione continua in tutti i settori necessari per lo svolgimento dei suoi compiti.

<sup>2</sup> La formazione continua del personale dev'essere garantita e documentata e può svolgersi all'interno dell'azienda o esternamente.

### 20.1.2.4 Igiene del personale

<sup>1</sup> È necessario disporre di prescrizioni sull'igiene del personale e sull'abbigliamento da lavoro adeguato ai singoli compiti da svolgere.

<sup>2</sup> Il personale dev'essere istruito in merito alle prescrizioni igieniche.

<sup>3</sup> Ci si deve assicurare che non vi sia rischio di contaminazione né per il personale né per i prodotti.

Nelle aree di fabbricazione si deve evitare di mangiare e di bere. È vietato fumare nei locali di fabbricazione.

<sup>4</sup> Il rischio di contaminazione dev'essere ridotto il più possibile adottando misure adeguate. Il personale deve informare il responsabile tecnico di ogni caso di malattia contagiosa e di lesioni della pelle sulle parti non coperte del corpo. Il responsabile tecnico deciderà della possibilità di impiegare l'interessato nelle aree di fabbricazione o delle misure di protezione specifiche da adottare per evitare una contaminazione dei prodotti. Se non è possibile assicurare una protezione sufficiente, le persone con malattie contagiose o con lesioni cutanee aperte non devono essere impiegate nella fabbricazione.

<sup>5</sup> Con misure adeguate si deve garantire che non avvenga una contaminazione per contatto diretto delle mani di un operatore con il prodotto non protetto.

<sup>6</sup> Prima dell'inizio di ogni attività di fabbricazione si devono lavare le mani. Per la pulizia si possono usare solo sapone liquido e asciugamani da gettare dopo l'uso o altri procedimenti che evitano la contaminazione delle mani lavandole o dopo averle lavate. Prima di eseguire fasi della fabbricazione di un prodotto che comportano un aumento del rischio di contaminazione microbiologica si devono prendere ulteriori provvedimenti di protezione (per esempio disinfezione delle mani, guanti monouso).

12/20.01.03

### 20.1.3 Locali e attrezzatura

#### 20.1.3.1 Principi

I locali e l'attrezzatura devono essere idonei alle fasi di lavoro previste e garantire che la qualità dei prodotti non venga pregiudicata.

#### 20.1.3.2 Requisiti generali

<sup>1</sup> I locali e l'attrezzatura devono essere disposti, ubicati, strutturati, usati, tenuti in ordine e attrezzati in modo da risultare idonei ai lavori previsti e ridurre al minimo il rischio di errori. Le dimensioni del locale e dell'attrezzatura devono essere sufficienti per permettere dei cicli di lavoro logici e un'adeguata separazione delle attività.

<sup>2</sup> Per ridurre al minimo il rischio di errori e contaminazioni, come ad esempio contaminazioni crociate, accumuli di polvere e di sporcizia, si devono usare locali e attrezzature adeguatamente allestiti e tecniche di lavoro accurate e idonee. L'allestimento dei locali e degli apparecchi deve permettere una pulizia scrupolosa.

<sup>3</sup> Si devono prendere provvedimenti idonei a impedire la penetrazione di insetti e di altri animali. La presenza di animali domestici nelle aree di fabbricazione non è permessa.

<sup>4</sup> Le operazioni di lavaggio e di pulizia non devono causare contaminazioni.

<sup>5</sup> Se la qualità dei materiali o dei prodotti richiede delle condizioni ambientali speciali (ad esempio conservazione in frigorifero) si devono sorvegliare le condizioni stabilite.

<sup>6</sup> Tutte le aree devono essere pulite, ordinate e ben illuminate.

#### 20.1.3.3 Aree di fabbricazione

<sup>1</sup> Le aree di fabbricazione devono essere separate da quelle accessibili al pubblico.

<sup>2</sup> A seconda del tipo di prodotto fabbricato vi sono rischi di contaminazione differenti, di cui si deve tener conto sia nell'uso di locali già esistenti che nella disposizione e nell'allestimento di nuovi locali delle aree di fabbricazione.

<sup>3</sup> Per i prodotti che possono costituire un rischio per la salute devono essere disponibili dei locali assegnati stabilmente. In casi eccezionali possono essere ammessi i principi del lavoro a periodi, purché siano state effettuate le necessarie valutazioni dei rischi e presi dei provvedimenti mirati.

<sup>4</sup> Per le aree di fabbricazione si deve redigere un piano di pulizia.

<sup>5</sup> Materie prime e materiale di confezionamento possono essere immagazzinati nell'area di fabbricazione. In questo caso la disposizione dei locali e/o l'attrezzatura devono essere tali da escludere sia la contaminazione delle materie prime, rispettivamente del materiale di confezionamento che la contaminazione dei prodotti fabbricati.

<sup>6</sup> I materiali e i prodotti devono essere immagazzinati e disposti in modo da ridurre al minimo il rischio di confusione tra diversi prodotti o loro componenti, evitare contaminazioni crociate e diminuire il pericolo di tralasciare o di eseguire in modo erraneo una qualsiasi fase della fabbricazione.

#### 20.1.3.4 Aree di immagazzinamento

<sup>1</sup> Le aree di immagazzinamento devono avere una capacità sufficiente a consentire di depositarvi in modo ordinato le diverse categorie di materiali e prodotti. Per diverse categorie si intendono, ad esempio, materie prime e materiale di confezionamento, prodotti intermedi e finiti, materiali o prodotti in quarantena, liberati, respinti, ritornati o richiamati.

<sup>2</sup> Le aree di immagazzinamento devono essere ubicate o attrezzate e controllate in modo da poter garantire il rispetto dei requisiti concernenti l'immagazzinamento. I controlli devono essere documentati.

<sup>3</sup> I materiali o prodotti in quarantena, respinti, ritornati o richiamati devono essere conservati separatamente e chiaramente contrassegnati come tali.

#### 20.1.3.5 Aree adibite al controllo di qualità

I controlli di qualità si possono effettuare negli stessi locali in cui avviene la produzione, a condizione che né i controlli di qualità stessi, né la qualità dei prodotti fabbricati ne vengano pregiudicati.

#### 20.1.3.6 Aree sussidiarie

I servizi igienici, i guardaroba, lavabo e lavandini devono essere facilmente accessibili e di dimensioni sufficienti per il numero degli utilizzatori. I servizi igienici non devono comunicare direttamente con le aree di produzione.

#### 20.1.3.7 Attrezzatura

<sup>1</sup> L'attrezzatura di fabbricazione dev'essere appropriata e progettata, installata, mantenuta in ordine e pulita in modo da garantire una qualità ineccepibile dei medicinali.

<sup>2</sup> L'attrezzatura di fabbricazione dev'essere costruita in modo da permetterne una pulizia agevole ed accurata. Va tenuta pulita, asciutta e al riparo dalla polvere.

<sup>3</sup> Le apparecchiature per effettuare misurazioni, pesate e controlli devono avere la precisione necessaria ed essere calibrate; a intervalli adeguati bisogna verificarne il corretto funzionamento e ricalibrarle. I risultati di tali controlli vanno registrati e conservati.

<sup>4</sup> Gli apparecchi difettosi devono essere contrassegnati come difettosi o non atti a funzionare e se possibile rimossi dalle aree adibite alla produzione ed al controllo di qualità.

12/20.01.04

## 20.1.4 Documentazione

### 20.1.4.1 Principi

Una buona e corretta documentazione, in forma scritta o elettronica, costituisce una parte essenziale del sistema di garanzia della qualità; in caso di documentazione in forma elettronica devono essere assicurate la protezione da modifiche illecite e dalla perdita di dati e la leggibilità dei dati durante la durata di conservazione richiesta per i documenti. Una documentazione comprensibile e leggibile impedisce gli errori connessi alla comunicazione orale e consente di ricostruire completamente la cronistoria del medicamento fabbricato.

### 20.1.4.2 Requisiti generali

<sup>1</sup> Circostanze rilevanti per quanto riguarda la qualità dei prodotti, comprese eventuali valutazioni dei rischi e motivazioni di deroghe ai requisiti di questo testo, devono essere documentate.

<sup>2</sup> La definizione documentazione comprende in particolare:

#### a. Specifiche

Specifiche approvate e datate per materie prime, materiali di confezionamento e prodotti finiti come pure, se del caso, tutti i prodotti intermedi o sfusi ottenuti con la fabbricazione. Servono da base per la valutazione della qualità.

#### b. Prescrizioni di fabbricazione

Devono essere disponibili prescrizioni di lavorazione, confezionamento, esame e liberazione che descrivono la composizione, tutte le materie prime da impiegare e gli altri materiali usati, tutti i processi di lavorazione e confezionamento da usare nella fabbricazione, come pure gli esami di controllo di qualità da eseguire e la liberazione.

#### c. Rendiconti

Rendiconti concernenti la lavorazione, il confezionamento e l'esame, che riportano in maniera verificabile le circostanze rilevanti dal profilo della qualità dell'evoluzione di un medicamento nel corso della fabbricazione.

#### d. Descrizioni di procedure e altra documentazione

Disposizioni per l'esecuzione di processi di lavoro standardizzati, come ad esempio la descrizione di ricevimento delle merci, campionamento, deposito di campioni di prodotti fabbricati, esame, liberazione, rifiuto, calibrazione, pulizia, disinfezione, manutenzione, esecuzione di misure di igiene, istruzione del personale e uso di apparecchi, come pure relative ad altre circostanze che documentano l'evoluzione e la qualità di un medicamento.

<sup>3</sup> I documenti scritti devono essere redatti in modo chiaro, leggibile, senza errori e univoco e aggiornati. Devono essere approvati, firmati e datati dal responsabile tecnico. Le copie devono essere allestite in modo da escludere qualsiasi possibilità di errore di trascrizione.

<sup>4</sup> L'insieme di questi documenti deve garantire la possibilità di ricostruzione completa del processo di fabbricazione di un medicamento.

<sup>5</sup> Ogni modifica di un'iscrizione effettuata in un documento dev'essere vistata e datata. Malgrado la modifica l'informazione originariamente riportata deve restare leggibile. Il motivo per cui sono state effettuate delle modifiche si deve registrare in un ren-

dicono. Per le registrazioni in forma elettronica si devono adottare provvedimenti adeguati.

<sup>6</sup> I rendiconti (capoverso 3, lettera c) devono essere conservati in ogni caso per almeno un anno oltre la data di scadenza del corrispondente prodotto finito. Le descrizioni di procedure e le prescrizioni di fabbricazione (documenti secondo capoverso 3, lettera a, b e d) non più in vigore devono essere conservate per almeno 5 anni dopo l'abrogazione.

<sup>7</sup> Per la conservazione delle ricette mediche e di altre istruzioni terapeutiche nell'ambito della fabbricazione ad hoc fanno stato le relative disposizioni legali.

### 20.1.4.3 Specifiche

<sup>1</sup> Per le materie prime, i materiali di confezionamento e i prodotti intermedi o finiti si deve disporre di specifiche approvate dal responsabile tecnico (ad esempio riferimento alla Farmacopea).

<sup>2</sup> Le specifiche per le materie prime e, se del caso, per i materiali di confezionamento devono comprendere i seguenti dati:

- denominazione della materia prima, rispettivamente del materiale di confezionamento (compreso, se del caso, il riferimento alla relativa prescrizione della Farmacopea)
- descrizione della materia prima, rispettivamente del materiale di confezionamento
- prescrizioni per il campionamento e l'esame
- requisiti qualitativi e quantitativi con i relativi limiti di tolleranza
- se necessario, requisiti per l'immagazzinamento e misure precauzionali
- durata massima di utilizzabilità.

