Journal officiel
de l'Union européenne

FR
Série L

2025/2154

27.10.2025

RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2025/2154 DE LA COMMISSION

du 17 octobre 2025

établissant les bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

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

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

considérant ce qui suit:

(1) Conformément au règlement (UE) 2019/6, les médicaments vétérinaires fabriqués dans l'Union, y compris les médicaments vétérinaires destinés à l'exportation ainsi que les médicaments vétérinaires importés dans l'Union, doivent être fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication et contenir comme matières premières uniquement des substances actives qui ont été fabriquées conformément aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives.

(2) La Commission doit adopter des bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires (ci-après les «substances actives») applicables dans l'Union. Les bonnes pratiques de fabrication applicables dans l'Union doivent continuer à être alignées sur les normes internationales pertinentes.

(3) Le respect des exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication des substances actives applicables dans l'Union doit être garanti par les fabricants de substances actives (ci-après les «fabricants»). Afin d'éviter toute restriction au développement de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies, les fabricants de substances actives ne doivent pas être autorisés à mettre en œuvre des méthodes autres que celles énoncées dans le présent règlement que s'ils sont en mesure de démontrer que cette autre méthode permet d'atteindre les mêmes objectifs et que la qualité et la pureté des substances actives sont garanties.

(4) La fabrication de substances actives stériles présente des risques spécifiques qu'il convient de prendre en considération afin de garantir la qualité de ces substances actives. À cette fin, la stérilisation et le traitement aseptique des substances actives stériles doivent être effectués conformément aux exigences énoncées à l'annexe I du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 de la Commission ([2]) relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

(5) La fabrication de substances actives d'origine biologique présente des caractéristiques spécifiques qu'il convient de prendre en considération afin de garantir la qualité de ces substances actives. À cette fin, il convient d'appliquer, le cas échéant, les exigences énoncées à l'annexe II du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

(6) La fabrication de substances actives d'origine végétale présente des caractéristiques spécifiques qu'il convient de prendre en considération afin de garantir la qualité de ces substances actives. À cette fin, il convient d'appliquer, le cas échéant, les exigences énoncées à l'annexe III du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

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

([2]) Règlement d'exécution (UE) 2025/2091 de la Commission du 17 octobre 2025 établissant les bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (JO L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Les substances actives utilisées dans les médicaments vétérinaires parasiticides destinés aux espèces cibles d'abeilles et les substances actives utilisées dans les médicaments vétérinaires ectoparasiticides destinés à une application externe sont souvent produites pour être utilisées dans d'autres types de produits et la quantité nécessaire à la production de médicaments vétérinaires est trop faible pour être économiquement viable. Afin de garantir la disponibilité de médicaments vétérinaires parasiticides pour les abeilles et de médicaments vétérinaires ectoparasiticides, le présent règlement ne doit pas s'appliquer à la production de ces substances actives. Toutefois, le procédé de fabrication doit être approprié pour garantir la qualité et la pureté des substances actives. En outre, les spécifications du fabricant du médicament vétérinaire doivent être respectées.

(8) Lorsqu'il existe un processus continu depuis l'approvisionnement ou l'isolement de la substance active d'origine biologique jusqu'à la fabrication du produit fini, comme dans le cas des médicaments vétérinaires composés de cellules, de vaccins à base virale ou de phages, l'ensemble du procédé de fabrication est soumis au règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires et le présent règlement ne doit donc pas s'appliquer à ces produits.

(9) Lorsqu'il existe un processus continu depuis la fabrication du gaz constituant la substance active jusqu'à la fabrication du produit fini, l'ensemble du procédé de fabrication est soumis au règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires et le présent règlement ne doit donc pas s'appliquer à ces produits.

(10) Les fabricants doivent garantir l'identité, l'intégrité, la traçabilité et la qualité constante des substances actives pendant leur production. Pour atteindre cet objectif, les fabricants doivent mettre en œuvre un système complet de gestion de la qualité.

(11) Au moyen de revues qualité produit, les fabricants doivent vérifier l'homogénéité des processus existants ainsi que la pertinence des spécifications actuelles, détecter les tendances et déterminer les améliorations à apporter aux produits et aux processus. Le cas échéant, les résultats de ces examens doivent conduire à la mise en œuvre de mesures correctives ou préventives.

(12) Afin de garantir que les substances actives satisfont aux normes de qualité requises, aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication, il convient que les fabricants procèdent régulièrement à des auto-inspections.

(13) Afin de garantir la qualité des substances actives, les fabricants doivent disposer d'un personnel compétent en nombre suffisant dont les responsabilités sont clairement définies. Une formation initiale et continue doit être dispensée au personnel en rapport avec les tâches qui lui sont assignées.

(14) Des normes d'hygiène appropriées doivent être maintenues en permanence au cours du procédé de fabrication.

(15) Afin de garantir la qualité des substances actives, les fabricants doivent disposer de locaux et d'équipements appropriés pour la fabrication et le contrôle des substances actives, ainsi que de locaux appropriés pour le stockage des matières et des produits. Ces locaux et équipements doivent être correctement entretenus. La qualification et la validation des locaux et des équipements, y compris les utilités et les systèmes utilisés lors de la fabrication des substances actives, doivent occuper une place fondamentale dans les bonnes pratiques de fabrication.

(16) Afin de garantir que l'utilisation de systèmes informatisés n'augmente pas les risques pour la qualité des substances actives, il convient de fixer certaines exigences pour l'utilisation de ces systèmes.

(17) Un système de documentation complet doit être défini comme un élément essentiel du système de gestion de la qualité. Le système de documentation doit permettre d'établir des instructions et des spécifications adéquates, y compris les contrôles et les procédures de surveillance nécessaires, afin de garantir la qualité des substances actives. En outre, le système de documentation doit garantir que toutes les activités qui, directement ou indirectement, peuvent avoir une incidence sur la qualité des substances actives sont dûment enregistrées et que l'intégrité des données est maintenue tout au long de la période de conservation concernée.

(18) Il convient de définir des exigences concernant la manipulation des matières et des produits, la qualification des fournisseurs, la prévention des contaminations croisées et les opérations de conditionnement.

(19) Des contrôles de la production et des contrôles en cours de fabrication doivent être réalisés afin de garantir la qualité de la substance active et de ses produits intermédiaires.

(20) Il convient de mettre en œuvre des procédures de contrôle de laboratoire afin que les matières ne soient pas libérées en vue de leur utilisation et que les produits ne soient pas libérés en vue de leur distribution tant que leur qualité n'a pas été vérifiée. À ce titre, les contrôles de laboratoire doivent englober les échantillonnages, les spécifications et les tests, ainsi que les mesures organisationnelles, la documentation et les procédures de libération.

(21) Un échantillonnage correct est essentiel pour garantir la qualité des produits fabriqués. Des échantillons de référence doivent être conservés comme trace du lot de la substance active et à des fins d'évaluation en cas d'investigations sur la qualité.

(22) Afin de veiller à ce que les problèmes de qualité soient rapidement détectés et résolus, un système permettant d'enregistrer les défauts qualité présumés et les réclamations relatives à la qualité et de procéder à des investigations à leur sujet doit être mis en place par les fabricants. En outre, des procédures doivent être mises en place pour gérer les rappels.

(23) Afin que l'externalisation des activités liées à la fabrication et au contrôle des substances actives n'augmente pas les risques pour la qualité des substances actives, il convient de fixer certaines exigences. En particulier, l'externalisation doit se faire par écrit et les responsabilités de chaque partie devraient être clairement définies.

(24) La fabrication de certains types de substances actives mérite une attention particulière. Des exigences supplémentaires doivent être mises en œuvre pour la fabrication de substances actives ou de leurs produits intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou fermentation et pour la fabrication de gaz constituant les substances actives. Il est donc nécessaire de prévoir certaines adaptations des exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication ou, le cas échéant, des exigences supplémentaires pour ces produits.

(25) Bien que les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication énoncées dans le présent règlement restent alignées sur les exigences applicables en vertu de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil ([3]), il convient de laisser aux autorités compétentes et aux parties prenantes concernées le temps de prendre connaissance des dispositions du présent règlement. En conséquence, il y a lieu de reporter son application.

(26) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments vétérinaires,

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

CHAPITRE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article premier

Objet et champ d'application

1. Le présent règlement établit les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires (ci-après les «substances actives»).

2. Le présent règlement s'applique à la fabrication de substances actives stériles uniquement jusqu'au stade précédant immédiatement la stérilisation de la substance active. La stérilisation et le traitement aseptique sont effectués conformément aux exigences énoncées à l'annexe I du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

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

3. La fabrication des substances actives biologiques est conforme aux exigences supplémentaires énoncées à l'annexe II du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires, à l'exception des substances actives visées au paragraphe 7.

4. La fabrication de substances actives à base de plantes est soumise aux exigences supplémentaires énoncées à l'annexe III du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

5. Le présent règlement, à l'exception de son chapitre XVII, s'applique aux fabricants de substances actives autres que les substances visées au paragraphe 7 du présent article.

6. Le chapitre XVII s'applique aux entités participant au reconditionnement ou au réétiquetage de substances actives autres que les substances visées au paragraphe 7 du présent article.

7. Le présent règlement ne s'applique pas aux substances actives suivantes:

a) les substances actives à utiliser dans les médicaments vétérinaires parasiticides destinés aux espèces cibles d'abeille;

b) les substances actives à utiliser dans les médicaments vétérinaires ectoparasiticides destinés à une application externe sur des animaux;

c) les substances actives d'origine biologique lorsqu'il existe un processus continu depuis l'approvisionnement ou l'isolement de la substance active d'origine biologique jusqu'à la fabrication du produit fini;

d) les gaz lorsque la fabrication est en continu et qu'aucun stockage intermédiaire de gaz n'est possible entre la fabrication de la substance active et la fabrication du médicament vétérinaire.

8. Le chapitre VII ne s'applique pas à la production de gaz constituant les substances actives effectuée par séparation de l'air.

9. Les articles 48 et 49 ne s'appliquent pas à la production de gaz constituant les substances actives pour lesquels les études de stabilité initiales ont été remplacées par des données bibliographiques.

10. L'article 50 ne s'applique pas à la production de gaz constituant les substances actives, sauf indication contraire.

11. Bien que le respect des exigences énoncées dans le présent règlement démontre le respect des bonnes pratiques de fabrication, le fabricant de substances actives (ci-après le «fabricant») peut adopter d'autres méthodes que les exigences prévues par le présent règlement lorsqu'il est dûment justifié que cette autre méthode permet d'atteindre les mêmes objectifs et que la qualité et la pureté de la substance active sont garanties.

Article 2

Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

1) «signé», l'enregistrement de la personne qui a réalisé une action ou une revue particulière. Cet enregistrement peut consister en une signature complète manuscrite, des initiales, un cachet personnel ou une signature électronique avancée au sens de l'article 3, point 11), du règlement (UE) n° 910/2014 du Parlement européen et du Conseil ([4]);

2) «gestion du risque qualité», un processus systématique, appliqué à la fois proactivement et rétroactivement, d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques pour la qualité de la substance active;

3) «produit intermédiaire», une matière produite au cours des étapes du traitement d'une substance active qui subit une modification moléculaire ou une purification supplémentaire avant de devenir une substance active;

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

4) «qualification», le processus visant à démontrer que les entités, les locaux, les équipements, les utilités, les systèmes ou les matériaux sont adaptés à la tâche prévue et peuvent produire les résultats escomptés;

5) «contrôles en cours de fabrication», les contrôles effectués au cours de la production afin de surveiller et, si nécessaire, d'ajuster le processus et veiller à ce que le produit intermédiaire ou la substance active soit conforme aux spécifications requises;

6) «validation», le processus consistant à démontrer qu'une méthode ou un procédé est adapté à l'usage prévu;

7) «lot», une quantité définie de matière ou de produit qui subit le ou les mêmes procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène. En cas de fabrication en continu, un lot correspond à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité attendue;

8) «matière première», les matières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des produits intermédiaires ou des substances actives;

9) «zone», un espace. Un ensemble spécifique de pièces à l'intérieur d'un bâtiment associé à la fabrication d'un ou de plusieurs produits disposant d'une centrale de conditionnement d'air commune est considéré comme un espace unique;

10) «contamination croisée», la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit;

11) «quarantaine», l'isolement — physique ou par d'autres moyens efficaces — des matières, des produits intermédiaires ou des substances actives, dans l'attente d'une décision quant à leur libération ou à leur refus;

12) «retraitement standard», la réintroduction dans le procédé de fabrication d'un produit intermédiaire ou d'une substance active, y compris une substance non conforme aux normes ou spécifications, et la répétition d'une étape de cristallisation ou d'autres étapes de manipulation chimique ou physique appropriées qui font partie du procédé de fabrication établi; à l'exclusion de la poursuite d'une étape du processus après qu'un test de contrôle en cours de fabrication a montré que l'étape est incomplète;

13) «fabrication en campagne», la fabrication séquentielle d'une série de lots du même produit au cours d'une période donnée, suivie du strict respect de mesures de contrôle préétablies avant le changement vers un autre produit. Il est possible d'utiliser les mêmes équipements pour des produits distincts dans la fabrication en campagne, à condition que des mesures de contrôle appropriées soient appliquées;

14) «produit vrac», tout produit qui a subi toutes les étapes de fabrication jusqu'au conditionnement final, celui-ci n'étant pas compris;

15) «mélange», le processus consistant à combiner des matières conformes à la même spécification en vue de produire un produit intermédiaire ou une substance active homogène;

16) «étalon de référence primaire», une substance dont l'authenticité et la haute pureté ont été démontrées par une série complète de tests analytiques, obtenue à partir d'une source officiellement reconnue, préparée par synthèse indépendante, obtenue à partir de matériaux de production existants de haute pureté ou préparée par purification supplémentaire de matériaux de production existants;

17) «étalon de référence secondaire», une substance dont la qualité et la pureté ont été établies par comparaison à un étalon de référence primaire, utilisée comme étalon de référence pour les analyses de laboratoire de routine;

18) «échantillon de référence», un échantillon d'un lot de matières utilisées dans la fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires qui est stocké en vue d'être analysé si nécessaire pendant la durée de conservation du lot concerné;

19) «retraitement spécifique», le fait de soumettre un produit intermédiaire ou une substance active qui n'est pas conforme aux normes ou spécifications à une ou plusieurs étapes de traitement différentes du procédé de fabrication établi afin d'obtenir un produit intermédiaire ou une substance active de qualité acceptable;

20) «eau mère», le liquide résiduel qui subsiste après les processus de cristallisation ou d'isolement;

21) «fermentation classique», les processus utilisant des micro-organismes présents dans la nature ou modifiés par des méthodes conventionnelles telles que l'irradiation ou la mutagénèse chimique, pour produire des substances actives utilisées comme matières premières.