<sup>3</sup> Le specifiche dei prodotti intermedi o finiti devono comprendere:

- nome del prodotto intermedio, rispettivamente del prodotto finito
- descrizione della forma farmaceutica e del dosaggio
- composizione
- particolarità della confezione
- prescrizioni per il campionamento e l'esame
- requisiti qualitativi e quantitativi con i relativi limiti di tolleranza
- data di scadenza.

<sup>4</sup> Per i medicinali fabbricati ad hoc non si devono redigere specifiche.

### 20.1.4.4 Prescrizioni di lavorazione

<sup>1</sup> Le prescrizioni di lavorazione devono comprendere:

- nome del prodotto
- descrizione della forma farmaceutica e, se del caso, del dosaggio
- dimensione del lotto
- natura e quantità di tutte le materie prime da impiegare
- resa prevista per il prodotto intermedio e finito
- istruzioni concernenti eventuali preparativi (ad esempio pulizia speciale, sterilizzazione)
- istruzioni particolareggiate per ogni singola fase della lavorazione

## 20.1 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

- h. istruzioni riguardanti i controlli in-process con i relativi limiti di tolleranza
- i. se necessario, requisiti per l'immagazzinamento (anche per i prodotti intermedi) e misure precauzionali.

<sup>2</sup> In caso di necessità le prescrizioni di lavorazione si devono poter motivare in modo documentato.

<sup>3</sup> Per la fabbricazione ad hoc vale quale prescrizione di lavorazione la ricetta medica, un'altra istruzione terapeutica o un riferimento bibliografico documentato che costituisce la base di un consiglio terapeutico del luogo di dispensazione.

### 20.1.4.5 Prescrizioni di confezionamento

<sup>1</sup> Le prescrizioni di confezionamento devono comprendere:

- a. nome del prodotto
- b. descrizione della forma farmaceutica ed eventualmente del dosaggio
- c. dimensioni della confezione
- d. testo completo dell'etichetta o modello/campione della stessa
- e. elenco completo di tutti i materiali di confezionamento necessari, indicandone il tipo, le dimensioni e la quantità
- f. istruzioni dettagliate per il confezionamento
- g. istruzioni riguardanti i controlli in-process con i relativi limiti di tolleranza
- h. se necessario, requisiti per l'immagazzinamento (anche per i prodotti intermedi) e misure precauzionali.

<sup>2</sup> Per la fabbricazione ad hoc vale quale prescrizione di confezionamento la ricetta medica, un'altra istruzione terapeutica o un riferimento bibliografico documentato che costituisce la base di un consiglio terapeutico del luogo di dispensazione.

### 20.1.4.6 Rendiconti di lavorazione

<sup>1</sup> Per ogni medicamento fabbricato si deve redigere un rendiconto di lavorazione, basato su una prescrizione di lavorazione valida.

<sup>2</sup> Il rendiconto di lavorazione deve contenere:

- a. indicazioni qualitative e quantitative su tutte le materie prime e tutti i materiali utilizzati, quali numero di lotto o altre indicazioni (ad esempio numero dell'analisi, rispettivamente del certificato), che permettano di risalire ad altri documenti relativi alla qualità
- b. denominazione del prodotto (nome, forma farmaceutica, formula di fabbricazione, numero di lotto e se necessario dosaggio, codice ecc.) e data di fabbricazione
- c. indicazioni riguardanti tutte le fasi di lavoro e le osservazioni fatte in merito (come documentazione della pulizia, liberazione del posto di lavoro, pesate, rese di stadi intermedi, letture di strumenti e calcoli, come pure prelievi di campioni)
- d. annotazioni sui controlli in-process riferiti ai lotti di fabbricazione e i relativi risultati
- e. i visti o le firme delle persone responsabili delle singole fasi di lavoro e dei controlli
- f. eventuali deroghe alla prescrizione di fabbricazione valida
- g. resa del prodotto finito.

<sup>3</sup> Alla fine il rendiconto di lavorazione dev'essere controllato, datato e vistato dalla persona responsabile.

<sup>4</sup> Per la fabbricazione ad hoc vale come rendiconto di lavorazione la documentazione delle materie prime (compreso il numero di lotto) con indicazioni complementari che permettano di riprodurre la fabbricazione. Ci si deve attenere alle disposizioni legali relative all'iscrizione nel copiaricette di ricette mediche ed altre istruzioni terapeutiche.

### 20.1.4.7 Rendiconti di confezionamento

<sup>1</sup> Per ogni lotto di un medicamento da tenere in stock fabbricato si deve redigere un rendiconto di confezionamento basato su una prescrizione di confezionamento valida. Il rendiconto di confezionamento può essere integrato nel rendiconto di lavorazione. Sul rendiconto va incollato un esemplare dell'etichetta impiegata. Se le etichette per una determinata lavorazione vengono preparate anticipatamente il rendiconto deve contenere il relativo bilancio (quantità preparata / quantità effettivamente usata / quantità distrutta).

<sup>2</sup> Per la fabbricazione ad hoc vale come rendiconto di confezionamento la documentazione che permette di riprodurre la fabbricazione. Ci si deve attenere alle disposizioni legali relative all'iscrizione nel copiaricette di ricette mediche ed altre istruzioni terapeutiche.

### 20.1.4.8 Rendiconti d'esame

<sup>1</sup> I rendiconti d'esame devono comprendere le indicazioni seguenti:

- a. nome del prodotto
- b. descrizione della forma farmaceutica e del dosaggio
- c. numero di lotto
- d. fabbricante o fornitore
- e. prescrizione per l'esame; le deroghe al metodo stabilito devono essere motivate
- f. risultati degli esami, se del caso il certificato d'analisi del fabbricante o del fornitore con la data degli esami
- g. data dell'esame
- h. visto o firma della persona che ha eseguito l'esame
- i. decisione concernente la liberazione o il rifiuto con il visto della persona responsabile.

<sup>2</sup> Per la fabbricazione ad hoc non occorre il rendiconto d'esame.

### 20.1.4.9 Descrizioni di procedure e documenti complementari

<sup>1</sup> Devono essere disponibili descrizioni scritte delle procedure e/o altri documenti in particolare, se del caso, per:

- a. il ricevimento, il campionamento e la liberazione di materie prime e materiali di confezionamento (ricevimento delle merci)
- b. la liberazione, rispettivamente il rifiuto di prodotti intermedi e finiti, compresa la liberazione in caso d'emergenza (ad esempio liberazione urgente prima che siano disponibili tutti i risultati dell'esame)
- c. il richiamo di prodotti finiti
- d. la calibrazione delle attrezzature per la lavorazione, il confezionamento e l'esame (ad esempio autoclavi, sterilizzatori ad aria calda, termometri, bilance, apparecchi per la determinazione del punto di fusione)
- e. la dimostrazione di idoneità

- f. la pulizia, la disinfezione e la manutenzione delle attrezzature per la lavorazione, il confezionamento, l'immagazzinamento e l'esame (ad esempio impianto per la demineralizzazione dell'acqua, distillatori, frigoriferi) e dell'infrastruttura/dei locali
- g. l'istruzione del personale (ad esempio per quanto riguarda l'attuazione di misure di igiene)
- h. l'uso delle attrezzature per la lavorazione, il confezionamento e l'esame, se necessario
- i. il rilevamento e la valutazione di dati del monitoring, se necessario (cfr. capitolo 20.1.3.2 capoverso 5)
- j. il modo di procedere in caso di deroghe e di contestazione
- k. le autoispezioni
- l. altre attività, qualora lo richieda la garanzia della qualità richiesta.

<sup>2</sup> Le circostanze rilevanti per quanto riguarda la qualità inerenti allo svolgimento delle procedure summenzionate devono figurare nei rendiconti. Queste circostanze comprendono anche la documentazione del ricevimento delle merci. Quest'ultima deve, se del caso, comprendere:

- a. nome delle materie prime e dei materiali di confezionamento entrati (identici alle denominazioni che figurano sul bollettino di consegna e sui contenitori)
- b. quantità ricevuta
- c. numero di lotto apposto dal fornitore
- d. nome del fornitore
- e. data del ricevimento della merce

## 20.1.5 Produzione

### 20.1.5.1 Principi

I processi di produzione devono garantire la qualità richiesta.

### 20.1.5.2 Requisiti generali

<sup>1</sup> Alla produzione deve provvedere personale istruito, sotto la sorveglianza competente del responsabile tecnico.

<sup>2</sup> Per la produzione si possono impiegare solo materie prime, prodotti intermedi e materiali di confezionamento liberati per l'uso.

<sup>3</sup> Tutti gli utensili e i contenitori finali devono essere puliti e immagazzinati al riparo dalla polvere.

<sup>4</sup> La produzione deve svolgersi in base ad una prescrizione scritta in cui, ad eccezione della fabbricazione ad hoc, sono descritti in dettaglio tutti i processi importanti.

<sup>5</sup> Si devono prendere le misure tecniche e organizzative necessarie per evitare confusioni.

<sup>6</sup> Le fasi di lavoro effettuate devono essere registrate nel rendiconto.

<sup>7</sup> Per tutti i processi di produzione si devono usare un'attrezzatura e dei materiali idonei.

<sup>8</sup> In ogni fase della produzione occorre proteggere prodotti e materiali dalla contaminazione microbica e d'altro genere.

<sup>9</sup> Per tutta la durata della produzione si devono contrassegnare in modo univoco tutti i prodotti. Le etichette o le indicazioni apposte sui recipienti e sull'attrezzatura devono essere chiare ed univoche.

### 20.1.5.3 Prevenzione della contaminazione crociata

Si devono prendere le misure tecniche e organizzative necessarie per evitare le contaminazioni crociate.

### 20.1.5.4 Dimostrazione di idoneità

<sup>1</sup> Per garantire la qualità dei medicinali si devono utilizzare installazioni, locali, elementi dell'attrezzatura e procedimenti idonei.

<sup>2</sup> L'estensione della dimostrazione di idoneità delle installazioni, dei locali, degli elementi dell'attrezzatura e dei procedimenti, come pure della relativa documentazione dipende dal potenziale di rischio del medicamento con essi fabbricato.

<sup>3</sup> Il potenziale di rischio di un medicamento si può valutare per mezzo dell'analisi dei rischi secondo l'allegato 1b all'Ordinanza sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (OAM; RS 812.212.1). In base ad essa il valore del rischio si calcola mediante moltiplicazione dei fattori via di somministrazione, quantità prodotta annualmente, rischio intrinseco del principio attivo, processo di fabbricazione e rapporto quantitativo tra medicinali fabbricati per conto terzi e medicinali fabbricati per la dispensazione alla propria clientela.

<sup>4</sup> Per i medicinali per i quali con l'analisi dei rischi secondo l'OAM è stato calcolato un valore del rischio di 100 o più si devono in ogni caso sottoporre a qualifica le installazioni, i locali e gli

## 20.1 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

elementi dell'attrezzatura utilizzati e convalidare i procedimenti di fabbricazione usati.

<sup>5</sup> Per i medicinali per i quali con l'analisi dei rischi secondo l'OAM è stato calcolato un valore del rischio inferiore a 100 si stabilisce in base al rischio se e quanto approfonditamente si debba verificare l'idoneità delle installazioni, dei locali, degli elementi dell'attrezzatura e dei procedimenti utilizzati.

<sup>6</sup> Se lo stesso processo si impiega per diversi prodotti (ad esempio riempimento asettico di singole preparazioni paragonabili) la convalida si può limitare all'effettuazione di un unico studio, presupponendo una situazione del tipo «worst case» in cui si devono includere i criteri rilevanti per tutti i prodotti in questione.

<sup>7</sup> L'influsso sulla qualità dei prodotti esercitato da modifiche apportate ad installazioni, locali ed elementi dell'attrezzatura qualificati, da modifiche della composizione o della qualità di materie prime e da modifiche di procedimenti convalidati dev'essere verificato in rapporto alla necessità e all'estensione di una riqualifica, rispettivamente riconvalida da una persona in possesso delle qualifiche necessarie prima di procedere a una modifica.

<sup>8</sup> La validità delle convalide effettuate va controllata ad intervalli appropriati con una procedura stabilita. Se, ad esempio in seguito a una serie di piccole modifiche singolarmente non considerate rilevanti, la convalida non risulta più valida, occorre riconvalidare il procedimento.

### 20.1.5.5 Materie prime

<sup>1</sup> Le materie prime necessarie per la fabbricazione dei medicinali devono corrispondere alle specifiche ed essere liberate.

<sup>2</sup> Le materie prime si dovrebbero conservare nei loro contenitori originali. Se vengono travasate in recipienti previsti per ripetuti prelievi del contenuto, questi recipienti devono essere puliti e muniti di etichetta recante tutte le indicazioni specifiche del lotto di fabbricazione. Anche in questo caso la qualità dev'essere garantita per tutta la durata di utilizzabilità. Non è lecito mescolare lotti differenti.

<sup>3</sup> Se il contenitore di una materia prima viene aperto dev'essere munito di una nuova indicazione della data di scadenza qualora l'apertura abbia per conseguenza una minor durata di utilizzabilità.

<sup>4</sup> Le materie prime che non soddisfano i requisiti devono essere contrassegnate inequivocabilmente e di tale circostanza va immediatamente informato il fabbricante. Devono essere distrutte, rielaborate o rispedito al fabbricante, rispettivamente al fornitore.

### 20.1.5.6 Fasi di lavorazione

<sup>1</sup> Prima di ogni fase di lavorazione si deve provvedere a garantire e documentare che l'area di lavoro e l'attrezzatura sono pulite e sgombre da materiali e prodotti non necessari.

<sup>2</sup> I prodotti intermedi devono essere conservati in condizioni appropriate ed etichettati inequivocabilmente.

<sup>3</sup> Di norma il materiale rimanente dopo la lavorazione dev'essere distrutto. Lo si può rimettere in scorta soltanto dopo un accurato controllo.

### 20.1.5.7 Materiale di confezionamento

<sup>1</sup> Va usato esclusivamente materiale di confezionamento idoneo allo scopo specifico. In particolare non deve esserci alcun perico-

lo che i recipienti o i sistemi di chiusura esercitino degli influssi nocivi sui medicinali. Il materiale di confezionamento utilizzato deve, se necessario, permettere un trattamento antimicrobico e offrire una protezione sufficiente da influssi esterni e da una possibile contaminazione.

<sup>2</sup> Le etichette devono soddisfare i requisiti indicati nel capitolo 17.1.5.2 della Ph. Helv.

### 20.1.5.8 Processi di confezionamento

<sup>1</sup> Prima dell'uso i recipienti devono essere puliti.

<sup>2</sup> L'etichettatura dev'essere effettuata immediatamente dopo il riempimento e la chiusura per escludere confusioni o errori di etichettatura. Se si procede in altro modo dev'essere garantita una sicurezza comparabile.

Non è lecito riempire recipienti già usati portati dai clienti.

### 20.1.5.9 Materiali e prodotti respinti, riutilizzati e ritornati

<sup>1</sup> I materiali e i prodotti respinti devono essere chiaramente contrassegnati come tali e immagazzinati separatamente.

<sup>2</sup> La rilavorazione o il riutilizzo di prodotti non conformi alle specifiche deve costituire un caso eccezionale ed essere autorizzato dal responsabile tecnico. Dev'essere effettuato conformemente a descrizioni della procedura definite per iscritto e delle relative operazioni si deve tenere rendiconto.

<sup>3</sup> Ogni rilavorazione o riutilizzo dev'essere effettuato previa valutazione dei rischi che comporta, compresi eventuali effetti sulla qualità e sulla stabilità del prodotto.

<sup>4</sup> La persona responsabile della produzione deve valutare se un prodotto rilavorato o riutilizzato debba essere sottoposto a ulteriori esami.

<sup>5</sup> La persona responsabile della liberazione, dopo aver valutato tutti i documenti rilevanti (e i risultati di ulteriori esami), deve decidere se dei prodotti rilavorati o riutilizzati possano essere liberati.

<sup>6</sup> Normalmente i prodotti dispensati che sono stati ritornati e non erano più sotto il controllo dell'azienda fabbricante devono essere distrutti. Soltanto se non sussiste alcun dubbio in merito alla loro qualità ineccepibile, eccezionalmente e dopo una valutazione critica, i prodotti in questione possono essere riutilizzati sotto la responsabilità del responsabile tecnico conformemente a una direttiva scritta. La liberazione necessaria a tal fine dev'essere motivata e documentata. Se sussistono dei dubbi in merito alla qualità del prodotto esso non è idoneo ad una nuova dispensazione o al riutilizzo.

12/20.01.06

## 20.1.6 Controllo di qualità

### 20.1.6.1 Principi

<sup>1</sup> Il controllo di qualità garantisce in particolare che vengono eseguiti gli esami necessari e liberati solo prodotti che soddisfano i requisiti di qualità.

<sup>2</sup> Se possibile, il controllo di qualità e la liberazione devono essere indipendenti dalla produzione.

### 20.1.6.2 Requisiti generali

<sup>1</sup> L'attrezzatura dev'essere idonea agli esami necessari.

<sup>2</sup> I processi d'esame devono svolgersi secondo una procedura definita ed essere registrati in rendiconti.

<sup>3</sup> I rendiconti d'esame delle materie prime devono essere conservati per almeno un anno oltre la durata di utilizzabilità, i rendiconti d'esame dei prodotti finiti per almeno un anno dopo la data di scadenza.

<sup>4</sup> Il responsabile tecnico risponde della qualità delle materie prime, dei prodotti intermedi e finiti e della liberazione.

### 20.1.6.3 Campionamento

<sup>1</sup> I campioni prelevati a scopo d'esame devono essere rappresentativi del lotto di materiale o di prodotto da cui sono stati prelevati.

<sup>2</sup> Nel campionamento si devono prendere dei provvedimenti per evitare contaminazioni e contaminazioni crociate.

<sup>3</sup> Per l'esame di identità di una materia prima dev'essere prelevato un campione da ogni recipiente.

<sup>4</sup> Dei prodotti che devono essere sottoposti a controllo analitico finale occorre conservare un numero adeguato di campioni di riferimento almeno fino alla data di scadenza.

### 20.1.6.4 Esame

#### *Esame delle materie prime*

<sup>1</sup> I requisiti e gli esami di qualità si basano sulla Farmacopea vigente in Svizzera e, se questa non contiene prescrizioni in merito, su altre farmacopee, formulari o standard riconosciuti dalle autorità (Istituto, Farmacista cantonale). Se non esistono standard riconosciuti dalle autorità si devono definire degli standard propri, su basi scientifiche (con ricerche proprie o documentati da bibliografia specializzata).

<sup>2</sup> L'identità del contenuto di ogni recipiente dev'essere garantita.

<sup>3</sup> Le materie prime si devono acquistare dal fabbricante o dal fornitore con un certificato d'analisi specifico per il lotto. L'affidabilità del fabbricante o del fornitore che ha rilasciato il certificato dev'essere verificata preventivamente. In un controllo amministrativo al ricevimento si deve controllare il numero di lotto sul bollettino di consegna, sul certificato d'analisi e sull'etichetta e verificare se le specifiche corrispondono allo standard di qualità richiesto (se del caso alla Farmacopea) e se il lotto è stato liberato in base a risultati conformi alle specifiche. Di ogni contenitore si devono controllare l'etichetta, l'integrità della confezione e, se

del caso, la chiusura che ne garantisce l'originalità. Il controllo al ricevimento dev'essere documentato.

<sup>4</sup> Se il fabbricante o il fornitore garantisce mediante certificato per ogni lotto la qualità richiesta delle materie prime, esse devono essere esaminate solamente per quanto riguarda l'identità.

Di regola la prova dell'identità si effettua mediante gli esami di identificazione della Farmacopea o altri metodi adatti. Se avviene in altro modo il responsabile tecnico deve motivarlo in base ad una valutazione documentata dei rischi.

All'esame di identità delle materie prime si può rinunciare completamente soltanto se il rispettivo fornitore

a. ne può garantire l'identità per ogni contenitore e

b. dispone di un'autorizzazione d'esercizio rilasciata da Swissmedic che lo autorizza a farlo.

<sup>5</sup> Di norma i medicinali pronti all'uso liberati utilizzati come materie prime non sono esaminati.

#### *Esame dei prodotti finiti*

<sup>6</sup> I requisiti e gli esami di qualità tengono conto delle proprietà del prodotto, del suo uso e dei rischi inerenti alla fabbricazione. In casi giustificati il responsabile tecnico, dopo aver proceduto a una valutazione dei rischi, può prescindere da un controllo analitico finale.

<sup>7</sup> Abitualmente i medicinali fabbricati ad hoc non sono sottoposti ad esami analitici di controllo di qualità.

#### *Reattivi di laboratorio utilizzati per esami*

<sup>8</sup> I reattivi di laboratorio fabbricati per essere tenuti in stock devono essere muniti della data di fabbricazione e dell'indicazione della durata di utilizzabilità.

### 20.1.6.5 Liberazione

<sup>1</sup> Il responsabile tecnico risponde della qualità dei medicinali fabbricati e della loro liberazione. La liberazione va documentata. A tal fine si deve in particolare verificare la documentazione di fabbricazione e di controllo.

<sup>2</sup> Mediante la liberazione si conferma che i medicinali corrispondono alle specifiche valide e sono stati fabbricati usando un procedimento valido e conformemente alle presenti norme della Buona prassi di fabbricazione.

12/20.01.07

### 20.1.7 Fabbricazione assegnata a terzi

il mandatario e una terza parte contraente deve garantire che le informazioni sulla fabbricazione e le informazioni critiche siano disponibili esattamente come concordato tra il committente e il mandatario originari.

#### 20.1.7.1 Principi

<sup>1</sup> In dipendenza delle condizioni locali le attività assegnate a terzi possono comprendere vere e proprie attività di fabbricazione, quali lavorazione, confezionamento o controllo di qualità, come pure prestazione di servizi che influiscono notevolmente sulla qualità dei prodotti fabbricati o sui risultati di esami, quali ad esempio lavori di pulizia o manutenzione di installazioni o apparecchi importanti.

<sup>2</sup> Tutte le attività che potrebbero influire sulla qualità dei prodotti fabbricati e sono assegnate a terzi devono essere oggetto di un accordo scritto. Questo accordo è di natura tecnico-specialistica e serve ad evitare malintesi e garantire una qualità sufficiente.

<sup>3</sup> In casi particolari è possibile passare a terzi un'attività di fabbricazione ad hoc o d'esame senza accordo scritto (cioè senza contratto); lo si deve documentare.

#### 20.1.7.2 Requisiti generali

<sup>1</sup> Il committente e il mandatario devono stipulare un contratto scritto che definisca esattamente l'incarico: esso deve stabilire chiaramente i requisiti, come pure i compiti e le responsabilità di ciascuna parte.

<sup>2</sup> Il contratto è approvato e firmato dal mandatario e dal responsabile tecnico del committente.

#### 20.1.7.3 Committente

<sup>1</sup> Nel contratto il committente deve indicare esattamente l'estensione dei servizi che richiede e quali requisiti valgono in questo contesto.

<sup>2</sup> Il committente deve accertarsi che il mandatario sia competente e, dove applicabile, sia in possesso delle autorizzazioni d'esercizio per le attività da svolgere.