Article 3

Point de départ pour la fabrication de substances actives

1. Le point de départ à partir duquel commence la fabrication d'une substance active est déterminé conformément à l'annexe du présent règlement. Les raisons de la méthode mise en œuvre sont documentées.

2. À partir du point déterminé conformément au paragraphe 1, les exigences énoncées dans le présent règlement s'appliquent.

CHAPITRE II

SYSTÈME DE GESTION DE LA QUALITÉ

Article 4

Mise en œuvre d'un système de gestion de la qualité

1. Les fabricants disposent d'un système complet de gestion de la qualité conçu pour garantir la qualité des substances actives.

2. Le respect des bonnes pratiques de fabrication et des termes de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant, est un élément essentiel du système de gestion de la qualité.

Article 5

Exigences applicables au système de gestion de la qualité

1. La conception du système de gestion de la qualité repose sur les principes de gestion des risques suivants:

a) l'évaluation des risques pour la qualité repose sur les connaissances scientifiques, l'expérience acquise sur les procédés et, au final, les liens avec la protection de l'utilisateur et la sécurité des animaux traités;

b) le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque.

2. Le fabricant documente le système de gestion de la qualité et en contrôle l'efficacité.

3. Le système de gestion de la qualité précise notamment les éléments suivants:

a) la structure organisationnelle du fabricant;

b) les procédures, processus, ressources et activités nécessaires pour garantir la qualité et la pureté de la substance active;

c) les personnes autorisées à libérer des substances actives et leurs produits intermédiaires.

4. Le système de gestion de la qualité garantit:

a) qu'il existe un nombre suffisant de membres du personnel possédant les qualifications et la formation nécessaires et une répartition claire des responsabilités, y compris des responsabilités managériales;

b) qu'il existe une unité chargée de la qualité, indépendante de la production, qui remplit à la fois des responsabilités en matière d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité;

c) que les locaux et équipements sont adaptés à l'usage prévu et sont entretenus de manière appropriée;

d) que toutes les activités liées à la qualité sont enregistrées au moment où elles sont effectuées et que les enregistrements donnent l'identité de la personne qui procède à la saisie;

e) qu'il existe un système de documentation adéquat garantissant que des spécifications appropriées sont établies pour les matières utilisées dans la fabrication de la substance active et de ses produits intermédiaires, que les procédures de production et de contrôle de la qualité sont clairement définies et que des enregistrements appropriés sont conservées;

f) que le procédé de fabrication est systématiquement réexaminé afin de veiller à ce qu'il soit capable de fournir de manière constante un produit de la qualité requise, conformément aux spécifications applicables;

g) que des contrôles appropriés sont effectués, y compris des contrôles et des validations en cours de fabrication;

h) que les résultats de la surveillance des produits et des processus sont pris en considération dans le cadre de la libération des lots et de l'investigation des déviations;

i) que les défauts qualité, les déviations et autres problèmes ou événements inhabituels susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité de la substance active sont détectés, les causes ayant fait l'objet d'investigations et que des mesures correctives et/ou préventives appropriées sont prises;

j) que des dispositions sont mises en place aux fins de l'évaluation prospective des changements prévus et de leur approbation avant leur mise en œuvre, en tenant compte des exigences réglementaires applicables, ainsi qu'aux fins de l'évaluation des changements mis en œuvre (maîtrise des changements);

k) qu'aucune matière n'est libérée ou utilisée avant la réalisation satisfaisante de l'évaluation par l'unité chargée de la qualité, sauf s'il existe des systèmes appropriés permettant une telle utilisation;

l) que des procédures sont en place pour notifier en temps utile à la direction les inspections réglementaires, les manquements graves aux BPF, les défauts du produit et les mesures connexes;

m) qu'il existe un processus d'auto-inspection et/ou d'audit de qualité qui évalue régulièrement l'efficacité du système de gestion de la qualité.

Article 6

Responsabilités de l'unité chargée de l'assurance de la qualité

1. L'unité chargée de l'assurance de la qualité est responsable à la fois de l'assurance de la qualité et du contrôle de la qualité.

2. Les responsabilités de l'unité chargée de l'assurance de la qualité sont, entre autres, les suivantes:

a) la libération ou le refus des substances actives et de leurs produits intermédiaires;

b) la mise en place d'un système de libération ou de refus des matières premières, des produits intermédiaires, des articles de conditionnement et des matériaux d'étiquetage;

c) l'examen des enregistrements relatifs aux contrôles des lots de fabrication et des enregistrements relatifs aux contrôles de laboratoire pour les paramètres critiques du procédé avant la libération de la substance active;

d) l'approbation:

   i) des spécifications et des instructions-cadres en matière de production;

   ii) des procédures ayant une incidence sur la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires;

   iii) des fabricants sous contrat de produits intermédiaires et de substances actives;

   iv) des changements susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité de la substance active ou de ses produits intermédiaires;

e) l'examen et l'approbation de tous les documents appropriés relatifs à la qualité;

f) veiller à ce que:

   i) les déviations critiques fassent l'objet d'investigations et qu'une solution y soit apportée;

   ii) des auto-inspections et/ou des audits internes soient effectués;

   iii) les réclamations relatives à la qualité fassent l'objet d'investigations et qu'une solution y soit apportée;

   iv) des systèmes efficaces soient utilisés pour l'entretien et l'étalonnage des équipements critiques;

v) les matières soient contrôlées de manière appropriée et les résultats communiqués;

vi) des données sur la stabilité permettant de recontrôler les substances actives ou les produits intermédiaires soient disponibles, le cas échéant;

g) la réalisation des revues qualité produit visées à l'article 8.

3. Les responsabilités de l'unité chargée de l'assurance de la qualité sont documentées par écrit et ne sont pas déléguées.

Article 7

Responsabilités de l'unité chargée de la production

Les responsabilités relatives aux activités de production sont documentées par écrit et sont notamment les suivantes:

— préparer, examiner, approuver et diffuser les instructions relatives à la production de substances actives ou de produits intermédiaires conformément aux procédures écrites,

— produire des substances actives et, le cas échéant, des produits intermédiaires conformément aux instructions préapprouvées,

— examiner tous les dossiers de lots de fabrication et veiller à ce qu'ils soient remplis et signés,

— signaler et évaluer toutes les déviations de production, procéder à des investigations au sujet des déviations critiques et enregistrer les conclusions,

— nettoyer et, le cas échéant, désinfecter les locaux de production,

— réaliser des étalonnages et conserver les enregistrements relatifs à ces étalonnages,

— assurer la maintenance des locaux et des équipements et conserver les enregistrements relatifs aux activités de maintenance,

— examiner et approuver les protocoles et les rapports de validation,

— évaluer les changements qu'il est proposé d'apporter au produit, au processus ou à l'équipement,

— garantir la qualification des installations et des équipements nouveaux et modifiés.

Article 8

Revues qualité des produits

1. Des revues qualité des produits sont réalisées et documentées chaque année pour chaque substance active, en tenant compte des revues précédentes, et comprennent au moins une revue des éléments suivants:

a) les contrôles critiques en cours de fabrication et les résultats des tests sur les substances actives critiques;

b) tous les lots qui ne répondent pas aux spécifications établies;

c) toutes les déviations ou cas de non-conformité critiques et l'investigation de ces cas;

d) tous les changements apportés au procédé de fabrication ou aux méthodes d'analyse;

e) les résultats du programme de suivi de la stabilité;

f) tous les retours, réclamations et rappels liés à la qualité;

g) l'adéquation des mesures correctives.

2. Les résultats de la revue qualité produit sont évalués et il convient de déterminer si des mesures correctives et/ou préventives sont nécessaires. Les raisons d'adopter des mesures correctives sont documentées et les mesures correctives validées sont mises en œuvre de manière efficace et dans les meilleurs délais.

Article 9

Auto-inspection

1. Des auto-inspections sont effectuées régulièrement pour contrôler la mise en œuvre des dispositions concernant le personnel, les locaux, les équipements, la documentation, la production, le contrôle de la qualité, le système de gestion de la qualité, la libération des lots et les modalités de traitement des réclamations et des rappels liés à la qualité.

2. Les auto-inspections consistent à vérifier l'adéquation des dispositions visées au paragraphe 1, en veillant à ce que les substances actives répondent aux normes de qualité requises et aux bonnes pratiques de fabrication.

3. Les auto-inspections font l'objet d'enregistrements. Les rapports établis contiennent les observations formulées et, le cas échéant, des propositions de mesures correctives. Les mesures prises par la suite sont également consignées.

CHAPITRE III

PERSONNEL

Article 10

Exigences générales applicables au personnel

1. Chaque site de fabrication dispose d'un nombre suffisant de membres du personnel, possédant les qualifications et l'expérience pratique nécessaires compte tenu des opérations prévues. Les responsabilités individuelles du personnel sont clairement définies.

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

Article 11

Formation

1. Tous les membres du personnel reçoivent une formation initiale et continue en rapport avec les tâches qui leur sont assignées. Une formation sur le système de gestion de la qualité et les bonnes pratiques de fabrication est dispensée aux membres du personnel dont les activités les amènent à intervenir dans les zones de production et de stockage ou dans les laboratoires de contrôle. Les membres du personnel travaillant dans des zones présentant un risque de contamination, telles que des zones propres ou des zones où des matières hautement actives, toxiques, infectieuses ou sensibles sont manipulées, reçoivent une formation spécifique. La formation comprend également les programmes d'hygiène visés à l'article 12.

2. L'efficacité pratique de la formation fait l'objet d'une évaluation périodique. Des enregistrements relatifs aux formations sont conservés.

Article 12

Hygiène

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

2. Les personnes atteintes d'une maladie infectieuse ou ayant des lésions ouvertes sur la surface exposée du corps ne participent pas à des activités susceptibles de compromettre l'innocuité ou la qualité des substances actives.

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

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

5. Il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ou de stocker des aliments, des boissons ou des articles pour fumeur dans les zones de production et de stockage.

CHAPITRE IV

LOCAUX

Article 13

Exigences générales applicables aux locaux

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

2. La circulation des matières et du personnel dans l'ensemble des locaux est conçue de manière à éviter les mélanges ou les contaminations.

3. Des zones ou des systèmes de contrôle définis sont mis en place pour les actions suivantes:

a) la réception, l'identification, l'échantillonnage et la mise en quarantaine des matières entrantes, dans l'attente de leur libération ou de leur refus;

b) les opérations de production;

c) les opérations de laboratoire;

d) les opérations de conditionnement et d'étiquetage;

e) la mise en quarantaine avant la libération ou le refus des substances actives et de leurs produits intermédiaires;

f) l'échantillonnage des substances actives et de leurs produits intermédiaires;

g) le stockage des matières libérées;

h) la détention des matières refusées avant leur destination ultérieure (par exemple, retour, retraitement ou destruction).

4. Des installations sanitaires adéquates sont prévues pour le personnel. Les installations sanitaires sont maintenues dans un état propre et équipées, selon le cas, d'eau chaude et froide, de savon ou de détergent, ainsi que de sèche-mains ou de serviettes à usage unique. Les installations sanitaires sont séparées des zones de fabrication.

5. Des installations adéquates pour se doucher ou se changer sont prévues, le cas échéant.

6. Les zones et les activités de laboratoire sont généralement séparées des zones de production.

7. Par dérogation au paragraphe 6, des zones de laboratoire peuvent être situées dans des zones de production, pour autant que les conditions suivantes soient remplies:

a) les opérations du procédé de production n'ont pas d'incidence négative sur la précision des mesures effectuées en laboratoire;

b) le laboratoire et ses activités n'ont pas d'incidence négative sur le procédé de production, ni sur les substances actives ou leurs produits intermédiaires.