<sup>3</sup> Il committente deve garantire che tutte le attività svolte su incarico dal mandatario sono state eseguite conformemente ai requisiti e che i prodotti lavorati che gli sono stati forniti soddisfano le specifiche e sono stati liberati da un responsabile tecnico. Il committente è responsabile della liberazione.

#### 20.1.7.4 Mandatario

<sup>1</sup> Il mandatario deve disporre di locali, attrezzatura, competenza e personale idonei ad eseguire l'incarico conformemente alle norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità e alle esigenze del prodotto.

<sup>2</sup> Tutte le attività devono essere svolte conformemente al contratto.

<sup>3</sup> Tutte le prestazioni e i risultati che derogano ai requisiti stabiliti contrattualmente devono essere comunicati al responsabile tecnico del committente.

<sup>4</sup> Senza previa valutazione e consenso del committente, il mandatario non può passare a terzi nessuna delle attività che gli sono state assegnate con il contratto stipulato. Un accordo tra

#### 20.1.7.5 Contratto

<sup>1</sup> Il contratto stipulato tra il committente e il mandatario deve specificare le rispettive responsabilità riguardanti la lavorazione, il confezionamento, il controllo di qualità di materie prime, prodotti intermedi, prodotto finito e materiali di confezionamento, la prestazione di servizi rilevanti per quanto riguarda la qualità e la liberazione.

<sup>2</sup> Il contratto stabilisce chi è responsabile della conservazione dei rendiconti e dei campioni di riferimento.

<sup>3</sup> Il contratto deve accordare al committente il diritto di sottoporre ad audit l'azienda del mandatario e di prendere visione in qualsiasi momento di documenti rilevanti per quanto riguarda la qualità.

12/20.01.08

12/20.01.09

## 20.1.8 Contestazioni e ritiro di prodotti

### 20.1.8.1 Principi

Le contestazioni riguardanti la qualità di prodotti finiti (errori, difetti, reclami e altri segni di problemi inerenti alla qualità) devono essere esaminate con cura conformemente a procedure scritte. Al fine di poter ritirare rapidamente ed efficacemente dei prodotti finiti con gravi difetti occorre prevedere uno schema idoneo a cui attenersi.

### 20.1.8.2 Contestazioni riguardanti la qualità

<sup>1</sup> Le contestazioni riguardanti la qualità devono essere esaminate. Occorre prendere misure idonee a garantire che i difetti constatati non si ripetano. La provenienza e il contenuto delle contestazioni, le misure prese e gli esami eseguiti devono essere registrati. Nel relativo rendiconto di fabbricazione si deve far riferimento a questa documentazione.

<sup>2</sup> Se si constata un difetto in un prodotto si deve esaminare se l'ulteriore dispensazione di questo prodotto debba essere precauzionalmente sospesa e se il difetto riguardi altri prodotti. Il problema dev'essere esaminato approfonditamente.

### 20.1.8.3 Ritiro di prodotti

<sup>1</sup> Se si constatano dei difetti potenzialmente pregiudizievoli alla salute si deve immediatamente avviare la procedura di ritiro del lotto e informare l'autorità competente.

<sup>2</sup> La procedura generale per il ritiro deve essere definita per iscritto.

<sup>3</sup> I prodotti ritirati devono essere contrassegnati come tali e immagazzinati separatamente. In attesa di una decisione in merito all'ulteriore modo di procedere bisogna garantire che non siano dispensati per errore.

<sup>4</sup> Lo svolgimento del ritiro di un prodotto deve essere documentato. Si deve stilare un rapporto finale che comprenda un bilancio comparativo tra i quantitativi di prodotto forniti e quelli recuperati.

## 20.1.9 Autoispezione

### 20.1.9.1 Principi

Il sistema di garanzia della qualità, comprendente gli aspetti riguardanti il personale, i locali, l'attrezzatura, la documentazione, la produzione, il controllo di qualità, la distribuzione dei medicinali, i provvedimenti da prendere in caso di contestazioni come pure la fabbricazione assegnata a terzi, dev'essere esaminato a intervalli regolari allo scopo di verificarne la conformità ai principi della Buona prassi di fabbricazione. Questo esame va documentato.

12/20.02.00

12/20.02.B

## 20.2 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali sterili in piccole quantità (allegato sui medicinali sterili)

### 20.2.B Definizioni

#### Area pulita

È un'area con controllo ambientale definito per quanto riguarda la contaminazione particolata e microbica. Questa area è costruita e utilizzata in modo che la penetrazione, la formazione e la permanenza di impurezze siano ridotte quanto possibile.

#### Dispositivo di trasferimento

È un'unità applicata stabilmente o staccabile che permette di trasferire del materiale in o da un recipiente o isolatore senza che tale materiale venga a contatto con l'ambiente esterno.

#### Filtrazione sterile

Filtrazione di una soluzione attraverso un filtro o una membrana che trattengono i batteri.

#### Isolatore

È un'unità stagna che, con l'impiego di tecnologie di confinamento, garantisce un'area di lavoro chiusa, controllata.

#### Ricostituzione di medicinali sterili

Preparazione alla somministrazione di medicinali sterili omologati secondo l'informazione professionale o l'informazione destinata alle/ai pazienti (vedi anche la definizione di «Preparazione alla somministrazione di medicinali sterili»).

#### Principio attivo potenzialmente nocivo alla salute

Principio attivo usato per la fabbricazione di un determinato prodotto che, a causa del suo effetto o delle sue proprietà potenzialmente tossiche o sensibilizzanti, costituisce un rischio per la salute dell'utilizzatore di un medicinale con contaminazione crociata, per esempio citostatici o antibiotici beta-lattamici.

Internazionalmente si usa anche la definizione «sostanza molto attiva».

#### Procedimento chiuso (sistema chiuso)

È un procedimento in cui un prodotto sterile viene fabbricato trasferendo delle materie prime o delle soluzioni sterili, direttamente o utilizzando un dispositivo di trasferimento sterile, in un recipiente a chiusura ermetica precedentemente sterilizzato senza che la soluzione venga a contatto con l'ambiente esterno. Prendendo delle misure precauzionali adeguate (produzione in area pulita di classe A rispettando le relative prescrizioni), un'unica aspirazione di una soluzione da una fiala da spezzare aperta immediatamente prima può essere considerata come un procedimento chiuso.

### 20.2.A Introduzione

12/20.02.A

#### 20.2.A.1 Scopo

Questo capitolo completa il capitolo «20.1 Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» e stabilisce le norme per la fabbricazione di medicinali sterili in piccole quantità.

L'allegato comprende metodi per la fabbricazione di medicinali sterili:

- sterilizzazione nel recipiente finale
- fabbricazione asettica

#### 20.2.A.2 Campo d'applicazione

Le presenti norme enunciano in primo luogo le norme valide per tutti i medicinali sterili. Esse, se necessario, sono completate da istruzioni specifiche per la fabbricazione di una determinata categoria di prodotti.

Non si applicano alla preparazione alla somministrazione di medicinali sterili, inclusa la ricostituzione di medicinali sterili omologati (vedi capitolo «20.2.B Definizioni»).

### **Preparazione alla somministrazione di medicinali sterili**

12/20.02.01

Qualsiasi manipolazione successiva alla fabbricazione, necessaria per portare un medicinale nella forma somministrabile (vedi anche la definizione di «Ricostituzione di medicinali sterili»).

### **20.2.1 Sistema di garanzia della qualità**

I requisiti del capitolo «20.1.1 Sistema di garanzia della qualità» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

#### **Sanitizzare**

Prendere dei provvedimenti per ridurre la presenza di germi.

12/20.02.02

## 20.2.2 Personale

I requisiti del capitolo «20.1.2 Personale» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

A complemento dei requisiti del capitolo 20.1.2 valgono i requisiti elencati qui di seguito.

### 20.2.2.1 Requisiti generali

<sup>1</sup> Tutte le persone che esercitano attività nell'ambito della fabbricazione di medicinali sterili devono essere consapevoli delle conseguenze che deroghe da processi convalidati possono avere sia sulla qualità del prodotto che sulla sicurezza del paziente e del personale.

<sup>2</sup> La persona responsabile della fabbricazione di medicinali sterili deve essere in possesso delle conoscenze necessarie sulla tecnologia dell'area pulita e dell'aria pulita per comprendere gli aspetti critici dal profilo della qualità delle installazioni costruttive e dell'attrezzatura (come per esempio di sistemi d'aerazione, filtri HEPA, autoclavi, banchi di lavoro con flusso laminare, isolatori ecc.).

### 20.2.2.2 Istruzione e formazione continua

<sup>1</sup> La fabbricazione di medicinali sterili deve essere eseguita da personale sufficientemente istruito. L'istruzione deve garantire che il personale:

- abbia conoscenze sufficienti delle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità e conosca le misure di garanzia della qualità specifiche dell'azienda che ne derivano
- abbia competenza nelle capacità necessarie per la fabbricazione di medicinali sterili
- abbia conoscenze microbiologiche rilevanti per la fabbricazione di medicinali sterili

<sup>2</sup> La competenza di ogni persona che partecipa alla fabbricazione di prodotti sterili deve essere verificata regolarmente. Se necessario si devono effettuare delle nuove istruzioni teoriche e/o pratiche.

### 20.2.2.3 Igiene del personale

<sup>1</sup> Nell'area pulita non si possono portare orologio da polso, trucco e gioielli.

<sup>2</sup> Cambiare abito e lavarsi devono aver luogo secondo una procedura scritta.

<sup>3</sup> Mangiare, bere e fumare nell'area pulita non sono permessi.

### 20.2.2.4 Abbigliamento

<sup>1</sup> Il tipo e la qualità dell'abbigliamento devono essere adatti ai lavori e alla classe di area pulita dell'area di lavoro. L'abbigliamento deve essere indossato e cambiato in modo da proteggere il prodotto da contaminazione.

L'abbigliamento richiesto per ogni classe di area pulita è descritto qui di seguito:

*Classe di area pulita D:* i capelli, le braccia e se del caso la barba e i baffi devono essere coperti. Si devono indossare l'abbigliamento di protezione abituale e scarpe o soprascarpe adatte. Si devono prendere provvedimenti adatti ad evitare qualsiasi contaminazione dall'esterno dell'area pulita.

*Classe di area pulita C:* i capelli, le braccia e se del caso la barba e i baffi devono essere coperti. Si devono indossare un abito in una o due parti con orlo chiuso ai polsi e bavero alto e scarpe o soprascarpe adatte. Abito e scarpe o soprascarpe non devono praticamente cedere fibre o particelle all'ambiente.

*Classe di area pulita A o B:* un copricapo deve coprire completamente i capelli e se del caso la barba e i baffi. Esso deve essere infilato nel bavero dell'abito. Il viso deve essere completamente coperto per impedire che delle particelle arrivino nell'ambiente. Inoltre si devono portare dei guanti di gomma o di plastica adatti, sterilizzati, non cosparsi di talco e calzature sterilizzate o disinfettate. Le gambe dei pantaloni devono essere infilate nelle calzature e le maniche nei guanti. L'abbigliamento di protezione non deve praticamente cedere fibre o particelle all'ambiente e deve trattenere particelle provenienti dal corpo.

È importante controllare visivamente che l'abbigliamento sia in stato ineccepibile e gli orli stringano bene.

<sup>2</sup> L'abbigliamento extraprofessionale non dovrebbe essere portato in spogliatoi collegati a locali delle classi di area pulita B e C. Ad ogni collaboratore attivo in un locale della classe di area pulita A o B, per ogni sessione di lavoro, si deve mettere a disposizione abbigliamento di protezione pulito, sterile (sterilizzato o adeguatamente sanificato). I guanti vanno sanificati regolarmente durante il lavoro. La mascherina e i guanti devono essere cambiati almeno per ogni sessione di lavoro.