8. Toutes les utilités ayant une incidence sur la qualité du produit sont qualifiées et contrôlées (par exemple, vapeur, gaz, air comprimé, chauffage, ventilation et climatisation). Des mesures sont prises lorsque les limites fixées pour ces utilités sont dépassées. Les plans de ces systèmes sont disponibles.

9. Des systèmes adéquats de ventilation, de filtration de l'air et d'extraction sont prévus, le cas échéant. Ces systèmes sont conçus et construits de manière à réduire à un niveau minimum les risques de contamination et de contamination croisée et comprennent des équipements de contrôle de la pression atmosphérique, des micro-organismes, le cas échéant, de la poussière, de l'humidité et de la température, en fonction du stade de la fabrication. Une attention particulière est accordée aux zones où les substances actives sont exposées à l'environnement, afin de réduire à un niveau minimum les risques de contamination et de contamination croisée.

10. Si l'air est remis en circulation dans des zones de production, des mesures appropriées sont prises pour maîtriser les risques de contamination et de contamination croisée.

11. La tuyauterie fixe est répertoriée de manière appropriée en inventoriant chaque ligne de tuyauterie, par de la documentation, par des systèmes de contrôle informatisés ou par d'autres moyens.

12. Les drains sont de taille adéquate et sont munis d'un clapet anti-retour ou d'un dispositif approprié pour empêcher le retour d'air, le cas échéant.

13. Un éclairage adéquat est prévu dans toutes les zones afin de faciliter le nettoyage, l'entretien et le bon fonctionnement.

14. Les eaux usées, les ordures et autres déchets provenant des bâtiments et de leurs environs immédiats sont éliminés de manière sûre, rapide et hygiénique. Les récipients et tuyaux pour déchets sont clairement étiquetés.

15. Un dossier d'établissement est préparé pour chaque site de fabrication, qui fournit une description détaillée des locaux, des activités menées sur le site de fabrication et du système qualité mis en œuvre. Ce dossier suit le modèle prévu à l'annexe VI du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

Article 14

Eau

1. L'eau utilisée dans le procédé de fabrication des substances actives est adaptée à l'usage auquel elle est destinée.

2. La qualité de l'eau utilisée dans la fabrication des substances actives est au moins équivalente à celle de l'eau potable, sauf justification contraire.

3. Lorsque la qualité de l'eau potable est insuffisante pour garantir la qualité de la substance active et que des spécifications de qualité de l'eau plus strictes sont nécessaires, des spécifications appropriées pour les attributs physiques, chimiques, microbiologiques, les organismes indésirables et les endotoxines sont établies.

4. Lorsque l'eau utilisée dans la fabrication des substances actives est transformée par le fabricant pour atteindre une qualité définie, le processus appliqué à l'eau est validé et contrôlé et des limites d'action sont fixées pour garantir la qualité de l'eau.

5. L'eau utilisée lors des étapes finales d'isolement et de purification dans la production d'une substance active non stérile destinée à la production d'un médicament vétérinaire stérile est surveillée et contrôlée en ce qui concerne les numérations microbiennes totales, les organismes indésirables et les endotoxines.

Article 15

Confinement

1. À moins que des procédures validées d'inactivation et de nettoyage ne soient établies et maintenues, des zones de production réservées sont utilisées lorsque des produits de nature infectieuse ou à forte activité pharmacologique ou toxicité sont utilisés.

2. Des mesures appropriées sont établies et mises en œuvre pour prévenir toute contamination croisée, entre autres, du personnel ou des matières transitant d'une zone à l'autre.

3. Les activités de production (y compris le pesage, la mouture ou le conditionnement) de produits non pharmaceutiques hautement toxiques tels que les biocides et de produits phytopharmaceutiques ne peuvent avoir lieu dans des locaux utilisés pour la production de substances actives.

4. La manipulation et le stockage des produits non pharmaceutiques hautement toxiques sont séparés des substances actives.

5. Un système qualité complet et efficace comprenant des contrôles de qualité et une gestion des risques de qualité adéquats est utilisé pour déterminer la nécessité et la mesure dans laquelle les zones de production peuvent être utilisées pour la production de plusieurs substances actives et pour atténuer le risque de contamination.

Article 16

Désinfection et entretien

1. Des procédures écrites sont établies pour attribuer la responsabilité de la désinfection et décrire les calendriers, méthodes, équipements et produits de nettoyage à utiliser pour le nettoyage des bâtiments et des locaux.

2. Des procédures écrites sont établies pour l'utilisation de rodenticides, d'insecticides, de fongicides, d'agents de fumigation, d'agents nettoyants et d'agents désinfectants appropriés afin de prévenir la contamination des équipements, des matières premières, des articles de conditionnement ou matériaux d'étiquetage, des substances actives ou de leurs produits intermédiaires.

CHAPITRE V

ÉQUIPEMENTS

Article 17

Conception et construction

1. Les équipements destinés aux opérations de fabrication des substances actives ou de leurs produits intermédiaires remplissent les conditions suivantes:

a) ils sont d'une conception appropriée, d'une taille adéquate et idéalement situés et qualifiés pour l'usage auquel ils sont destinés;

b) ils sont nettoyés, désinfectés, le cas échéant, et entretenus;

c) ils sont construits de manière à ce que les surfaces de contact ne modifient pas la qualité des produits au-delà des spécifications établies pour la substance active;

d) ils sont utilisés dans une plage de fonctionnement qualifiée.

2. Les principaux équipements et les chaînes de transformation installées de manière fixe utilisés lors de la production des substances actives ou de leurs produits intermédiaires sont indiqués de manière appropriée.

3. Les substances nécessaires au fonctionnement des équipements utilisés dans les opérations de fabrication, telles que les lubrifiants, les fluides chauffants ou les fluides de refroidissement, n'entrent pas en contact avec les substances actives ou leurs produits intermédiaires. Les déviations par rapport à cette exigence sont évaluées afin de vérifier s'il n'y a pas d'effets préjudiciables pour l'aptitude à l'emploi des substances actives ou de leurs produits intermédiaires. Dans la mesure du possible, des lubrifiants et des huiles de qualité alimentaire sont utilisés pendant le fonctionnement des équipements utilisés dans les opérations de fabrication.

4. Des équipements fermés ou confinés sont utilisés, le cas échéant. En cas d'utilisation d'équipements ouverts, des précautions appropriées sont prises pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination.

5. Le fabricant veille à ce que des plans à jour soient conservés pour les équipements utilisés dans les opérations de fabrication et les installations critiques telles que les instruments de mesure et les systèmes d'utilités.

Article 18

Maintenance et nettoyage

1. Les fabricants établissent:

a) des calendriers et des procédures, y compris l'attribution des responsabilités, pour la maintenance des équipements utilisés dans les opérations de fabrication;

b) des procédures écrites pour le nettoyage des équipements et leur libération ultérieure en vue de leur utilisation dans la fabrication des substances actives et de leurs produits intermédiaires.

2. Les procédures de nettoyage sont suffisamment détaillées pour permettre le nettoyage de chaque type d'équipement de manière reproductible et efficace et comprennent la description des éléments suivants:

a) l'attribution des responsabilités en matière de nettoyage des équipements;

b) les horaires de nettoyage, y compris, le cas échéant, les horaires d'assainissement;

c) les méthodes et produits, y compris la dilution des agents de nettoyage utilisés pour nettoyer les équipements;

d) des instructions pour le démontage et le réassemblage de chaque élément d'équipement afin de garantir un nettoyage approprié, le cas échéant;

e) des instructions pour le retrait ou l'oblitération de l'identification du lot précédent;

f) des instructions pour la protection des équipements propres contre toute contamination avant utilisation;

g) le contrôle de la propreté des équipements immédiatement avant leur utilisation, si possible;

h) le temps maximal qui peut s'écouler entre l'achèvement du traitement et le nettoyage des équipements, le cas échéant.

3. Les équipements et les ustensiles sont nettoyés, stockés et, le cas échéant, désinfectés ou stérilisés afin d'éviter toute contamination ou tout transfert d'une matière susceptible d'altérer la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires au-delà des spécifications établies pour les substances actives ou leurs produits intermédiaires.

4. Lorsque des équipements sont affectés à la production en continu ou à la fabrication en campagne de lots successifs de la même substance active ou de son produit intermédiaire, les équipements sont nettoyés à intervalles appropriés afin d'éviter l'accumulation et le transfert de contaminants.

5. Les équipements qui ne sont pas affectés à la production en continu ou à la fabrication en campagne de lots successifs de la même substance active ou de son produit intermédiaire sont nettoyés entre la production de différentes matières afin d'éviter toute contamination croisée.

6. Les critères d'acceptation des résidus et le choix des procédures de nettoyage et des agents de nettoyage sont définis et les raisons de leur choix sont documentées.

7. Le contenu et l'état de propreté des équipements sont indiqués clairement.

Article 19

Étalonnage

1. Les fabricants veillent à ce que les exigences suivantes soient remplies:

a) les appareils de contrôle, de pesage, de mesurage, de suivi et de test qui sont essentiels pour garantir la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires sont étalonnés conformément à des procédures écrites et suivant un calendrier prédéfini;

b) les étalonnages des équipements sont réalisés à l'aide de normes qui garantissent la traçabilité par rapport aux normes certifiées, lorsqu'elles sont disponibles;

c) des enregistrements relatifs aux étalonnages visés au point b) sont conservés;

d) le statut d'étalonnage des équipements critiques pour la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires est connu et vérifiable;

e) les instruments qui ne répondent pas aux critères d'étalonnage ne sont pas utilisés.

2. Les déviations par rapport aux étalons certifiés sur les équipements critiques font l'objet d'investigations afin de déterminer l'incidence potentielle sur la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires fabriqués à l'aide de l'équipement concerné depuis le dernier étalonnage conforme.

Article 20

Systèmes informatisés

1. Les systèmes informatisés relatifs aux bonnes pratiques de fabrication des substances actives sont validés en tenant compte de la diversité, de la complexité et de la criticité du système informatisé.

2. Une qualification de l'installation et une qualification opérationnelle appropriées démontrent l'aptitude du matériel informatique et des logiciels à exécuter les tâches qui leur sont assignées.

3. Les logiciels disponibles dans le commerce qui ont été qualifiés ne nécessitent pas le même niveau de test que les logiciels qui ne sont pas commercialisés. Lorsqu'un système informatisé existant n'est pas validé au moment de l'installation, une validation rétrospective est effectuée si une documentation appropriée est disponible.

4. Les systèmes informatisés comprennent des contrôles empêchant tout accès non autorisé, toute modification des données et toute omission de données. Toutes les modifications des données sont enregistrées et examinées dans la piste d'audit.

5. Des procédures écrites sont disponibles pour le fonctionnement et la maintenance des systèmes informatisés.

6. Pour les données critiques saisies manuellement, une vérification supplémentaire de l'exactitude des données est effectuée par un deuxième opérateur ou par le système lui-même.

7. Les incidents liés aux systèmes informatisés susceptibles de compromettre la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires, ou la fiabilité des enregistrements ou des résultats de tests, sont enregistrés et font l'objet d'investigations.

8. Les changements apportés au système informatisé sont effectués conformément à une procédure de maîtrise des changements et sont formellement approuvés, documentés et testés, le cas échéant. Tous les changements apportés au système informatisé sont enregistrés, y compris les changements et améliorations apportés au matériel informatique, aux logiciels et à tout autre composant critique du système. Ces enregistrements démontrent que le système informatisé a été validé et l'est toujours.

9. Un système de sauvegarde est mis en place afin d'éviter toute panne ou défaillance du système informatisé entraînant une perte permanente des enregistrements.

10. La protection des données est garantie pour tous les systèmes informatisés.

11. Outre le système informatisé, les données peuvent être enregistrées par d'autres moyens.

CHAPITRE VI

DOCUMENTATION

Article 21

Système de documentation

1. Un système de documentation adéquat pour atteindre les objectifs du système de gestion de la qualité est mis en place et tenu à jour.

2. Le système de documentation couvre de manière exhaustive les instructions et spécifications relatives à la fabrication des substances actives et de leurs produits intermédiaires, ainsi que d'autres documents pertinents pour le système de gestion de la qualité, et permet l'enregistrement des activités susceptibles d'avoir, directement ou indirectement, une incidence sur la qualité des médicaments vétérinaires. Le système de documentation précise la durée de conservation de chacun des documents ou enregistrements.

3. Tous les enregistrements en matière de production, de contrôle et de distribution d'un lot sont conservés pendant au moins un an après la date de péremption du lot.

4. Par dérogation au paragraphe 3, les enregistrements pour les substances actives ayant une date de recontrôle sont conservés pendant au moins trois ans après la distribution complète du lot.

5. Le contenu des documents est univoque et tenu à jour.

6. La documentation peut être conservée sous diverses formes et les exigences énoncées dans le présent chapitre sont applicables quelle que soit sa forme. Lorsque des systèmes électroniques, photographiques, d'enregistrement vidéo ou d'autres systèmes de traitement de données sont utilisés, les systèmes concernés sont d'abord validés afin de garantir qu'ils sont adaptés au stockage approprié des données pendant la période de conservation requise.

7. Un matériel de récupération approprié et un moyen de produire des copies papier sont facilement disponibles dans les cas où des techniques de réduction telles que le microfilmage ou les enregistrements électroniques sont utilisées pour conserver les spécifications, les instructions, les procédures ou les enregistrements.

8. Pendant la période de conservation, les documents et enregistrements sont facilement accessibles dans l'établissement où ont eu lieu les activités décrites dans ces documents et enregistrements.

9. Les signatures électroniques figurant sur les documents et les enregistrements sont authentifiées et sécurisées.

Article 22

Spécifications

1. Des spécifications sont établies et définies pour:

a) les matières premières;

b) les produits intermédiaires;

c) les substances actives;

d) les matériaux d'étiquetage et articles de conditionnement.

2. Des spécifications sont établies pour les autres matières utilisées lors de la production de substances actives et de leurs produits intermédiaires qui sont susceptibles d'avoir une incidence critique sur leur qualité.

3. Des critères d'acceptation sont établis et documentés pour les contrôles en cours de fabrication.

Article 23

Enregistrements relatifs au nettoyage, à la maintenance et à l'utilisation des équipements

1. Des enregistrements relatifs à l'utilisation, au nettoyage, à l'assainissement, à la stérilisation et à la maintenance des principaux équipements sont conservés. Il s'agit notamment des enregistrements suivants:

a) la date et, le cas échéant, l'heure;

b) le produit et le numéro de lot de chaque lot transformé dans l'équipement;

c) la personne qui a effectué le nettoyage et la maintenance.

2. Il n'est pas nécessaire de procéder à des enregistrements individuels pour les équipements destinés à la fabrication d'une seule substance active ou de son produit intermédiaire, à condition que les lots suivent une séquence traçable.

3. Les enregistrements relatifs à l'utilisation, au nettoyage, à l'assainissement, à la stérilisation et à la maintenance des principaux équipements peuvent faire partie du dossier de lot ou être conservés séparément.

Article 24

Enregistrements relatifs aux matières premières, aux produits intermédiaires, à l'étiquetage des substances actives et aux articles de conditionnement

1. Des enregistrements appropriés sont conservés pour permettre de retracer l'historique complet d'un lot.

2. Des enregistrements relatifs à la réception et à la transformation des lots sont conservés pour chaque livraison des matières utilisées dans la fabrication, y compris les matières premières, les produits intermédiaires ainsi que les matériaux d'étiquetage et articles de conditionnement. Il s'agit notamment des enregistrements suivants:

a) le nom du fabricant de la matière livrée;

b) l'identité et la quantité de chaque livraison de chaque lot de matières premières, de produits intermédiaires ou de matériaux d'étiquetage et articles de conditionnement pour les substances actives;

c) le nom du fournisseur;

d) le numéro d'identification du fournisseur;

e) le numéro d'identification attribué à la réception et la date de réception;

f) les résultats de tout test ou examen effectué et les conclusions y afférentes;

g) des enregistrements permettant de suivre l'utilisation des matières;

h) la documentation relative à l'examen et à la vérification de la conformité de l'étiquetage des substances actives et des articles de conditionnement des substances actives avec les spécifications établies;

i) la décision finale concernant le refus des matières premières, des produits intermédiaires ou des matériaux d'étiquetage et articles de conditionnement des substances actives.

3. Les étiquettes de référence sont conservées à des fins de comparaison avec les étiquettes émises.

Article 25

Instructions-cadres en matière de production

1. Les instructions-cadres en matière de production pour chaque substance active et produit intermédiaire sont préparées, datées et signées par une personne et vérifiées, datées et signées de manière indépendante par une personne de l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

2. Les instructions-cadres en matière de production visées au paragraphe 1 comprennent:

a) le nom de la substance active ou du produit intermédiaire fabriqué et, le cas échéant, le code de référence du document d'identification;

b) une liste complète des matières premières et des produits intermédiaires désignés par des noms ou des codes suffisamment spécifiques pour déterminer d'éventuelles caractéristiques qualitatives particulières;

c) une déclaration précise de la quantité ou du ratio de chaque matière première ou produit intermédiaire à utiliser, y compris l'unité de mesure. Lorsque la quantité n'est pas fixée, le calcul de la taille de chaque lot ou du taux de production est inclus. Les variations des quantités de matières premières ou produits intermédiaires utilisés sont incluses lorsqu'elles sont justifiées;

d) le lieu de production et les principaux équipements de production à utiliser;

e) des instructions de production détaillées, comprenant:

— les séquences à suivre,

— les plages de paramètres à utiliser dans le processus,

— les instructions d'échantillonnage et les contrôles en cours de fabrication avec leurs critères d'acceptation, le cas échéant,

— les délais d'achèvement des différentes étapes de traitement et de l'ensemble du processus, le cas échéant,

— les plages de rendement attendu aux phases appropriées du traitement ou à des moments appropriés,

— le cas échéant, des remarques et précautions particulières à respecter, ou des références croisées à celles-ci,

— les instructions de stockage de la substance active ou de son produit intermédiaire afin de garantir son aptitude à l'emploi, y compris les matériaux d'étiquetage et articles de conditionnement et les conditions particulières de stockage assorties de délais, le cas échéant.

Article 26

Enregistrements relatifs à la production et au contrôle des lots

1. Des enregistrements relatifs à la production des lots sont préparés pour chaque substance active et chaque produit intermédiaire. Ces enregistrements:

a) comprennent, pour chaque lot, les informations complètes visées au paragraphe 2;

b) sont vérifiés avant leur délivrance afin de garantir qu'il s'agit de la version correcte et d'une reproduction lisible et exacte de l'instruction-cadre en matière de production appropriée;

c) comprennent une référence aux instructions-cadres en matière de production utilisée, dans le cas où le dossier est établi à partir d'une partie distincte de cette instruction;

d) sont numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique et datés et signés au moment de leur délivrance. Dans le cadre d'une production en continu, le code du produit ainsi que la date et l'heure peuvent servir d'identificateur unique jusqu'à l'attribution du numéro final.

2. Les enregistrements relatifs à la production et au contrôle des lots comprennent:

a) les dates et, le cas échéant, les heures de production et de contrôle;

b) l'identification des principaux équipements (par exemple, réacteurs, séchoirs, broyeurs, etc.) utilisés;

c) l'identification spécifique de chaque lot, y compris les poids, les mesures et le nombre de lots de matières premières, de produits intermédiaires ou de toute matière retransformée utilisée au cours de la fabrication;

d) les résultats enregistrés pour les paramètres de procédé critiques;

e) les échantillonnages effectués;

f) les signatures des personnes exécutant et supervisant ou contrôlant directement chaque étape critique de l'opération;

g) les résultats des tests en cours de fabrication et des tests de laboratoire;

h) le rendement à des phases ou à des moments appropriés;

i) la description du conditionnement et de l'étiquetage de la substance active ou de son produit intermédiaire;

j) l'étiquette représentative de la substance active ou de son produit intermédiaire, si elle est commercialisée;

k) toute déviation par rapport aux procédures et instructions ou tout événement inhabituel susceptible d'avoir une incidence sur la fabrication ou le test de la substance active, son évaluation, son investigation (le cas échéant) ou toute référence à cet examen si elle est stockée séparément;

l) les résultats des tests de mise en service.

3. Des procédures écrites sont établies et suivies pour procéder à des investigations sur les déviations critiques par rapport aux procédures et instructions ou tout événement inhabituel susceptible d'avoir une incidence sur la fabrication ou les tests de la substance active ou sur la non-conformité d'un lot de substance active ou de son produit intermédiaire. L'investigation est étendue à d'autres lots qui ont pu être associés à cette déviation ou à cette non-conformité.

Article 27

Enregistrements relatifs aux contrôles de laboratoire

1. Des enregistrements relatifs aux contrôles de laboratoire sont préparés pour chaque substance active. Ces enregistrements contiennent toutes les données issues de tous les contrôles réalisés pour garantir la conformité avec les spécifications et normes établies, y compris les examens et les dosages et, en particulier, les aspects suivants:

a) une description des échantillons reçus à des fins de test, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement et, le cas échéant, la quantité et la date de réception de l'échantillon pour les tests;

b) une description ou une référence à chaque méthode de test utilisée;

c) une déclaration du poids ou de la mesure de l'échantillon utilisé pour chaque test, tel que décrit par la méthode; des données ou des références croisées à la préparation et à l'analyse des étalons de référence, des réactifs et des solutions étalons;

d) un relevé complet de toutes les données brutes générées au cours de chaque test, en plus des graphiques, tableaux et spectres provenant des instruments de laboratoire, dûment identifiés afin d'indiquer la matière et le lot spécifiques testés;

e) un relevé de tous les calculs effectués dans le cadre du test, y compris, par exemple, les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence;

f) une déclaration des résultats des tests et leur comparaison avec les critères d'acceptation établis;

g) la signature de la personne qui a effectué chaque test et les dates auxquelles les tests ont été effectués;

h) la date et la signature d'une deuxième personne montrant que les enregistrements originaux ont été examinés pour vérifier leur exactitude, leur exhaustivité et leur conformité avec les normes établies.

2. Les enregistrements relatifs aux contrôles de laboratoire comprennent également des enregistrements complets concernant:

a) toutes les modifications apportées à une méthode d'analyse établie;

b) l'étalonnage périodique des instruments, appareils, jauges et dispositifs d'enregistrement de laboratoire;

c) tous les tests de stabilité effectués sur des substances actives;

d) les investigations des cas hors spécifications.

Article 28

Examen des enregistrements relatifs à la production et au contrôle des lots

1. Des procédures écrites sont établies et suivies pour l'examen et l'approbation des enregistrements relatifs à la production des lots visés à l'article 26 et des enregistrements relatifs aux contrôles de laboratoire visés à l'article 27, afin de garantir la conformité de la substance active ou de son produit intermédiaire avec les spécifications établies avant la libération d'un lot.

2. Les enregistrements relatifs à la production et aux contrôles de laboratoire des étapes non critiques des processus peuvent être examinés par du personnel de production qualifié ou d'autres unités suivant des procédures approuvées par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

3. Tous les rapports sur les déviations, les investigations et les cas hors spécifications sont examinés, dans le cadre de l'examen du dossier de lot, avant la libération du lot

4. L'unité chargée de l'assurance de la qualité peut déléguer la responsabilité et l'autorité de la libération des produits intermédiaires à l'unité chargée de la production, à l'exception des produits intermédiaires expédiés en dehors du contrôle du fabricant.

CHAPITRE VII

GESTION DES MATIÈRES

Article 29

Manipulation des matières

1. La manipulation des matières, notamment les aspects liés à la réception, à l'identification, à la mise en quarantaine, au stockage, à la manipulation, à l'échantillonnage, à l'analyse et à la validation ou au refus est effectuée conformément aux procédures ou instructions écrites et consignée, le cas échéant.

2. Les fournisseurs de matières utilisées dans la fabrication de la substance active sont agréés par l'unité chargée de l'assurance de la qualité après vérification de leur aptitude. Dans le cas des matières critiques, la qualification des fournisseurs est requise. Le niveau de surveillance est proportionné aux risques que présentent les différentes matières.

3. Toutes les matières sont achetées conformément aux spécifications correspondantes.

4. Lorsque le fournisseur d'une matière critique n'est pas le fabricant de cette matière, le nom et l'adresse de ce fabricant sont connus du fabricant du produit intermédiaire ou de la substance active.

5. Les modifications de la source d'approvisionnement en matières premières critiques sont traitées conformément au chapitre XIII.

Article 30

Réception et mise en quarantaine des matières entrantes

1. Dès réception, chaque récipient ou groupe de récipients contenant des matières est examiné visuellement en vue d'un étiquetage correct, y compris en ce qui concerne la corrélation entre le nom utilisé par le fournisseur et le nom utilisé par le fabricant, si ceux-ci sont différents.

2. Les dommages causés aux récipients et tout autre problème (par exemple, preuve d'altération des scellés ou preuve de violation de l'intégrité du conditionnement) susceptibles d'avoir une incidence négative sur la qualité de la matière font l'objet d'investigations.

3. Les matières entrantes sont mises en quarantaine physique ou administrative immédiatement après leur réception, jusqu'à ce que leur libération soit autorisée par une personne responsable, après vérification du respect des spécifications applicables.

4. Avant de mélanger les matières entrantes avec les stocks existants (par exemple, solvants ou silos), il est établi qu'elles sont correctes, testées, le cas échéant, et libérées. Des procédures sont prévues pour éviter que des matières ne soient rejetées par erreur dans le stock existant.

5. Lorsque des livraisons en vrac sont effectuées dans des camions-citernes non réservés spécifiquement à cet usage, il convient de garantir l'absence de contamination croisée provenant du camion-citerne. Cette assurance peut être fournie au moyen d'un ou de plusieurs des éléments suivants:

— un certificat de nettoyage,

— une analyse des traces d'impuretés,

— un audit du fournisseur.

6. Les grands conteneurs de stockage, ainsi que leurs collecteurs, lignes de répartition et de vidange sont identifiés de manière appropriée.

7. Chaque récipient ou groupe de récipients contenant des matières entrantes se voit attribuer un code, un numéro de lot ou un numéro de réception distinctif permettant de l'identifier. Ce numéro est utilisé pour enregistrer la disposition de chaque lot.

8. Un système est mis en place pour déterminer le statut de chaque lot lors de la réception et de la mise en quarantaine.

Article 31

Tests des matières entrantes

1. Au moins un test est effectué pour vérifier l'identité de chaque lot de matières entrantes. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en lieu et place de la réalisation des tests, à condition que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs.