<sup>3</sup> La frequenza con cui lavare l'abbigliamento deve essere adattata all'attività di fabbricazione. Per l'abbigliamento indossato in aree delle classi di area pulita C e B si devono impiegare detersivi biocidi o raggi gamma.

12/20.02.03

## 20.2.3 Locali e attrezzatura

I requisiti del capitolo «20.1.3 Locali e attrezzatura» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

A complemento dei requisiti del capitolo 20.1.3 valgono i requisiti elencati qui di seguito.

### 20.2.3.1 Requisiti generali

<sup>1</sup> La produzione deve aver luogo in un ambiente che comporti un rischio di contaminazione minimo per i materiali ed i prodotti.

<sup>2</sup> Nelle aree pulite può essere presente solo il numero necessario di persone.

<sup>3</sup> Nella fabbricazione di medicinali contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute (p.es. citostatici) vanno inoltre presi degli ulteriori provvedimenti affinché la persona addetta alla fabbricazione sia protetta dai materiali da usare.

### 20.2.3.2 Aree di fabbricazione

<sup>1</sup> Nell'area di fabbricazione tutte le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili e senza fessure per evitare che si staccino o si accumulino delle particelle e permettere una pulizia e, se del caso, disinfezione ripetute.

<sup>2</sup> Per diminuire l'accumulo di polvere e facilitare la pulizia non devono esserci nicchie inaccessibili e la presenza di mensole, scaffali, armadi e attrezzature va ridotta per quanto possibile. Le porte devono essere costruite in modo da evitare punti inaccessibili per la pulizia. Per questo motivo le porte scorrevoli non sono adatte.

<sup>3</sup> I controsoffitti devono essere sigillati per impedire contaminazioni provenienti dallo spazio sovrastante.

<sup>4</sup> Le tubazioni e le condutture devono essere installate in modo da evitare che ci siano punti difficili da pulire.

<sup>5</sup> Secondo i requisiti ambientali (vedi il capitolo «20.2.10 Monitoraggio»), le aree pulite per la produzione di medicinali sterili sono suddivise in 4 classi (A, B, C e D). La classe dell'area pulita deve essere stabilita in riferimento alle attività da esercitare e ai prodotti da fabbricare.

Conseguentemente, per ogni singola area pulita o per una serie di aree pulite si devono definire delle specifiche per le condizioni in stato di attività (l'impianto funziona nello stato di attività definito col numero prescritto di addetti) e per le condizioni in stato di riposo (locali completamente attrezzati per la produzione, in assenza del personale). Per rispettare le condizioni specificate devono essere definiti una filtrazione appropriata dell'aria (filtri HEPA terminali per le classi di area pulita A, B e C) e un numero sufficiente di rinnovi dell'aria. Per ottenere in modo affidabile le condizioni in stato di attività i locali devono essere concepiti in modo che alla fine di un processo di produzione siano ripristinate le condizioni in stato di riposo dopo che l'aerazione abbia funzionato per circa 15-20 minuti (valore indicativo).

<sup>6</sup> La produzione di medicinali sterili deve aver luogo in aree pulite costruite a tal fine con funzione di chiusa che permettano l'accesso del personale e l'introduzione di materiale e attrezzatura. Gli spogliatoi devono essere concepiti come chiusi e utilizzati in modo da ridurre al minimo possibile la contaminazione dell'abbigliamento protettivo con microorganismi e particelle. Devono essere ventilati efficacemente con aria filtrata. In stato di riposo l'ultima zona dello spogliatoio deve avere la stessa classe di area pulita dell'area successiva.

<sup>7</sup> Le diverse porte di una chiusa non devono essere aperte contemporaneamente. L'apertura contemporanea di più di una porta dev'essere impedita con provvedimenti adatti, come per esempio un blocco o un sistema d'allarme visivo e/o acustico.

<sup>8</sup> L'apporto di aria filtrata deve avvenire in modo da mantenere in tutte le condizioni di attività una pressione positiva dell'aria rispetto ad aree adiacenti di classe inferiore e una ventilazione efficiente. Le differenze di pressione tra aree adiacenti di classi differenti devono essere di 10-15 Pascal (valore indicativo). Occorre prestare particolare attenzione alla protezione della zona a più alto rischio, cioè l'ambiente immediato a cui sono esposti un prodotto e i costituenti puliti che vengono a contatto con esso. All'occorrenza le diverse raccomandazioni riguardanti l'apporto d'aria e le differenze di pressione devono essere adattate, per esempio se si deve impedire la diffusione di medicinali contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute. In determinate fasi di lavorazione può essere necessario decontaminare gli impianti e trattare adeguatamente l'aria in uscita da un'area pulita.

<sup>9</sup> Si deve dimostrare che le condotte dell'aria non costituiscono un rischio di contaminazione; per esempio che la circolazione dell'aria non trasporti particelle provenienti da una persona, da un'attività o da una macchina in una zona a rischio più alto.

<sup>10</sup> Dev'essere garantito che disturbi nell'apporto d'aria siano individuati. Se è importante mantenere una differenza di pressione tra diverse aree, tra queste aree si deve installare un manometro per poter rilevare la differenza di pressione attuale.

<sup>11</sup> I lavandini non sono permessi nelle aree pulite delle classi A e B. In altre aree si devono installare dei sifoni intercettatori tra la macchina o il lavandino e gli scarichi. Gli scarichi situati nel pavimento in locali di classe di area pulita inferiore devono essere muniti di valvole antirigurgito o di chiusure per evitare il riflusso. I lavandini e gli scarichi devono essere regolarmente controllati e disinfettati. I lavabi, in generale, devono trovarsi solo nella prima parte degli spogliatoi.

<sup>12</sup> Se in un locale ci sono parecchi posti di lavoro si deve procedere a una valutazione documentata dei rischi e prendere dei provvedimenti appropriati prima di lavorare contemporaneamente a prodotti differenti.

#### 20.2.3.2.1 Aree di fabbricazione per prodotti sterilizzati nel recipiente finale

<sup>1</sup> La maggior parte dei prodotti intermedi e dei prodotti finiti devono essere fabbricati in un'area pulita almeno di classe D affinché si possa ridurre il più possibile il rischio di contaminazione microbica e particellare. La fabbricazione di prodotti che presentano un insolito rischio di contaminazione da microorganismi, per esempio perché favoriscono attivamente la crescita dei microbi (p.es. creme idrofile o sospensioni acquose) o che vengono conservati a lungo prima della sterilizzazione deve avvenire in un'area pulita di classe C.

<sup>2</sup> Il riempimento dei recipienti di prodotti previsti per la sterilizzazione finale deve avvenire in un'area pulita almeno di classe C.

Se il prodotto è esposto a un insolito rischio di contaminazione dovuta all'ambiente a causa di determinate fasi di lavoro, per esempio se il riempimento dei recipienti avviene lentamente o in recipienti a collo largo, oppure se i recipienti restano necessariamente aperti per più di qualche secondo prima della chiusura o della termosigillatura, il processo di riempimento deve avvenire in un'area pulita di classe A con un ambiente circostante di classe almeno C.

**Tab. 20.2.3.2.1-1: esempi di fasi di lavoro della fabbricazione di prodotti sterilizzati nel recipiente finale da effettuarsi in diverse classi di area pulita**

Classe	Esempi di fasi di lavoro per prodotti sterilizzati nel recipiente finale
A	Riempimento dei recipienti in presenza di un rischio insolito.
C	Fabbricazione di soluzioni in presenza di un rischio insolito. Riempimento dei recipienti.
D	Fabbricazione di soluzioni per successivo riempimento dei recipienti.

**20.2.3.2.2 Aree di fabbricazione per la fabbricazione aseptica**

<sup>1</sup> Dopo la pulizia i componenti di oggetti dell'attrezzatura devono essere maneggiati in un'area pulita di classe almeno D.

Le soluzioni sottoposte a filtrazione sterilizzante durante il processo di produzione devono essere fabbricate in un'area pulita di classe C.

Se le soluzioni non sono sottoposte a filtrazione sterilizzante, i materiali e i prodotti devono essere sterili e apprestati o fabbricati in un'area pulita di classe A.

I prodotti fabbricati asepticamente (procedimenti aperti e chiusi) devono essere maneggiati e i loro recipienti riempiti in aree pulite di classe A, come un banco di lavoro con flusso laminare (FL) o un isolatore in sovrappressione.

**Tab. 20.2.3.2.2-1: Esempi di fasi di lavoro della fabbricazione aseptica da effettuarsi in diverse classi di area pulita**

Classe	Esempi di fasi di lavoro della fabbricazione aseptica
A	Fabbricazione e riempimento dei recipienti aseptici
C	Fabbricazione di soluzioni destinate a filtrazione sterilizzante
D	Maneggio di componenti di oggetti dell'attrezzatura dopo la pulizia

<sup>2</sup> In locali a pressione ridotta per proteggere il personale e l'ambiente da contaminazione si possono fabbricare solamente medicinali contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute (per esempio citostatici). In questo caso, per evitare la contaminazione dei medicinali si devono prendere dei provvedimenti appropriati come un ambiente circostante con aria di qualità adatta o sistemi di chiuse con sovrappressione.

Un banco di lavoro con flusso laminare (FL) non è adatto per fabbricare medicinali contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute (per esempio citostatici). A tal fine si deve utilizzare un isolatore o un banco di lavoro di sicurezza biologica di classe II (BSM II) in cui l'aria fluisca nel banco di sicurezza biologica dall'alto al basso e non in direzione dell'operatore.

Per un funzionamento adeguato del banco di lavoro di sicurezza biologica di classe II esso dovrebbe preferibilmente funzionare in permanenza. Un funzionamento permanente può essere mantenuto anche in modalità stand-by (con vetro frontale chiuso) e velocità del ventilatore ridotta.

Se il banco di lavoro di sicurezza biologica di classe II non funziona in permanenza si dovrebbe garantire un periodo di funzionamento preliminare sufficiente per ottenere le condizioni di pulizia richieste.

<sup>3</sup> Dato che in un prodotto fabbricato asepticamente non ha luogo una sterilizzazione finale, nella fabbricazione di questo prodotto la carica microbiologica dell'ambiente in cui si svolge è della massima importanza. Perciò l'ambiente dev'essere sorvegliato e soltanto personale autorizzato può avervi accesso. Senza giustificazione, l'ambiente circostante il FL e il BSM II deve soddisfare le condizioni della classe B e, per un isolatore a scopi farmaceutici, della classe D.

**Tab. 20.2.3.2.2-2 Sintesi delle classi di area pulita minime richieste**

	Area di lavoro	Ambiente circostante
FL/BSM II	Classe A	Classe B
Isolatore	Classe A	Classe D

**20.2.3.2.3 Valutazione dei rischi**

<sup>1</sup> Qualsiasi giustificazione per un ambiente (per i prodotti sterilizzati nel recipiente finale) o un ambiente circostante (per i prodotti fabbricati asepticamente) di una classe inferiore deve basarsi su una valutazione dei rischi documentata. Fattori di una tale valutazione possono essere per esempio:

- Intervallo tra la produzione e l'uso
- Impiego di un procedimento chiuso (vedi Definizioni)
- Tipo e composizione del prodotto
- Via di somministrazione del prodotto
- Durata dell'uso del prodotto
- Pericolosità potenziale del prodotto per la salute del personale che partecipa alla sua produzione (per esempio medicinali contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute, quali dei citostatici)

<sup>2</sup> Per minimizzare il rischio di contaminazioni crociate, per la produzione di determinati prodotti, in particolare quelli contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute (quali i citostatici), devono essere riservati dei locali speciali. In questi locali possono essere fabbricati altri prodotti solo se sono state effettuate le valutazioni dei rischi richieste e prese le misure precauzionali necessarie.

**20.2.3.2.4 Pulizia**

<sup>1</sup> Le aree pulite devono essere pulite regolarmente in base a una procedura documentata e approvata. Il personale addetto alla pulizia dev'essere debitamente istruito. La formazione deve comprendere gli aspetti rilevanti delle GMP e gli eventuali rischi inerenti ai prodotti ed essere documentata. La competenza del personale addetto alla pulizia dev'essere verificata prima che sia autorizzato a lavorare da solo.

<sup>2</sup> L'attrezzatura riservata alla pulizia dev'essere utilizzata e conservata in modo da minimizzare il rischio di contaminazione. I panni per la pulizia devono essere gettati o sterilizzati dopo ogni uso.

<sup>3</sup> I detersivi e i disinfettanti non devono contenere microorganismi vivi e quelli utilizzati in aree pulite di classe A e B devono essere sterili e non contenere spore.

<sup>4</sup> L'efficacia della pulizia dev'essere regolarmente dimostrata, prelevando dalle superfici dei campioni microbiologici mediante piastre di contatto o tamponi.

<sup>5</sup> Periodicamente va preso in considerazione l'impiego di agenti sporicidi per diminuire la contaminazione da parte di microrganismi sporogeni.

12/20.02.04

## 20.2.4 Documentazione

<sup>6</sup> Per i detersivi e i disinfettanti che vengono introdotti in aree pulite si deve stabilire una durata di consumo.

I requisiti del capitolo «20.1.4 Documentazione» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

12/20.02.05

## 20.2.5 Produzione

I requisiti del capitolo «20.1.5 Produzione» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

A complemento dei requisiti del capitolo 20.1.5 valgono i requisiti elencati qui di seguito.

### 20.2.5.1 Requisiti generali

<sup>1</sup> L'alto rischio inerente alla produzione di medicinali sterili è ridotto dato che essa ha luogo in aree pulite con uno svolgimento adatto secondo criteri di garanzia della qualità.

<sup>2</sup> Tutte le fasi di lavoro nella produzione di prodotti sterili devono essere descritte in modo esauriente (descrizioni di processo, SOPs) per garantire che il risultato della produzione sia un prodotto sterile della qualità richiesta.

<sup>3</sup> Tutti i processi di sterilizzazione ed anche l'efficacia di ogni nuovo procedimento devono essere convalidati.

<sup>4</sup> Particolare attenzione è necessaria se il metodo di sterilizzazione non è descritto nella Farmacopea o se dev'essere sterilizzato un prodotto che non sia una vera soluzione acquosa od oleosa.

<sup>5</sup> Quando durante la stessa sessione di lavoro si fabbrica una serie di prodotti simili per un gruppo di pazienti, per esempio concentrazioni differenti di un preparato citotossico, si deve lavorare con particolare accuratezza per evitare degli errori.

<sup>6</sup> La contaminazione microbiologica delle materie prime dev'essere bassa.

<sup>7</sup> Nelle aree pulite i materiali che possono rilasciare delle fibre possono essere presenti solo in piccola quantità.

<sup>8</sup> Se necessario si devono prendere dei provvedimenti per minimizzare la contaminazione con particelle del prodotto finito.

<sup>9</sup> Dopo il riempimento il recipiente dev'essere chiuso ermeticamente.

### 20.2.5.2 Sterilizzazione a calore umido

<sup>1</sup> Ogni ciclo di sterilizzazione dev'essere registrato e le registrazioni devono essere approvate come parte della procedura di liberazione.

<sup>2</sup> Per una sterilizzazione efficace tutto il materiale dev'essere sottoposto al trattamento richiesto e il procedimento dev'essere tale da raggiungere questo obiettivo. L'efficacia del procedimento di sterilizzazione dev'essere dimostrata nella prima applicazione, poi a intervalli regolari e in caso di modifiche dell'attrezzatura o del procedimento. Gli intervalli in cui avviene la dimostrazione regolare sono stabiliti in base ai rischi.

<sup>3</sup> Si devono stabilire dei modelli di carica convalidati. A tal fine può essere utile fotografare la disposizione o fare dei disegni dettagliati per garantire che la carica sia effettuata sempre allo stesso modo.

<sup>4</sup> La temperatura e la pressione devono essere registrate in ogni ciclo di sterilizzazione. Se non si lavora con un metodo della Farmacopea questi valori devono essere verificati periodicamente mediante tabelle che indicano la pressione del vapore. Gli apparecchi di sorveglianza e i loro diagrammi registrati devono funzionare indipendentemente dagli strumenti di comando.

<sup>5</sup> Esami di evacuazione dell'aria dalla camera e di non ermeticità della stessa si devono eseguire regolarmente.

<sup>6</sup> Si deve garantire che il vapore utilizzato per la sterilizzazione sia di qualità adatta e non contenga aggiunte in quantità tali da poter provocare una contaminazione del prodotto o dell'attrezzatura.

### 20.2.5.3 Produzione aseptica

<sup>1</sup> I passi più importanti della produzione aseptica sono:

- Installazione e mantenimento del posto di lavoro conformemente ai requisiti applicabili al posto di lavoro e all'ambiente circostante
- Preparazione e maneggio dei materiali, specialmente la loro disinfezione
- Introduzione delle materie prime e dei materiali nell'area di produzione
- Applicazione delle tecniche fondamentali della produzione aseptica, quali evitare il contatto con superfici critiche, posizionare correttamente i materiali nel flusso laminare, utilizzare un'attrezzatura specifica e sanitzare regolarmente i guanti
- Separazione dei materiali e organizzazione del loro flusso per garantire che non avvengano contaminazioni crociate e scambi di prodotti
- Eliminazione dei prodotti e dei rifiuti dall'area di produzione
- Riduzione al minimo del numero di persone presenti nel locale
- Di preferenza introduzione esclusivamente di materiali sterili nelle aree pulite di classe A e B, come per esempio piastre di sedimentazione, tamponi e materiali di pulizia. Se ciò non è possibile si devono prendere dei provvedimenti per una decontaminazione sufficiente

<sup>2</sup> Le convalide di processo di fasi di produzione in condizioni aettiche devono essere effettuate con dei mezzi di cultura complessi per simulare il lavoro in condizioni aettiche (Media Fills). Le simulazioni di processo servono contemporaneamente anche a controllare se le persone partecipanti alla produzione aseptica dispongono di competenze e capacità specifiche in materia di tecniche di produzione aettica.

Le simulazioni di processo devono essere effettuate all'inizio e poi a intervalli regolari in dipendenza dei rischi, come pure se sono state apportate delle modifiche significative all'attrezzatura e al procedimento. La giustificazione della frequenza di questi controlli periodici dev'essere documentata. Comunque il controllo dovrebbe aver luogo almeno una volta all'anno.

<sup>3</sup> Le simulazioni di processo devono essere prima programmate e poi effettuate. Esse devono:

- comprendere un numero di unità fabbricate adeguato al volume di produzione
- includere i materiali d'imballaggio primari utilizzati abitualmente
- riprodurre il meglio possibile il decorso di routine della fabbricazione aseptica, cioè le operazioni correnti, e
- comprendere tutti i passi critici della produzione.

Esse dovrebbero tener conto delle situazioni più sfavorevoli, ad esempio la presenza del numero massimo consentito di persone.

La scelta dei mezzi di cultura va fatta sia in base alla forma di somministrazione del prodotto che alla selettività, limpidezza,

concentrazione e attitudine alla sterilizzazione del mezzo di cultura.

I recipienti contenenti mezzi di cultura devono essere incubati a una temperatura adatta. Si deve prestare attenzione che tutte le superfici vengano a contatto col mezzo di cultura. I recipienti riempiti dovrebbero essere incubati per almeno 14 giorni e in questo lasso di tempo non devono presentare alcun intorbidamento. Abituamente si incuba dapprima per almeno 7 giorni a una temperatura di 20-25°C e successivamente, fino a una durata complessiva di almeno 14 giorni, a 30-35°C. Per ulteriori istruzioni si veda il documento PIC/S PI 007.

I risultati si devono valutare e, in caso di differenza rispetto ai requisiti, si devono prendere delle misure di correzione stabilite in precedenza. Inoltre si deve sottoporre ogni contaminazione a un'analisi completa, anche se si sospetta un difetto di ermeticità di un recipiente.

#### 20.2.5.4 Produzione asettica di medicinali contenenti dei principi attivi potenzialmente nocivi alla salute (p.es. citostatici)

I rischi inerenti a medicinali contenenti principi attivi potenzialmente nocivi alla salute (p.es. citostatici) si devono minimizzare mediante provvedimenti adatti.

Esempi di provvedimenti tecnici nella produzione sono:

- Produzione secondo istruzioni di fabbricazione individuali in caso di composizione specifica per il paziente
- Uso di materiali monouso come imballaggi primari
- Uso di procedimenti di produzione chiusi
- Uso di imballaggi primari di plastica
- Confezionamento dei prodotti fabbricati in film o sacchetti ermetici.

Si devono pure prendere dei provvedimenti per la protezione dell'operatore addetto alla fabbricazione. Raccomandazioni per la protezione del personale si trovano nell'opuscolo «La sicurezza nell'uso dei medicinali in ambito sanitario», edito dalla SUVA.

## 20.2.6 Controllo di qualità

I requisiti del capitolo «20.1.6 Controllo di qualità» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

A complemento dei requisiti del capitolo 20.1.6 valgono i requisiti elencati qui di seguito.

### 20.2.6.1 Requisiti generali

<sup>1</sup> Non è necessaria un'analisi microbiologica di ogni lotto.

Come alternative si può stabilire un programma di analisi microbiologiche regolari delle unità fabbricate in un determinato lasso di tempo o un programma di esecuzione regolare di simulazioni di processo con dei mezzi di cultura.

<sup>2</sup> Ogni crescita di microorganismi nel prodotto fabbricato dev'essere esaminata e registrata in un rapporto di non conformità.

<sup>3</sup> I prelievi di campioni dal recipiente finale a fabbricazione terminata e da unità da distribuire possono pregiudicare l'integrità del prodotto e sono quindi sconsigliati. Recipienti quali fiale di vetro o di plastica termosaldate devono essere esaminati per accertarne l'assoluta integrità.

<sup>4</sup> I collaboratori che operano nel laboratorio analitico devono avere delle approfondite conoscenze di microbiologia e dimestichezza con i requisiti riguardanti i medicinali sterili.

12/20.02.07

12/20.02.08

### **20.2.7 Fabbricazione affidata a terzi**

I requisiti del capitolo «20.1.7 Fabbricazione affidata terzi» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

### **20.2.8 Reclami e ritiro di prodotti**

I requisiti del capitolo «20.1.8 Reclami e ritiro di prodotti» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

12/20.02.09

12/20.02.10

## 20.2.9 Autoispezione

I requisiti del capitolo «20.1.9 Autoispezione» valgono anche per la fabbricazione di medicinali sterili.

## 20.2.10 Monitoraggio

Alla produzione di medicinali sterili è inerente il rischio di contaminazione microbica. L'entità di questo rischio dipende dall'attività di fabbricazione del momento. Per controllare e dirigere questo rischio le aree di fabbricazione sono suddivise nelle classi di area pulita da A a D. Nell'ambito della qualifica si verifica se le aree soddisfano ai requisiti delle classi richieste. Oltre alla qualifica si effettua un monitoraggio ambientale sorvegliando le condizioni ambientali durante l'attività, al fine di garantire che le aree, i processi e il personale soddisfino ai requisiti anche dopo la fine della fase di qualifica.