2. L'agrément du fournisseur comprend une évaluation qui apporte la preuve suffisante (par exemple, l'historique de conformité) que le fabricant fournit systématiquement des matières répondant aux spécifications en vigueur.

3. Une analyse complète est effectuée sur trois lots au moins de matières entrantes avant de réduire les tests internes de ces matières. Cette analyse complète est effectuée à intervalles appropriés et comparée aux certificats d'analyse du fournisseur.

4. La fiabilité des certificats d'analyse est vérifiée à intervalles réguliers.

5. Par dérogation au paragraphe 1, les adjuvants de fabrication, les matières premières dangereuses ou hautement toxiques, les autres matières spéciales ou les matières transférées dans une autre unité sous le contrôle du fabricant ne doivent pas être testés si le certificat d'analyse du fournisseur est obtenu, attestant que ces matières sont conformes aux spécifications établies. L'examen visuel des conteneurs, des étiquettes et l'enregistrement des numéros de lot contribuent à établir l'identité de ces matières. L'absence de tests sur place de ces matières est justifiée et documentée.

Article 32

Échantillonnage des matières entrantes

1. Le personnel chargé de prélever les échantillons reçoit une formation sur les techniques et équipements d'échantillonnage, les risques de contamination croisée, les précautions à prendre à l'égard des substances instables ou stériles, la nécessité d'enregistrer toute circonstance inattendue ou inhabituelle ainsi que d'autres aspects pertinents pour la mise en œuvre des procédures d'échantillonnage.

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

a) le nombre de récipients à échantillonner;

b) quelle partie du récipient doit être échantillonnée;

c) la quantité d'échantillon à prélever dans chaque récipient.

3. Le nombre de récipients à échantillonner et la taille de l'échantillon sont fondés sur un plan d'échantillonnage qui tient compte des éléments suivants:

a) la criticité de la matière entrante;

b) la variabilité de la matière;

c) l'historique de conformité du fournisseur;

d) la quantité d'échantillon nécessaire pour l'analyse.

4. L'échantillonnage est effectué à des points définis et selon des procédures visant à prévenir la contamination des matières échantillonnées et la contamination d'autres matières.

5. Les récipients dans lesquels les échantillons sont prélevés sont ouverts avec soin, puis refermés. Ils sont marqués pour indiquer qu'un échantillon a été prélevé.

6. Les récipients des échantillons portent une étiquette indiquant leur contenu, le numéro de lot, la date de prélèvement et les récipients à partir desquels les échantillons ont été prélevés.

Article 33

Réévaluation des matières

Toutes les matières sont réévaluées, le cas échéant, pour déterminer leur aptitude à l'emploi (par exemple après un stockage prolongé ou une exposition à la chaleur ou à l'humidité).

CHAPITRE VIII

CONTRÔLE DE LA PRODUCTION ET CONTRÔLES EN COURS DE FABRICATION

Article 34

Opérations de production

1. Les matières premières destinées à la fabrication de substances actives ou de produits intermédiaires sont pesées ou mesurées dans des conditions appropriées qui n'affectent pas leur aptitude à l'emploi.

2. Les balances et les équipements de mesure sont d'une portée et d'une précision appropriées pour garantir l'exactitude des opérations de pesage.

3. Chaque fois qu'une matière est subdivisée en vue d'une utilisation ultérieure dans des opérations de production, le récipient recevant la matière est approprié et étiqueté de manière à ce que les informations suivantes soient disponibles:

a) le nom de la matière ou le code de l'article;

b) le numéro de réception ou de contrôle;

c) le poids ou la mesure de la matière dans le nouveau récipient;

d) la date de réévaluation ou de recontrôle, le cas échéant.

4. Les activités critiques, y compris les opérations critiques de pesage, de mesurage ou de subdivision, sont vérifiées ou soumises à un contrôle équivalent. Avant utilisation, le fabricant veille à ce que son personnel de production vérifie que les matières sont bien celles spécifiées dans le dossier de lot pour la substance active ou son produit intermédiaire.

5. Les rendements réels sont comparés aux rendements attendus à certaines étapes du procédé de production. Les rendements attendus assortis de plages appropriées sont établis sur la base de données antérieures issues de laboratoires, de tests à l'échelle pilote ou de la fabrication. Les déviations de rendement associées aux étapes critiques du processus font l'objet d'investigations afin de déterminer leur incidence réelle ou potentielle sur la qualité des lots concernés.

6. Toute déviation de rendement est documentée et expliquée. Toute déviation critique fait l'objet d'investigations.

7. L'état d'avancement du traitement des principaux équipements est indiqué soit sur les équipements individuels, soit au moyen de documents appropriés, de systèmes de contrôle informatisés ou d'autres moyens.

8. Les matières devant faire l'objet d'un retraitement standard ou spécifique sont contrôlées de manière appropriée afin d'empêcher toute utilisation non autorisée.

Article 35

Délais

Lorsque des délais sont spécifiés dans les instructions-cadres en matière de production, ces délais sont respectés afin de garantir la qualité des substances actives et de leurs produits intermédiaires. Les déviations par rapport aux délais sont documentées et évaluées.

Article 36

Contrôles en cours de fabrication et échantillonnage en cours de fabrication

1. Des procédures écrites sont établies pour suivre l'avancement et contrôler l'exécution des étapes de traitement qui entraînent une variabilité de la qualité des substances actives et de leurs produits intermédiaires. Les contrôles en cours de fabrication et leurs critères d'acceptation sont définis sur la base des informations obtenues au cours de la phase de développement ou des données historiques.

2. Les critères d'acceptation ainsi que le type et l'étendue des tests peuvent dépendre:

a) de la nature du produit intermédiaire ou de la substance active fabriqués;

b) de la réaction ou de l'étape du processus en cours;

c) de la mesure dans laquelle le processus introduit une variabilité dans la qualité de la substance active ou de son produit intermédiaire.

3. Des contrôles moins stricts en cours de fabrication peuvent être appropriés lors des premières étapes du traitement, tandis que des contrôles plus stricts peuvent être appropriés pour les étapes ultérieures du traitement (par exemple, les étapes d'isolement et de purification).

4. Les contrôles critiques en cours de fabrication et la surveillance critique des processus, y compris les points de contrôle et les méthodes, sont indiqués par écrit et approuvés par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

5. Les contrôles en cours de fabrication peuvent être effectués par du personnel qualifié du service de production. Le processus peut être adapté sans approbation préalable de l'unité chargée de l'assurance de la qualité si ces adaptations sont effectuées dans les limites fixées et approuvées par celle-ci. Tous les tests et résultats font l'objet d'une documentation complète dans le dossier de lot.

6. Des procédures écrites décrivent les méthodes d'échantillonnage des produits intermédiaires, des substances actives et des matières en cours de fabrication. Ces procédures sont conçues de manière à prévenir la contamination des matières échantillonnées et des autres produits intermédiaires ou substances actives. Des procédures sont établies pour garantir l'intégrité des échantillons après leur prélèvement.

7. Des investigations des cas hors spécifications sont effectuées.

8. Par dérogation au paragraphe 7, des investigations des cas hors spécifications ne sont pas nécessaires pour les tests en cours de fabrication effectués à des fins de surveillance ou d'adaptation du processus.

Article 37

Mélange de lots de produits intermédiaires ou de substances actives

1. Les lots hors spécifications ne sont pas mélangés à d'autres lots aux fins du respect des spécifications.

2. Chaque lot incorporé dans le mélange:

a) a été fabriqué selon un processus établi; et

b) a été testé individuellement et jugé conforme aux spécifications appropriées avant le mélange.

3. Les opérations de mélange acceptables comprennent:

a) le mélange de petits lots pour augmenter la taille des lots;

b) le mélange de résidus (par exemple, des quantités relativement faibles de matières isolées) provenant de lots du même produit intermédiaire ou de la même substance active pour former un seul lot.

4. Les processus de mélange sont contrôlés et documentés de manière adéquate et le lot mélangé est testé afin de vérifier sa conformité avec les spécifications établies, le cas échéant.

5. Le dossier de lot du processus de mélange permet la traçabilité des lots individuels qui composent le mélange.

6. Lorsque les propriétés physiques de la substance active sont essentielles (par exemple, les substances actives destinées à être utilisées sous forme pharmaceutique solide orale ou en suspensions), les opérations de mélange sont validées afin de démontrer l'homogénéité du lot mélangé. La validation comprend des tests des propriétés critiques (par exemple, la distribution granulométrique, la densité en vrac et la masse volumique après tassement) susceptibles d'être compromises par le processus de mélange.

7. Lorsque le mélange peut avoir une incidence négative sur la stabilité, des tests de stabilité sur les lots mélangés finaux sont effectués.

8. La date de péremption ou de recontrôle du lot mélangé est fondée sur la date de fabrication des résidus ou lots les plus anciens du mélange.

Article 38

Contrôle de la contamination

1. Le transfert de matières résiduelles dans les lots successifs n'entraîne pas le transfert de produits de dégradation ou une contamination microbienne susceptibles d'altérer le profil d'impureté établi de la substance active.

2. Les opérations de production sont effectuées de manière à éviter toute contamination des substances actives ou de leurs produits intermédiaires par d'autres matières.

3. Des précautions sont prises pour éviter toute contamination lors de la manipulation des substances actives après purification.

CHAPITRE IX

CONDITIONNEMENT ET ÉTIQUETAGE

Article 39

Exigences générales en matière de conditionnement et d'étiquetage

1. Des procédures écrites sont mises en place pour décrire la réception, l'identification, la mise en quarantaine, l'échantillonnage, l'examen ou l'analyse, la libération et la manipulation des articles de conditionnement et matériaux d'étiquetage.

2. Les articles de conditionnement et matériaux d'étiquetage sont conformes aux spécifications établies. Les articles de conditionnement et matériaux d'étiquetage qui ne sont pas conformes aux spécifications sont refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne sont pas adaptés.

Article 40

Récipients

1. Les récipients offrent une protection adéquate contre la détérioration ou la contamination des substances actives ou de leurs produits intermédiaires qui peuvent survenir pendant le transport et le stockage.

2. Les récipients sont propres et, lorsque la nature des substances actives ou de leurs produits intermédiaires l'indique, désinfectés afin de veiller à ce qu'ils conviennent à l'usage auquel ils sont destinés. Ces récipients ne sont pas réactifs, additifs ou absorbants au point d'altérer la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires au-delà des limites spécifiées.

3. Lorsque des récipients sont réutilisés, ils sont nettoyés conformément à des procédures documentées et toutes les étiquettes précédentes sont retirées ou effacées.

Article 41

Délivrance et contrôle des étiquettes

1. L'accès aux zones où les étiquettes sont stockées est limité au personnel autorisé.

2. Des procédures sont mises en œuvre pour pointer les quantités d'étiquettes délivrées, utilisées et retournées et pour détecter les écarts entre le nombre de récipients étiquetés et le nombre d'étiquettes délivrées. Ces déviations font l'objet d'une investigation et cette investigation est approuvée par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

3. Toutes les étiquettes en trop portant des numéros de lot ou toute autre impression relative au lot sont détruites. Les étiquettes retournées sont conservées et stockées de manière à permettre une identification adéquate et à empêcher toute confusion entre les étiquettes.

4. Les étiquettes obsolètes et périmées sont détruites et cette élimination est enregistrée.

5. Les dispositifs d'impression utilisés pour imprimer les étiquettes pour les opérations de conditionnement sont contrôlés afin de veiller à ce que toute impression soit conforme à l'impression indiquée dans le dossier de production de lot.

6. Les étiquettes imprimées délivrées pour un lot sont soigneusement examinées afin de vérifier leur identité et leur conformité avec les spécifications figurant dans les instructions-cadres en matière de production. Les résultats de cet examen sont documentés.

7. Une étiquette imprimée telle qu'elle est utilisée pour le lot concerné est incluse dans le dossier de production de lot.

Article 42

Opérations de conditionnement et d'étiquetage

1. Des procédures documentées sont mises en place pour garantir l'utilisation d'articles de conditionnement et d'étiquettes appropriés.

2. Des mesures appropriées sont mises en œuvre pour éviter toute confusion entre les articles de conditionnement ou les étiquettes. Une séparation physique ou spatiale est assurée par rapport aux opérations faisant intervenir d'autres produits intermédiaires ou substances actives.

3. Les étiquettes utilisées sur les récipients des produits intermédiaires ou des substances actives indiquent le nom ou le code d'identification, le numéro de lot du produit et les conditions de stockage, lorsque ces informations sont essentielles pour garantir la qualité de la substance active ou de ses produits intermédiaires.

4. Lorsque le produit intermédiaire ou la substance active sont destinés à être transférés en dehors du contrôle du fabricant, l'étiquette mentionne également le nom et l'adresse du fabricant, la quantité du contenu, les conditions particulières de transport et toute exigence légale particulière. Pour les produits intermédiaires ou les substances actives ayant une date de péremption, celle-ci est indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse. Pour les produits intermédiaires ou les substances actives ayant une date de recontrôle, celle-ci est indiquée sur l'étiquette et sur le certificat d'analyse.

5. Les locaux destinés au conditionnement et à l'étiquetage sont inspectés immédiatement avant leur utilisation afin de veiller à ce que tous les matériaux et articles non nécessaires à la prochaine opération de conditionnement aient été retirés. Cette inspection est consignée dans les enregistrements de production de lot, le registre de l'installation ou tout autre système de documentation.

6. Les produits intermédiaires ou les substances actives conditionnés et étiquetés sont examinés afin de faire en sorte que les récipients et les conditionnements du lot portent l'étiquette correcte. Cet examen fait partie de l'opération de conditionnement. Les résultats de ces examens sont consignés dans les enregistrements de production ou de contrôle du lot.

7. Les récipients des produits intermédiaires ou des substances actives qui sont transportés hors du contrôle du fabricant sont scellés de manière à ce que, en cas de rupture ou d'absence du scellé, le destinataire soit averti de la possibilité que le contenu ait été altéré.

CHAPITRE X

STOCKAGE ET DISTRIBUTION

Article 43

Conditions de stockage et procédures d'entreposage

1. Toutes les matières utilisées pour la fabrication des substances actives sont stockées et manipulées dans des conditions appropriées (par exemple, température et humidité contrôlées, si nécessaire) afin d'en garantir la qualité et de prévenir toute dégradation, contamination et contamination croisée.

2. Lorsque les conditions de stockage sont essentielles au maintien des caractéristiques des matières, des enregistrements sur ces conditions sont conservés.

3. Les matières stockées dans des fûts en fibre, des sacs ou des boîtes sont entreposées en hauteur et, le cas échéant, convenablement espacées pour permettre leur nettoyage et leur inspection.

4. Les matières sont entreposées pendant une période qui n'a pas d'incidence négative sur leur qualité. Les matières sont contrôlées de telle sorte que le stock le plus ancien soit utilisé en premier.

5. Certaines matières peuvent être stockées à l'extérieur dans des récipients appropriés, à condition que les étiquettes d'identification restent lisibles et que les récipients soient correctement nettoyés avant leur ouverture et leur utilisation.

6. Les matières refusées sont identifiées et contrôlées dans le cadre d'un système de quarantaine destiné à empêcher leur utilisation non autorisée dans la fabrication.

7. Des zones séparées sont prévues pour le stockage des matières mises en quarantaine, refusées, retournées ou rappelées.

Article 44

Procédures de distribution

1. Les substances actives et leurs produits intermédiaires ne sont libérés en vue de leur distribution à des tiers qu'après avoir été libérés par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

2. Les substances actives et leurs produits intermédiaires peuvent être transférés en quarantaine vers une autre unité sous le contrôle du fabricant lorsque l'unité chargée de l'assurance de la qualité l'autorise et si des contrôles et des documents appropriés sont en place.

3. Les substances actives et leurs produits intermédiaires sont transportés d'une manière qui n'altère pas leur qualité.

4. Les conditions particulières de transport ou de stockage d'une substance active ou d'un produit intermédiaire sont indiquées sur l'étiquette.

5. En cas d'activités externalisées visées au chapitre XVI, le fabricant (ci-après le «donneur d'ordre») veille à ce que des informations adéquates soient transmises au contractant (ci-après le «sous-traitant») pour l'exécution des activités externalisées et à ce que ce dernier respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.

6. Un système permettant la traçabilité de la distribution de chaque lot de produit intermédiaire ou de substance active est mis en place pour permettre son rappel.

CHAPITRE XI

CONTRÔLES DE LABORATOIRE

Article 45

Contrôles généraux

1. Toutes les spécifications, tous les plans d'échantillonnage et toutes les procédures de test sont scientifiquement justifiés et appropriés pour garantir que les matières premières, les produits intermédiaires, les substances actives, les étiquettes et les articles de conditionnement sont conformes aux normes établies de qualité et de pureté.

2. Les spécifications et les procédures de test sont conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché. Des spécifications peuvent s'ajouter à celles figurant dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché.

3. Les spécifications, les plans d'échantillonnage et les procédures de test, y compris leurs modifications, sont élaborés par l'unité organisationnelle compétente et examinés et approuvés par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

4. Des spécifications appropriées sont établies pour les substances actives conformément aux normes acceptées et compatibles avec le procédé de fabrication.

5. Les spécifications de la substance active incluent un contrôle des impuretés (par exemple, impuretés organiques, impuretés inorganiques et solvants résiduels). Si la substance active a une spécification de pureté microbiologique, des limites d'action appropriées pour le nombre total d'agents microbiens et les organismes indésirables sont établies et respectées. Si la substance active a une spécification pour les endotoxines, des limites d'action appropriées sont établies et respectées.

6. Les contrôles de laboratoire sont surveillés et documentés lors de leur exécution.

7. Des procédures sont établies pour l'investigation et la documentation des résultats hors spécifications. Ces procédures nécessitent une analyse des données, une évaluation de la criticité du résultat hors spécifications, l'attribution des tâches pour les actions correctives et les conclusions. Tout nouveau prélèvement ou tout nouveau contrôle après des résultats hors spécifications est effectué conformément à une procédure documentée.

8. Des procédures sont établies pour la préparation des réactifs et des solutions étalons et leur étiquetage. Des dates de péremption sont appliquées selon le cas pour les réactifs analytiques ou les solutions étalons.

9. Les étalons de référence primaires sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés. La source de chaque étalon de référence primaire est documentée. Des enregistrements sur le stockage et l'utilisation de chaque étalon de référence primaire sont conservés conformément aux recommandations du fournisseur.

10. Des étalons de référence primaires obtenus à partir d'une source officiellement reconnue peuvent être utilisés sans analyse s'ils sont stockés dans des conditions conformes aux recommandations du fournisseur.

11. Lorsqu'un étalon de référence primaire n'est pas disponible à partir d'une source officiellement reconnue, un «étalon de référence primaire interne» est établi. Des contrôles appropriés sont effectués pour établir pleinement l'identité et la pureté de l'étalon de référence primaire interne. Des documents appropriés sur ces contrôles sont conservés.

12. Les étalons de référence secondaires sont préparés, identifiés, testés, approuvés et stockés de manière appropriée. La conformité de chaque lot d'étalon de référence secondaire est déterminée avant la première utilisation en le comparant à un étalon de référence primaire. Chaque lot d'étalon de référence secondaire est périodiquement requalifié conformément à un protocole écrit.

Article 46

Tests

1. Des tests de laboratoire appropriés pour déterminer la conformité aux spécifications sont effectués pour chaque lot de substance active et ses produits intermédiaires.

2. Un profil d'impuretés décrivant les impuretés identifiées et non identifiées présentes dans un lot type produit selon un procédé de fabrication contrôlé spécifique est établi pour chaque substance active. Le profil d'impureté comprend:

a) l'identité de l'impureté ou une dénomination analytique qualitative (par exemple, la durée de conservation);

b) la gamme de chaque impureté identifiée;

c) une classification de chaque impureté identifiée (par exemple, inorganique, organique, solvant).

3. Par dérogation au paragraphe 2, des profils d'impuretés ne sont pas nécessaires pour les substances actives d'origine végétale ou animale.

4. Le profil d'impureté est comparé à intervalles appropriés avec le profil d'impureté défini dans les termes de l'autorisation de mise sur le marché ou avec les données historiques afin de détecter les modifications de la substance active résultant de modifications des matières premières, des paramètres de fonctionnement des équipements ou du procédé de production.

5. Des tests microbiologiques appropriés sont effectués sur chaque lot de produit intermédiaire et de substance active lorsque la qualité microbienne est spécifiée.

Article 47

Certificats d'analyse

1. Sur demande, des certificats d'analyse sont délivrés pour chaque lot de produit intermédiaire ou de substance active.

2. Le certificat d'analyse contient au moins:

a) le nom du produit intermédiaire ou de la substance active, y compris, le cas échéant, sa qualité;

b) le numéro du lot;

c) la date de libération;

d) la date de péremption pour les produits intermédiaires ou les substances actives qui en ont une;

e) la date de recontrôle pour les produits intermédiaires ou les substances actives qui en ont une;

f) chaque test effectué conformément aux exigences de la pharmacopée ou du client, y compris les limites d'acceptation, et les résultats numériques obtenus, le cas échéant.

3. Les certificats sont datés et signés par le personnel autorisé de l'unité chargée de l'assurance de la qualité et comprennent le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du fabricant d'origine.

4. Lorsque l'analyse a été effectuée par des entités participant au reconditionnement ou au retraitement, le certificat d'analyse comprend le nom, l'adresse et le numéro de téléphone de l'entité participant au reconditionnement ou au retraitement, ainsi qu'une mention du nom du fabricant d'origine.

5. Lorsque de nouveaux certificats sont délivrés par ou pour le compte d'entités participant au reconditionnement ou au retraitement, ces certificats indiquent le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du laboratoire qui a effectué l'analyse. Ils contiennent également une mention du nom et de l'adresse du fabricant d'origine et une référence au certificat de lot original, dont une copie est jointe.

Article 48

Programme de suivi de la stabilité

1. Les fabricants mettent en place un programme de suivi de la stabilité documenté pour surveiller les données de stabilité des substances actives. Les résultats sont utilisés pour confirmer les conditions de stockage appropriées et les dates de recontrôle ou de péremption.

2. Les procédures de test utilisées dans les études de stabilité sont adaptées à la substance active et validées.

3. Les échantillons de stabilité sont stockés dans des récipients simulant le récipient du marché.

4. Les trois premiers lots à l'échelle de production sont soumis au programme de suivi de la stabilité afin de confirmer la date de recontrôle ou de péremption.

5. Par dérogation au paragraphe 4, lorsque les données issues d'études antérieures montrent que la substance active devrait rester stable pendant au moins deux ans, moins de trois lots peuvent être utilisés.

6. Après que les trois premiers lots à l'échelle de production ont été soumis au programme de suivi de la stabilité, au moins un lot par an de la substance active fabriquée est inclus dans le programme, sauf si aucun lot n'est produit au cours d'une année donnée ou si une autre fréquence est justifiée.

7. Dans le cas de substances actives dont la durée de conservation est courte, les tests de stabilité sont effectués plus fréquemment. Lorsqu'il existe des données confirmant que la stabilité de la substance active n'est pas compromise, la suppression d'intervalles de test spécifiques peut être envisagée.

8. Le cas échéant, les tests de stabilité des substances actives sont effectués conformément aux conditions énoncées dans la ligne directrice sur la stabilité: tests de stabilité pour les nouvelles substances et nouveaux produits médicamenteux à usage vétérinaire ([5]).

Article 49

Date de péremption et de recontrôle

1. Lorsqu'un produit intermédiaire est destiné à être transféré en dehors du contrôle du fabricant et qu'une date de péremption ou de recontrôle est fixée, des informations confirmant la stabilité sont disponibles (par exemple, données publiées, résultats de tests).

2. La date de péremption ou de recontrôle d'une substance active est fondée sur une évaluation des données issues d'études de stabilité.

3. Les dates préliminaires de péremption ou de recontrôle de la substance active peuvent être fondées sur des lots à l'échelle pilote lorsque les conditions suivantes sont remplies:

a) les lots pilotes utilisent une méthode de fabrication et une procédure qui simulent le processus final à utiliser à une échelle de production;

b) la qualité de la substance active représente la matière à fabriquer à une échelle de production.

Article 50

Conservation des échantillons

1. Des échantillons de référence sont conservés aux fins d'une éventuelle évaluation future de la qualité des lots de substances actives et non aux fins de futurs tests de stabilité.

2. Les échantillons de référence de chaque lot de substance active sont conservés pendant un an après la date de péremption du lot ou pendant trois ans après la distribution du lot, la durée la plus longue étant retenue.

3. Pour les substances actives ayant une date de recontrôle, les échantillons de référence sont conservés pendant au moins trois ans après la distribution complète du lot par le fabricant.

4. Les échantillons de référence sont stockés dans le même dispositif de conditionnement que celui dans lequel la substance active est stockée ou dans un système équivalent ou plus protecteur que le dispositif de conditionnement commercialisé.

5. Des quantités suffisantes sont conservées pour effectuer au moins deux analyses complètes conformes à la pharmacopée ou, en l'absence de monographie figurant dans une pharmacopée, deux analyses complètes conformes aux spécifications.

([5]) Agence européenne des médicaments, ligne directrice sur la stabilité: tests de stabilité pour les nouvelles substances et nouveaux produits médicamenteux à usage vétérinaire (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

CHAPITRE XII

VALIDATION

Article 51

Politique et méthode de validation

1. La politique et la méthode de validation générales des fabricants, y compris la validation des procédés de production, des procédures de nettoyage, des méthodes d'analyse, des procédures de contrôle en cours de fabrication, des systèmes informatisés et de la désignation des personnes chargées de la conception, de l'examen, de l'approbation et de la documentation de chaque phase de validation, sont établies et documentées.

2. Les paramètres de procédé critiques ou les propriétés essentielles des substances actives sont définis au cours de leur phase de développement ou à partir de données historiques, et les plages nécessaires à un fonctionnement reproductible sont définies, notamment:

a) les propriétés essentielles de la substance active;

b) les paramètres de procédé susceptibles d'affecter les attributs de qualité critiques de la substance active;

c) la plage pour chaque paramètre de processus critique susceptible d'être utilisé lors de la fabrication et du contrôle de processus de routine.

3. La validation s'étend aux opérations considérées comme critiques pour la qualité et la pureté de la substance active.

Article 52

Documentation de validation

1. Un protocole écrit de validation précisant les modalités de validation d'un processus particulier est établi. Le protocole est révisé et approuvé par l'unité chargée de l'assurance de la qualité et les autres unités désignées.