### 20.2.10.1 Qualifica

<sup>1</sup> Nell'ambito della qualifica si deve verificare se le aree di fabbricazione, a riposo e in assenza di personale, soddisfano ai requisiti delle relative classi di area pulita. Queste verifiche hanno luogo:

- al momento della messa in funzione
- dopo modifiche o lavori di manutenzione
- ripetutamente con una frequenza stabilita

**Tab. 20.2.10.1-1 Valori limite per le particelle in sospensione nell'aria ambientale delle aree pulite**

Classe	Numero massimo ammesso di particelle in sospensione nell'aria ambientale per m <sup>3</sup> (di misura uguale a o maggiore di quella indicata)			
	In stato di riposo		In attività	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3'520	20	3'520	20
B	3'520	29	352'000	2'900
C	352'000	2'900	3'520'000	29'000
D	3'520'000	29'000	non definito	non definito

Per maggiori informazioni sulla classificazione si veda l'allegato 1 della Guida PE 009 del PIC/S.

<sup>2</sup> Esami per la qualifica

**Tab. 20.2.10.1-2 Frequenza abituale degli esami per la qualifica**

	<b>Area di lavoro (classe A)</b>	<b>Ambiente circostante</b>
<b>Banco di lavoro con flusso laminare (FL)</b>		
<b>Banco di lavoro di sicurezza biologica di classe II (BSM II)</b>		
Conteggio delle particelle	Annualmente	Annualmente
Misurazioni del numero di cambiamenti d'aria all'ora	--	Annualmente
Misurazioni della velocità di flusso dell'aria nell'area di lavoro	Annualmente	--
Esame dell'integrità dei filtri HEPA (assenza di falle)	Annualmente	Annualmente
<b>Isolatore</b>		
Conteggio delle particelle	Annualmente	Annualmente
Misurazioni del numero di cambiamenti d'aria all'ora	--	Annualmente
Verifica del funzionamento dell'allarme dell'isolatore	Annualmente	--
Controllo dell'assenza di falle nell'isolatore	Annualmente	--
Esame dell'integrità dei filtri HEPA (assenza di falle)	Annualmente	Annualmente

## 20.2.10.2 Monitoraggio ambientale

<sup>1</sup> Il monitoraggio ambientale da effettuare dev'essere stabilito in base a una valutazione dei rischi (vedi il capitolo «21.1.1 Sistema di garanzia della qualità/Valutazione dei rischi»). A questo proposito, per il monitoraggio ambientale microbiologico e fisico si devono definire i metodi del prelievo dei campioni, le frequenze del monitoraggio nonché il numero e la dimensione dei campioni. Il presente capitolo indica le frequenze abituali del monitoraggio ambientale. Un modo di procedere alternativo dev'essere giustificato.

Oltre ai fattori di rischio indicati nel capitolo «21.1.1 Sistema di garanzia della qualità/Valutazione dei rischi», le seguenti circostanze possono determinare una maggior frequenza del monitoraggio:

- Differenze (p.es. risultati del monitoraggio che superano dei valori limite)
- Modifiche
- Aumento del livello d'attività dell'area di fabbricazione

Circostanze che possono giustificare una minor frequenza del monitoraggio:

- Uso di procedimenti chiusi nella produzione
- Utilizzo immediato di prodotti fabbricati
- Sterilizzazione finale di prodotti

<sup>2</sup> Per il monitoraggio ambientale si devono stabilire dei limiti d'allarme e d'azione adeguati.

Se questi limiti d'allarme vengono occasionalmente superati, di norma non occorre più di un esame dei sistemi di controllo. La frequenza di superamento dei limiti d'allarme deve però essere controllata e bassa. Dal momento in cui diventa considerevole o la tendenza ne indica un aumento dev'essere preso un provvedimento correttivo.

<sup>3</sup> Il personale che partecipa alla fabbricazione dev'essere informato delle differenze rispetto ai requisiti e si devono prendere dei provvedimenti di correzione stabiliti per iscritto in precedenza.

<sup>4</sup> Monitoraggio ambientale fisico

A causa dell'imprecisione e della variabilità dei metodi d'esame microbiologici, il monitoraggio ambientale microbiologico dev'essere completato da un monitoraggio ambientale fisico probante, fondato sulla pratica.

**Tab. 20.2.10.2-1 Frequenza abituale del monitoraggio ambientale fisico**

	<b>Area di lavoro (classe A)</b>	<b>Ambiente circostante</b>
<b>Banco di lavoro con flusso laminare (FL)</b>		
<b>Banco di lavoro di sicurezza biologica di classe II (BSM II)</b>		
Differenze di pressione tra locali	--	Prima di iniziare il lavoro, abitualmente tutti i giorni
Conteggio delle particelle	Ogni tre mesi, in attività	Ogni tre mesi, in attività
<b>Isolatore</b>		
Differenze di pressione a livello dei filtri HEPA	Prima di iniziare il lavoro, abitualmente tutti i giorni	Prima di iniziare il lavoro, abitualmente tutti i giorni
Integrità dei guanti dell'isolatore	Esame visivo ad ogni sessione di lavoro	--
Test di tenuta della pressione dell'isolatore (con guanti montati)	Ogni settimana	--

<sup>5</sup> Valori limite per il monitoraggio ambientale fisico

Il numero massimo ammesso di particelle per m<sup>3</sup> nell'aria ambientale in attività è indicato nella tabella 20.2.10.1-1.

<sup>6</sup> Monitoraggio ambientale microbiologico

Il monitoraggio ambientale microbiologico si effettua in attività col personale presente nell'area di fabbricazione.

Specialmente se non si eseguono esami del prodotto finito il monitoraggio microbiologico è estremamente importante per garantire che, con grande probabilità, il prodotto finito non è contaminato.

**Tab. 20.2.10.2-2** Frequenza abituale del monitoraggio ambientale microbiologico

	<b>Area di lavoro (classe A)</b>	<b>Ambiente circostante</b>
Piastre di sedimentazione	Ad ogni sessione di lavoro	Ogni settimana
Test di impronte dei guanti	Alla fine di ogni giornata di lavoro	Ogni giorno
Campioni delle superfici (tamponi o piastre di contatto)	Ogni settimana	Una volta al mese
Raccolta dei germi presenti nell'aria	Ogni tre mesi	Ogni tre mesi

<sup>7</sup> Valori limite per il monitoraggio ambientale microbiologico

**Tab. 20.2.10.2-3** Valori limite per il monitoraggio ambientale microbiologico di aree di fabbricazione in attività

<b>Valori limite per la contaminazione microbica (a)</b>				
<b>Classe</b>	Campione d'aria (UFC per m <sup>3</sup> )	Piastre di sedimentazione Ø 90 mm (UFC per 4 h) (b)	Piastre di contatto Ø 55 mm (UFC per piastra)	Impronta del guanto 5 dita (UFC per guanto)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non definito
D	200	100	50	Non definito

Osservazioni/indicazioni

(a) Qui si tratta di valori medi

(b) Singole piastre di sedimentazione possono essere esposte per meno di 4 ore. In questo caso si devono stabilire dei valori limite più bassi.

12/20.03.00

ministrato di prodotti radiofarmaceutici, inclusa la ricostituzione di radiofarmaceutici omologati (vedi capitolo «20.3.B Definizioni»).

### 20.3 Norme della Buona prassi di fabbricazione per prodotti radiofarmaceutici in piccole quantità

12/20.03.A

#### 20.3.A Introduzione

A causa delle loro proprietà i prodotti radiofarmaceutici a formula vengono normalmente fabbricati ad hoc per un determinato paziente anche se la loro produzione avviene frequentemente. Questi prodotti riuniscono quindi caratteristiche della produzione ad hoc e di una fabbricazione a lotti per la quale si applicano delle esigenze diverse conformemente al capitolo «20.1. Norme della buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità». Il personale impiegato nella fabbricazione di questi prodotti e l'ambiente devono venire protetti sia da contaminazioni ed incorporazioni che da un'esposizione esterna alle radiazioni (schermatura).

I principi attivi utilizzati non sono disponibili commercialmente ma devono essere prodotti tramite sintesi radiochimica sul posto. La produzione può essere semplice (formazione di un complesso partendo da un radionuclide ed un precursore) oppure complessa (fabbricazione del radionuclide direttamente prima di una sintesi multistadio con purificazione). Il controllo della qualità non può essere concluso completamente prima dell'utilizzazione del prodotto e quindi la fabbricazione deve essere in gran parte standardizzata ed adeguatamente validata. Inoltre, tipicamente, i prodotti radiofarmaceutici vengono immediatamente utilizzati su pazienti con dei lotti di produzione estremamente limitati che spesso consistono in un unico contenitore con un volume inferiore a 20 ml di soluzione sterile iniettabile.

A causa di queste caratteristiche le «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» sono completate da un capitolo specificatamente dedicato ai prodotti radiofarmaceutici.

##### 20.3.A.1 Scopo

Questo capitolo completa i capitoli «20.1 Norme della buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» e «20.2 Norme della buona prassi di fabbricazione per medicinali sterili in piccole quantità» e definisce le norme per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici in piccole quantità.

##### 20.3.A.2 Campo d'applicazione

Le presenti norme valgono per tutti i prodotti radiofarmaceutici che vengono fabbricati conformemente all'articolo 9 capoverso 2 della Legge sugli agenti terapeutici.

Non si applicano per:

- la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici omologati;
- la fabbricazione di campioni di prodotti radiofarmaceutici per studi clinici;
- ~~la ricostituzione di prodotti radiofarmaceutici conformemente all'informazione professionale. La preparazione alla som-~~

**Vedasi l'avvertenza importante in merito alle «Monografie generali», III.3**

## 20.3.B Definizioni

### Postazione di lavoro

Postazione di lavoro dedicata nella quale possono essere eseguite fasi di produzione in atmosfera protetta e/o schermata. Può per esempio essere un isolatore, una cappa di sicurezza biologica di classe II o una camera calda.

### Preparazione alla somministrazione di prodotti radiofarmaceutici

Qualsiasi manipolazione successiva alla fabbricazione (compresi marcatura e controllo di qualità), necessaria per portare un prodotto radiofarmaceutico nella forma somministrabile (vedi anche la definizione di «Ricostituzione di radiofarmaceutici»).

### Procedimento chiuso per prodotti radiofarmaceutici

È un procedimento durante il quale materie prime o soluzioni contenute in un contenitore a chiusura stagna vengono trasferite direttamente o tramite un dispositivo di trasferimento (per esempio siringa ed ago) in un altro contenitore a chiusura ermetica (per esempio cassetta o flacone a tappo perforabile) senza che la soluzione venga in contatto con l'ambiente esterno. Per esempio, l'eluizione di un generatore di radionuclidi in un flacone a tappo perforabile ed in seguito il prelievo del contenuto in una siringa attraverso il setto perforabile può essere qualificato come procedimento chiuso.

### Prodotti radiofarmaceutici

Vedi la monografia generale della Ph. Eur. dedicata ai prodotti radiofarmaceutici (Préparations radiopharmaceutiques (0125) in francese) e l'ordinanza sulla radioprotezione (ORaP, RS 814.501).

### Ricostituzione di prodotti radiofarmaceutici

~~Preparazione (marcatura, controllo di qualità, ricostituzione) di un prodotto radiofarmaceutico partendo da componenti autorizzati e in conformità alla relativa informazione professionale (conformemente all'art. 13 OOMed, RS 812.212.22) al fine del suo utilizzo.~~

Preparazione alla somministrazione di prodotti radiofarmaceutici omologati secondo l'informazione professionale o l'informazione destinata alle/ai pazienti (vedi anche la definizione di «Preparazione alla somministrazione di prodotti radiofarmaceutici»).

## 20.3.2 Personale

I requisiti dei capitoli «20.1.2 Personale» e «20.2.2 Personale» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

A complemento dei requisiti dei capitoli 20.1.2 e 20.2.2 valgono quelli elencati qui di seguito.

<sup>1</sup> Il personale occupato nella produzione e nel controllo della qualità deve disporre di una formazione in radioprotezione riconosciuta dall'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) per l'utilizzo di fonti radioattive non sigillate. Altro personale (personale di pulizia per esempio) deve beneficiare di una formazione adeguata alle proprie attività dispensata e documentata dall'esperto locale in radioprotezione.

<sup>2</sup> La fabbricazione dei prodotti deve essere effettuata da personale in possesso di una qualificazione appropriata e che abbia delle conoscenze sufficienti nel campo della radiochimica.

<sup>3</sup> Le attività di produzione devono essere chiaramente separate da quelle di controllo della qualità. Non è permesso affidare questi due mandati di competenza ad una sola persona per lo stesso lotto di prodotti.

### 20.3.3 Locali e attrezzatura

I requisiti dei capitoli «20.1.3 Locali e attrezzatura» e «20.2.3 Locali e attrezzatura» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

A complemento dei requisiti dei capitoli 20.1.3 e 20.2.3 valgono quelli elencati qui di seguito.

<sup>1</sup> I prodotti radiofarmaceutici radioattivi devono venire fabbricati in locali dedicati.

<sup>2</sup> Se attività di ricerca e di fabbricazione vengono svolte nello stesso settore queste devono essere separate l'una dall'altra sul piano spaziale od organizzativo in modo da evitare che la fabbricazione sia messa in pericolo da attività di ricerca.

<sup>3</sup> Le tappe di produzione precedenti la filtrazione sterile finale vengono spesso effettuate tramite un sistema di sintesi automatico in una postazione di lavoro chiusa e dotata di una schermatura anti-radiazioni. Questa postazione di lavoro deve garantire sia la protezione delle persone che la protezione del prodotto tramite un'area pulita di classe C. A causa delle caratteristiche radioattive dei prodotti la postazione di lavoro viene normalmente utilizzata in due diverse configurazioni: il caricamento dell'automatico di sintesi viene effettuato con la camera calda temporaneamente aperta come in una postazione di lavoro a flusso d'aria laminare; però prima di avviare la sintesi tutte le aperture vengono chiuse. La postazione di lavoro può così venir utilizzata come un isolatore senza interventi manuali. Fino a tre diversi regimi di ventilazione possono essere necessari per riuscire a garantire la protezione di personale e prodotti: flusso laminare con aria filtrata in sovrappressione durante il caricamento, ventilazione a circuito chiuso con aria filtrata ad elevato tasso di ricambio dopo la chiusura ma prima dell'avvio della sintesi, funzionamento in regime di pressione negativa con un tasso di ricambio ridotto durante la sintesi. I regimi di ventilazione devono essere validati ed essere oggetto di una valutazione dei rischi in merito alla loro ripercussione sulla classificazione ambientale e sulla sicurezza del personale.

<sup>4</sup> Il ricircolo di aria ambiente potenzialmente contaminata da elementi radioattivi provenienti dalla postazione di lavoro deve essere evitato.

### 20.3.4 Documentazione

I principi (capitolo 20.1.4.1), requisiti generali (capitolo 20.1.4.2) così come pure i requisiti riguardanti le descrizioni di procedure e documenti complementari (capitolo 20.1.4.9) descritti nel capitolo «20.1.4 Documentazione» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

Per le specifiche, le prescrizioni di lavorazione, di confezionamento e per le prescrizioni d'esame valgono i requisiti dei capitoli 20.1.4.3, cpv. 1-3, 20.1.4.4, cpv. 1 e 2 e 20.1.4.5, cpv. 1.

Per i rendiconti di lavorazione, di confezionamento e d'esame valgono le esigenze dei capitoli 20.1.4.6, cpv. 1-3, 20.1.4.7, cpv. 1 e 20.1.4.8 cpv. 1.

12/20.03.05

### 20.3.5 Produzione

I requisiti dei capitoli «20.1.5 Produzione» e «20.2.5 Produzione» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

A complemento dei requisiti dei capitoli 20.1.5 e 20.2.5 valgono pure quelli elencati qui di seguito.

<sup>1</sup> Per la fabbricazione di prodotti farmaceutici radioattivi si dovrebbe, sempre quando possibile, optare per un procedimento chiuso (per esempio trasferimento di un recipiente sterile ermetico in un altro). La perforazione di setti perforabili nell'ambito di procedure asettiche deve essere ridotta al minimo.

<sup>2</sup> Se per confezionare un prodotto radioattivo finito in un recipiente singolo in vista del suo utilizzo immediato si ricorre ad un procedimento chiuso, dopo un'adeguata valutazione dei rischi, il riempimento può essere effettuato in una zona di area pulita di classe C. La premessa richiesta è che il caricamento in vista della filtrazione sterile finale venga effettuato in una zona di area pulita di classe A.

<sup>3</sup> Per alcuni prodotti radiofarmaceutici la sintesi del principio attivo rappresenta una parte integrata nella fabbricazione. In considerazione del fatto che delle unità di sintesi vengono utilizzate per diversi prodotti bisogna minimizzare il rischio di contaminazioni crociate adottando misure appropriate, come per esempio l'utilizzo di componenti di attrezzature o installazioni specifiche per ogni prodotto oppure, se del caso, procedendo ad una valutazione dell'efficacia della pulizia.

<sup>4</sup> I generatori di radionuclidi devono essere utilizzati conformemente alle istruzioni del fabbricante e adottando delle procedure che garantiscano la sterilità.

<sup>5</sup> Tutti gli elementi di componenti dell'attrezzatura utilizzati per i processi di lavorazione asettici come per esempio tubi, filtri ecc. devono essere sterili prima dell'impiego e possono venir utilizzati una sola volta. Gli elementi di componenti dell'attrezzatura utilizzati dovrebbero essere preferibilmente montati e sterilizzati precedentemente per minimizzare il numero delle fasi di lavoro asettiche.

<sup>6</sup> I requisiti del capitolo «17.1.5 Etichette» valgono anche per i prodotti radiofarmaceutici. A complemento si applicano pure quelli elencati qui di seguito. La confezione di un prodotto radiofarmaceutico si compone di un flacone a tappo perforabile e di una schermatura. La tabella 1 del capitolo «17.1.5.2 Medicamenti non sottoposti ad autorizzazione» vale per la schermatura. Per quanto riguarda le indicazioni di quantità del contenuto valgono le seguenti precisazioni:

- quantitativo totale della radioattività contenuta nel prodotto al momento del confezionamento;
- momento del confezionamento (data ed ora);
- per i liquidi, volume o concentrazione volumetrica della radioattività al momento del confezionamento.

<sup>7</sup> Per ragioni di spazio sul flacone a tappo perforabile devono figurare come minimo le seguenti indicazioni:

- principio attivo (incluso il radionuclide);
- numero di lotto;
- pittogramma di pericolo per materiale radioattivo o raggi ionizzanti.

L'etichetta del flacone a tappo perforabile deve essere facilmente leggibile da una distanza di sicurezza per la protezione delle

persone e non deve coprire più della metà della di un confezionamento primario trasparente. Per questo motivo il principio attivo viene preferibilmente indicato con un sinonimo scritto in grassetto (per esempio «18F-DOPA»). Il sinonimo utilizzato deve essere inscritto con le stesse modalità sulla schermatura posizionandolo subito dopo il nome del principio attivo.

<sup>8</sup> Per i prodotti confezionati in condizioni asettiche, l'integrità del filtro deve essere controllata al termine del suo utilizzo.

<sup>9</sup> Per i prodotti iniettabili sterili il lavoro in condizioni asettiche deve essere simulato tramite dei test microbiologici che simulano le normali condizioni di lavoro sostituendo il prodotto con un terreno di coltura (media fill) e deve segnatamente comprendere il trasferimento di un prodotto da un contenitore ad un altro tramite una siringa e la diluizione del campione in un flacone a tappo perforabile o il prelievamento da quest'ultimo. Normalmente non è necessario eseguire delle simulazioni dei processi per tutte le tappe della sintesi. Se dei kit omologati non vengono utilizzati conformemente alle istruzioni professionali la loro manipolazione deve essere considerata come una fabbricazione e di questo si deve tenere conto durante la definizione del programma di simulazione.

<sup>10</sup> La pulizia delle zone critiche in termini di protezione delle persone e del prodotto deve essere assicurata dal personale incaricato delle produzioni. Per delle informazioni più precise sulla frequenza dei processi di pulizia vedi il capitolo «20.2.3.2.4 Pulizia», cpv 1.

12/20.03.06

12/20.03.07

### 20.3.6 Controllo di qualità

I requisiti dei capitoli «20.1.6 Controllo di qualità» e «20.2.6 Controllo di qualità» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

A completamento dei requisiti dei capitoli 20.1.6 e 20.2.6 valgono pure quelli elencati qui di seguito.

#### **Esame delle materie prime**

Effettuare la dimostrazione dell'identità delle materie prime per ogni contenitore in una cassetta per sintesi precaricata non è efficace ed annullerebbe una grande parte dei vantaggi del concetto stesso di cassetta in termini di sicurezza dell'impiego. In questo caso il fabbricante del prodotto radiofarmaceutico deve implementare un'adeguata procedura di qualificazione dei fornitori ed eseguire una propria analisi del rischio in modo da potere adottare, su queste basi, dei provvedimenti che possono garantire l'identità delle materie prime.

#### **Esame dei prodotti finiti**

<sup>1</sup> I prodotti radiofarmaceutici che sono stati fabbricati ad hoc devono essere sottoposti ad un controllo della purezza radiochimica se l'emivita del radionuclide è superiore a 10 minuti.

<sup>2</sup> A causa dell'emivita corta di molti radionuclidi non tutti i risultati degli esami ai quali è stato sottoposto il prodotto radiofarmaceutico possono essere disponibili al momento della liberazione per l'utilizzo. Se, per motivi tecnici, i risultati d'esame (risultati dei controlli di sterilità, per esempio) non possono essere resi disponibili prima dell'utilizzo del prodotto radiofarmaceutico, i risultati devono essere valutati il prima possibile.

<sup>3</sup> Va rilevato che, per alcuni prodotti radiofarmaceutici, la liberazione può essere effettuata in varie fasi.

<sup>4</sup> Una descrizione di procedure deve contenere anche i provvedimenti da adottare da parte del responsabile tecnico se, dopo la liberazione del prodotto all'utilizzo, si manifesta una non conformità in rapporto alle specifiche (risultati fuori specifica). Il medico responsabile deve essere informato il più rapidamente possibile in modo da poter valutare le possibili conseguenze per il paziente.

### 20.3.7 Fabbricazione affidata a terzi

I requisiti del capitolo «20.1.7 Fabbricazione affidata a terzi» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

A complemento dei requisiti del capitolo 20.1.7 valgono pure quelli elencati qui di seguito.

L'azienda che fabbrica il prodotto, così come l'installazione del destinatario (se non è localizzata nello stesso sito dell'azienda fabbricante) deve disporre di un sistema che garantisca che il prodotto radiofarmaceutico non venga somministrato prima della sua liberazione all'utilizzo. Durante il trasporto dei prodotti si devono rispettare le direttive in vigore per la radioprotezione. In caso di ricorso ad una ditta di trasporti, le responsabilità di ciascuno devono essere definite nel quadro di un contratto tecnico.

12/20.03.08

12/20.03.09

### 20.3.8 Contestazioni e ritiro di prodotti

I requisiti del capitolo «20.1.8 Contestazioni e ritiro di prodotti» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

### 20.3.9 Autoispezione

I requisiti del capitolo «20.1.9 Autoispezione» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.

12/20.03.10

### 20.3.10 Monitoraggio

I requisiti del capitolo «20.2.10 Monitoraggio» valgono anche per la fabbricazione di prodotti radiofarmaceutici.