2. Le protocole de validation précise:

a) les étapes de processus critiques et les critères d'acceptation;

b) le type de validation à effectuer (par exemple, prospective, parallèle);

c) le nombre de cycles de production.

3. Un rapport de validation faisant référence au protocole de validation est établi. Ce rapport de validation présente:

a) un résumé des résultats obtenus;

b) toute déviation par rapport au protocole de validation observé;

c) les commentaires et les conclusions sur les déviations visées au point b);

d) les recommandations de modification visant à corriger les écarts.

4. Toute déviation par rapport au protocole de validation est documentée et dûment justifiée.

Article 53

Qualification

1. Avant de commencer la validation de procédé, il convient d'effectuer une qualification appropriée des équipements critiques et des systèmes auxiliaires.

2. La qualification peut être effectuée en exerçant, individuellement ou conjointement, les activités suivantes:

a) qualification de la conception: il s'agit de vérifier, documents à l'appui, si la conception proposée des installations, équipements ou systèmes est adaptée à l'usage prévu;

b) qualification d'installation: il s'agit de vérifier, documents à l'appui, si les équipements ou systèmes, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée, aux recommandations du fabricant et/ou aux exigences des utilisateurs;

c) qualification opérationnelle: il s'agit de vérifier, documents à l'appui, si les équipements ou systèmes, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les plages de fonctionnement prévues;

d) qualification des performances: il s'agit de vérifier, documents à l'appui, si les équipements et les systèmes auxiliaires, tels qu'ils sont connectés entre eux, peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible conformément à la méthode et aux spécifications approuvées.

Article 54

Validation de procédé

1. La validation prospective est utilisée pour tous les processus relatifs aux substances actives.

2. Il convient de procéder à la validation prospective sur une substance active avant la distribution commerciale du médicament vétérinaire fabriqué à partir de cette substance active.

3. Par dérogation au paragraphe 1, la validation parallèle peut être effectuée dans les cas suivants:

a) les données issues de cycles de production répétés ne sont pas disponibles, car seul un nombre limité de lots de substances actives ont été produits;

b) les lots de substances actives sont produits peu fréquemment; ou

c) les lots de substances actives sont produits au moyen d'un processus validé qui a été modifié.

4. Avant l'achèvement de la validation parallèle, des lots peuvent être libérés et utilisés dans la fabrication d'un médicament vétérinaire sur la base d'une surveillance et d'une analyse approfondies des lots de substances actives.

5. Par dérogation au paragraphe 1, la validation rétrospective peut être effectuée pour des processus bien établis qui ont été utilisés sans altération significative de la qualité de la substance active due à des changements apportés aux matières premières, aux équipements, aux systèmes, aux locaux ou aux procédés de production. Cette méthode de validation peut être utilisée si toutes les conditions suivantes sont remplies:

a) les attributs de qualité critiques et les paramètres de procédé critiques ont été définis;

b) des critères d'acceptation et des contrôles appropriés en cours de fabrication ont été établis;

c) il n'y a pas eu de défaillances significatives du processus ou du produit imputables à des causes autres que des erreurs de l'opérateur ou à des défaillances de l'équipement sans rapport avec son adéquation;

d) des profils d'impuretés ont été établis pour la substance active existante.

6. Les lots sélectionnés pour la validation rétrospective sont:

a) représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'examen, y compris les lots non conformes aux spécifications;

b) en nombre suffisant pour démontrer la régularité de la fabrication.

7. Les échantillons conservés peuvent être utilisés pour des tests de validation rétrospective.

Article 55

Programme de validation de procédé

1. Le nombre de cycles de production à des fins de validation dépend de la complexité du processus ou de l'importance du changement de processus envisagé.

2. Un minimum de trois lots de fabrication consécutifs conformes est utilisé pour la validation prospective et parallèle. Dans les cas où des cycles supplémentaires sont justifiés pour prouver la régularité de la fabrication (par exemple, procédé de fabrication de substances actives complexes ou procédé de fabrication de substances actives dont les délais d'exécution sont prolongés), ce nombre est augmenté.

3. Pour la validation rétrospective, les données issues de dix à trente lots consécutifs sont examinées afin d'évaluer la régularité de la fabrication.

4. Par dérogation au paragraphe 3, un nombre inférieur de lots peut être examiné en vue d'une validation rétrospective, si cela se justifie.

5. Les paramètres de procédé critiques sont contrôlés et surveillés au cours des études de validation de procédé. Les paramètres de procédé sans rapport avec la qualité, tels que les variables contrôlées pour réduire à un niveau minimum la consommation d'énergie ou l'utilisation des équipements, peuvent être exclus de la validation de procédé.

6. La validation de procédé confirme que le profil d'impureté de chaque substance active respecte les limites spécifiées. Le profil d'impureté est comparable ou supérieur aux données historiques et, le cas échéant, comparable ou supérieur au profil déterminé lors du développement du processus ou pour les lots utilisés dans les études cliniques et toxicologiques pivots.

Article 56

Réexamen périodique des systèmes validés

1. Les systèmes et processus validés font l'objet d'un réexamen périodique.

2. Lorsqu'aucune modification significative n'a été apportée au système ou au processus et qu'une revue qualité confirme que le système ou le processus produit systématiquement des matières répondant à ses spécifications, aucune revalidation n'est requise.

Article 57

Validation du nettoyage

1. Les procédures de nettoyage sont validées. La validation du nettoyage porte sur les situations ou les étapes du processus dans lesquelles la contamination ou le transfert de matières présente le plus grand risque pour la qualité de la substance active.

2. La validation des procédures de nettoyage tient compte des modes d'utilisation réels des équipements. Lorsque plusieurs substances actives ou produits intermédiaires sont fabriqués dans le même équipement et que cet équipement est nettoyé par le même processus, un produit intermédiaire ou une substance active représentative peuvent être sélectionnés à des fins de validation du nettoyage. Cette sélection se fonde sur:

a) la solubilité du produit intermédiaire ou de la substance active;

b) la difficulté de nettoyage;

c) le calcul des limites de résidus en fonction de l'activité, de la toxicité et de la stabilité.

3. Le protocole de validation du nettoyage décrit:

a) les équipements à nettoyer;

b) les procédures;

c) les matières;

d) les niveaux de nettoyage acceptables;

e) les paramètres à surveiller et à contrôler;

f) les méthodes d'analyse à appliquer;

g) le type d'échantillons à obtenir et la manière dont ils sont collectés et étiquetés.

4. L'échantillonnage comprend l'écouvillonnage, le rinçage ou d'autres méthodes (par exemple, extraction directe), selon le cas, pour détecter à la fois les résidus insolubles et solubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées permettent la mesure quantitative des niveaux de résidus restant sur les surfaces de l'équipement après nettoyage.

5. Des méthodes d'analyse validées, sensibles à la détection des résidus ou des contaminants, sont appliquées. La limite de détection de chaque méthode d'analyse est suffisamment sensible pour détecter le niveau acceptable établi de résidu ou de contaminant. Le niveau de récupération de la méthode est établi. Les limites de résidus sont concrètes, réalisables, vérifiables et fondées sur les résidus les plus nocifs. Des limites peuvent être établies sur la base de l'activité pharmacologique, toxicologique ou physiologique minimale connue de la substance active ou de son composant le plus nocif.

6. Les tests de nettoyage ou d'assainissement des équipements portent sur la contamination microbiologique et la contamination par endotoxines pour les processus où il est nécessaire de réduire le nombre total d'agents microbiens ou d'endotoxines dans la substance active, ou pour d'autres processus dans lesquels cette contamination pourrait être préoccupante (par exemple, les substances actives non stériles utilisées pour fabriquer des produits stériles).

7. Les procédures de nettoyage sont contrôlées à intervalles appropriés après validation afin de veiller à ce que ces procédures soient efficaces lorsqu'elles sont appliquées au cours de la production de routine. La propreté des équipements peut être contrôlée par des tests analytiques et un examen visuel, lorsque cela est possible. L'inspection visuelle peut permettre de détecter une contamination importante concentrée dans de petites zones qui, autrement, pourrait passer inaperçue lors de l'échantillonnage ou de l'analyse.

Article 58

Validation des méthodes d'analyse

1. Les méthodes d'analyse sont validées, sauf si la méthode employée figure dans la pharmacopée pertinente ou dans une autre référence standard reconnue. L'adéquation de toutes les méthodes de test utilisées est vérifiée dans les conditions réelles d'utilisation et cette vérification est documentée.

2. La validation des méthodes d'analyse est effectuée conformément aux exigences énoncées dans la ligne directrice relative à la validation des procédures d'analyse: méthodologie ([6]). Le degré de validation analytique effectué correspond à l'objectif de l'analyse et au stade du procédé de production de la substance active.

3. Des enregistrements complets sur toute modification d'une méthode d'analyse validée sont conservés. Ces enregistrements indiquent le motif de la modification et comprennent des données appropriées permettant de vérifier que la modification produit des résultats aussi exacts et fiables que la méthode établie.

CHAPITRE XIII

MAÎTRISE DES CHANGEMENTS

Article 59

Exigences générales applicables à la maîtrise des changements

1. Un système formel de maîtrise des changements est mis en place pour évaluer tous les changements susceptibles d'avoir une incidence sur la production et le contrôle du produit intermédiaire ou de la substance active.

([6]) Agence européenne des médicaments, ligne directrice sur la validation des procédures d'analyse: méthodologie (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Les procédures écrites décrivent l'identification, la documentation, l'examen et l'approbation appropriés des changements apportés aux matières premières, aux spécifications, aux méthodes d'analyse, aux locaux, aux systèmes d'assistance, aux équipements (y compris le matériel informatique et les logiciels), aux étapes du traitement, aux articles de conditionnement et matériaux d'étiquetage.

3. Toute proposition de changement relative aux bonnes pratiques de fabrication est rédigée, examinée et approuvée par l'unité organisationnelle compétente, et examinée et approuvée par l'unité chargée de l'assurance de la qualité.

4. L'incidence potentielle des changements proposés sur la qualité des substances actives ou de leurs produits intermédiaires est évaluée. Une procédure de classification peut contribuer à déterminer le niveau de test, de validation et de documentation nécessaire pour justifier les changements apportés à un processus validé. Les changements sont classés (par exemple comme mineurs ou majeurs) en fonction de la nature et de l'ampleur des changements et des effets qu'ils peuvent avoir sur le processus.

5. Une évaluation scientifique est effectuée afin de déterminer quelles analyses et études de validation supplémentaires sont appropriées pour justifier un changement d'un processus validé.

6. Tous les documents concernés par les changements sont révisés et mis à jour lorsque les changements approuvés sont mis en œuvre.

7. Après la mise en œuvre du changement, une évaluation des premiers lots produits ou testés dans le cadre du changement est effectuée.

8. Les changement critiques susceptibles d'avoir une incidence sur les dates établies de recontrôle ou de péremption sont évalués. Si nécessaire, des échantillons des substances actives ou de leurs produits intermédiaires fabriqués par le processus modifié sont soumis à un programme de stabilité accéléré et ajoutés au programme de suivi de la stabilité.

9. Les fabricants du médicament vétérinaire sont informés des changements apportés aux procédures de production et de contrôle des processus établies susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité de la substance active utilisée dans le médicament vétérinaire.

CHAPITRE XIV

REFUS ET RÉUTILISATION DES MATIÈRES

Article 60

Refus

Les substances actives et leurs produits intermédiaires ne répondant pas aux spécifications établies sont identifiés comme tels et mis en quarantaine. L'élimination finale des matières refusées est enregistrée.

Article 61

Retraitement standard

1. Un produit intermédiaire ou une substance active, y compris une substance non conforme aux normes ou spécifications, peuvent être réintroduits dans le procédé de fabrication et faire l'objet d'un retraitement standard en répétant une étape de cristallisation ou d'autres étapes de manipulation chimique ou physique appropriées (par exemple, distillation, filtration, chromatographie, mouture) qui font partie du procédé de fabrication établi. Lorsque ce retraitement est utilisé pour la majorité des lots, il est inclus dans le procédé de fabrication standard.

2. La réintroduction d'une matière n'ayant pas réagi dans un processus et la répétition d'une réaction chimique sont considérées comme un retraitement, sauf si elles font partie du processus établi. Ce retraitement est précédé d'une évaluation minutieuse visant à garantir que la qualité de la substance active ou de ses produits intermédiaires n'est pas altérée par la formation potentielle de sous-produits et de matières réagissant de manière excessive.

Article 62

Retraitement spécifique

1. Les lots qui ne sont pas conformes aux normes ou spécifications établies ne font pas l'objet d'un retraitement spécifique, sauf si une investigation a été effectuée pour établir la raison de la non-conformité.

2. Les lots qui ont fait l'objet d'un retraitement spécifique font également l'objet d'une évaluation, d'analyses, de tests de stabilité si nécessaire et d'une documentation appropriés démontrant que le produit ayant fait l'objet du retraitement est d'une qualité équivalente à celle produite par le processus d'origine.

3. La validation parallèle peut être utilisée comme méthode de validation pour les procédures de retraitement spécifique. Dans le cas où un seul lot fait l'objet d'un retraitement spécifique, un rapport peut être rédigé et le lot peut être libéré lorsqu'il est prouvé qu'il est acceptable.

4. Les procédures permettent de comparer le profil d'impureté de chaque lot ayant fait l'objet du retraitement aux lots fabriqués selon le processus établi. Lorsque les méthodes d'analyse de routine ne permettent pas de caractériser le lot ayant fait l'objet du retraitement, des méthodes supplémentaires sont utilisées.

Article 63

Récupération des matières et des solvants

1. Les réactifs, les produits intermédiaires ou la substance active peuvent être récupérés (par exemple à partir d'eau mère ou de filtrats), à condition qu'il existe des procédures approuvées pour la récupération et que les matières valorisées répondent aux spécifications requises.

2. Les solvants peuvent être récupérés et réutilisés dans les mêmes processus ou dans des processus différents, à condition que les procédures de récupération soient contrôlées et surveillées de manière à garantir que les solvants satisfont aux normes établies avant de pouvoir être réutilisés ou mélangés à d'autres matières approuvées.

3. Les solvants et réactifs frais et récupérés peuvent être mélangés à condition que des tests appropriés aient démontré leur adéquation par rapport à l'usage prévu.

4. L'utilisation de solvants, d'eau mère et d'autres matières récupérés est dûment documentée.

Article 64

Retours

1. Les produits intermédiaires ou substances actives retournés sont étiquetés clairement et mis en quarantaine.

2. Si les conditions dans lesquelles les produits intermédiaires ou les substances actives retournés ont été stockés ou expédiés avant ou pendant leur retour ou l'état de leurs récipients remettent en cause leur qualité, les produits intermédiaires ou les substances actives retournés font l'objet d'un retraitement standard ou spécifique ou sont détruits, selon le cas.

3. Les enregistrements relatifs aux produits intermédiaires ou aux substances actives retournés sont conservés conformément aux dispositions de l'article 21, paragraphe 4, du règlement d'exécution (UE) 2021/1280 de la Commission ([7]).

([7]) Règlement d'exécution (UE) 2021/1280 de la Commission du 2 août 2021 concernant les mesures relatives aux bonnes pratiques de distribution des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires conformément au règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil (JO L 279 du 3.8.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

CHAPITRE XV

RÉCLAMATIONS ET RAPPELS

Article 65

Procédures de réclamation et de rappel pour les fabricants

1. Un système est mis en place pour faire en sorte que toutes les réclamations relatives à la qualité, qu'elles soient reçues oralement ou par écrit, soient enregistrées et fassent l'objet d'investigations approfondies et que des mesures appropriées soient mises en œuvre, y compris le rappel de la substance active, le cas échéant. Des procédures opérationnelles sont élaborées pour décrire les mesures à prendre à la réception d'une réclamation relative à la qualité.

2. Les enregistrements relatifs à une réclamation mentionnent les éléments suivants:

a) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse ou le siège social du plaignant;

b) le nom, le titre, le cas échéant, et les coordonnées de la personne qui a introduit la réclamation;

c) la nature de la réclamation, y compris le nom et le numéro de lot de la substance active;

d) la date de réception de la réclamation;

e) la mesure initiale prise, y compris les dates et l'identité de la personne qui prend cette mesure;

f) toute mesure de suivi adoptée;

g) la réponse fournie à l'auteur de la réclamation, y compris la date de la réponse;

h) la décision finale concernant le lot de produit intermédiaire ou de substance active concerné.

3. Lorsqu'un défaut qualité est découvert ou suspecté dans un lot, il convient d'examiner s'il est nécessaire de contrôler d'autres lots ou, le cas échéant, d'autres produits afin de déterminer s'ils sont également touchés. Les lots qui peuvent contenir des parties du lot ou des composants défectueux font l'objet d'investigations.

4. Au cours d'une investigation, la priorité est de veiller à ce que des mesures appropriées de réduction des risques à un niveau minimum soient prises. Toutes les décisions et mesures adoptées correspondent au niveau de risque et sont documentées. L'efficacité des mesures correctives et préventives mises en œuvre fait l'objet d'un suivi.

5. Des procédures de rappel des substances actives sont établies, précisant notamment comment un rappel doit être introduit, qui doit être informé en cas de rappel (y compris les autorités compétentes) et comment les matières rappelées doivent être traitées.

CHAPITRE XVI

ACTIVITÉS EXTERNALISÉES

Article 66

Exigences applicables aux activités externalisées

1. L'externalisation d'opérations liées à la fabrication ou au contrôle de substances actives est couverte par un contrat écrit qui prévoit une délimitation claire des responsabilités de chaque partie.

2. Les aspects supplémentaires suivants sont couverts dans le contrat:

a) le sous-traitant respecte les bonnes pratiques de fabrication des substances actives;

b) le sous-traitant autorise le donneur d'ordre à effectuer des audits en lien avec les activités externalisées;

c) tous les enregistrements relatifs aux activités externalisées sont conservés sur le site où l'activité a lieu et sont facilement accessibles;

d) le sous-traitant ne sous-traite pas lui-même tout ou partie du travail qui lui a été confié en vertu du contrat sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre;

e) le sous-traitant ne peut apporter de changements au processus, à l'équipement, aux méthodes de test, aux spécifications ou à d'autres exigences contractuelles sans l'autorisation écrite du donneur d'ordre.

3. Toutes les opérations de fabrication ou de contrôle externalisées respectent les bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires. Il convient d'accorder une attention particulière à la prévention de toute contamination croisée et à la traçabilité.

4. Les sous-traitants font l'objet d'un audit par le donneur d'ordre afin de garantir le respect des bonnes pratiques de fabrication des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires en ce qui concerne les opérations spécifiques effectuées sur les sites sous contrat.

CHAPITRE XVII

ENTITÉS PARTICIPANT AU RECONDITIONNEMENT ET AU RÉÉTIQUETAGE

Article 67

Traçabilité des substances actives et des produits intermédiaires

Les entités participant au reconditionnement ou au réétiquetage de substances actives et de leurs produits intermédiaires veillent à la traçabilité complète des substances actives et des produits intermédiaires en conservant des enregistrements conformément à l'article 13, paragraphe 3, du règlement d'exécution (UE) 2021/1280 concernant les bonnes pratiques de distribution des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires.

Article 68

Gestion de la qualité

1. Le reconditionnement, le réétiquetage et le stockage de substances actives et de leurs produits intermédiaires sont effectués sous des contrôles de fabrication appropriés, afin d'éviter les mélanges et la perte de l'identité ou de la pureté de la substance active ou du produit intermédiaire.

2. Le reconditionnement est effectué dans des conditions environnementales appropriées afin d'éviter toute contamination et contamination croisée.

Article 69

Études de stabilité

Lorsque la substance active ou le produit intermédiaire est reconditionné dans un autre type de récipient que celui utilisé à l'origine par le fabricant de la substance active ou du produit intermédiaire, des études de stabilité sont réalisées pour justifier les dates de péremption ou de recontrôle fixées.

Article 70

Communication d'informations

Les entités participant au reconditionnement ou au réétiquetage:

a) communiquent les informations pertinentes à leurs clients et aux autorités compétentes conformément aux dispositions de l'article 19 du règlement d'exécution (UE) 2021/1280 concernant les bonnes pratiques de distribution des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments vétérinaires;

b) veillent au respect de l'article 47 en ce qui concerne les certificats d'analyse.

CHAPITRE XVIII

EXIGENCES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX SUBSTANCES ACTIVES FABRIQUÉES PAR CULTURE CELLULAIRE OU FERMENTATION

Article 71

Généralités

1. Le présent chapitre s'applique aux substances actives ou à leurs produits intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou fermentation à l'aide d'organismes naturels ou recombinants.

2. Le présent chapitre s'applique à compter du moment où un flacon de la banque de cellules est prélevé pour être utilisé dans la fabrication d'une substance active ou de ses produits intermédiaires.

3. Pour les substances actives ou les produits intermédiaires fabriqués par culture cellulaire ou fermentation, le contrôle de la biocharge, de la contamination virale et des endotoxines au cours de la fabrication ainsi que la surveillance du processus aux stades appropriés peuvent être nécessaires en fonction de la source, de la méthode de préparation et de l'utilisation prévue de la substance active ou de son produit intermédiaire.

4. Des équipements appropriés et des contrôles environnementaux sont utilisés pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination. Les critères d'acceptation de la qualité environnementale et la fréquence des contrôles dépendent de l'étape de production et des conditions de production (systèmes ouverts, clos ou confinés).

5. Les contrôles des processus tiennent compte:

a) de la maintenance de la banque de cellules de travail, le cas échéant;

b) de l'inoculation et du développement appropriés de la culture;

c) du contrôle des paramètres de fonctionnement critiques pendant la fermentation ou la culture cellulaire;

d) du suivi du processus de croissance cellulaire, de la viabilité (pour la plupart des processus de culture cellulaire) et de la productivité, le cas échéant;

e) des procédures de récolte et de purification qui éliminent les cellules, les débris cellulaires et les composants du milieu tout en protégeant les substances actives ou leurs produits intermédiaires contre toute contamination (notamment de nature microbiologique) et contre une perte de qualité;

f) la surveillance de la biocharge et, le cas échéant, des niveaux d'endotoxines aux stades appropriés de la production;

g) des problèmes d'innocuité virale décrits dans la ligne directrice Q5A ([8]) du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH), le cas échéant.

6. Le cas échéant, l'élimination des composants du milieu, des protéines des cellules hôtes, des autres impuretés liées au processus, des impuretés liées au produit ou des contaminants est démontrée.

Article 72

Conservation des banques de cellules et des informations

1. L'accès aux banques de cellules est limité au personnel autorisé.

2. Les banques de cellules sont conservées dans des conditions de stockage conçues pour maintenir la viabilité des cellules et prévenir toute contamination. Il est tenu compte de la ligne directrice internationale Q5A du CIH.

3. Des enregistrements sur l'utilisation des flacons provenant des banques de cellules et des conditions de stockage sont conservés.

4. Le cas échéant, les banques de cellules font l'objet d'un suivi périodique afin de déterminer leur aptitude à l'emploi.

([8]) Ligne directrice Q5A du CIH sur l'évaluation de l'innocuité virale des produits biotechnologiques dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale.

Article 73

Culture cellulaire ou fermentation

1. Lorsque l'ajout aseptique de substrats cellulaires, de milieux, de tampons et de gaz est nécessaire, des systèmes clos ou confinés sont utilisés dans la mesure du possible. Si l'inoculation du récipient initial ou les transferts ou ajouts ultérieurs (milieux, tampons) sont effectués dans des récipients ouverts, des contrôles et des procédures sont mis en place pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination.

2. Lorsque la qualité de la substance active peut être affectée par une contamination microbienne, les manipulations à l'aide de récipients ouverts sont effectuées dans un poste de sécurité biologique ou dans un environnement contrôlé de manière similaire.

3. Le personnel porte des tenues appropriées et prend des précautions particulières pour manipuler les cultures.

4. Les paramètres de fonctionnement critiques (par exemple, température, pH, taux d'agitation, ajout de gaz, pression) font l'objet d'une surveillance afin de garantir la conformité avec le processus établi. La croissance cellulaire, la viabilité (pour la plupart des processus de culture cellulaire) et, le cas échéant, la productivité font également l'objet d'un suivi. Les paramètres critiques varieront d'un processus à l'autre et, pour la fermentation classique, certains paramètres (par exemple, la viabilité des cellules) peuvent ne pas devoir faire l'objet d'un suivi.

5. Le matériel de culture cellulaire est nettoyé et stérilisé après utilisation. Le cas échéant, le matériel de fermentation est nettoyé et désinfecté ou stérilisé.

6. Les milieux de culture sont stérilisés avant utilisation, le cas échéant, afin de protéger la qualité de la substance active.

7. Des procédures appropriées sont mises en place pour détecter toute contamination et déterminer la marche à suivre. Ces procédures comprennent des instructions sur la manière de déterminer l'incidence de la contamination sur le produit et de décontaminer l'équipement et de le ramener dans un état permettant son utilisation dans les lots suivants. Les organismes étrangers observés au cours des processus de fermentation sont identifiés de manière appropriée et l'effet de leur présence sur la qualité du produit est évalué, si nécessaire. Les résultats de ces évaluations sont pris en considération dans la disposition de la matière produite.

8. Des enregistrements sont conservés sur les cas de contamination.

9. L'utilisation d'équipements partagés (multiproduits) repose sur une évaluation des risques et peut justifier des tests supplémentaires après nettoyage entre les campagnes de produits, le cas échéant, afin de prévenir le risque de contamination croisée.

Article 74

Récolte, isolement et purification

1. Les étapes de récolte, soit pour éliminer les cellules ou les composants cellulaires, soit pour collecter les composants cellulaires après une perturbation, sont effectuées dans des équipements et des zones conçus pour réduire à un niveau minimum le risque de contamination

2. Les procédures de récolte et de purification visant à éliminer ou à inactiver l'organisme producteur, les débris cellulaires et les composants du milieu (tout en réduisant à un niveau minimum la dégradation, la contamination et la perte de qualité) permettent de garantir que le produit intermédiaire ou la substance active est récupéré avec une qualité constante

3. Tous les équipements sont correctement nettoyés et, le cas échéant, désinfectés après utilisation. Plusieurs lots successifs sans nettoyage peuvent être utilisés si la qualité du produit intermédiaire ou de la substance active n'est pas compromise.

4. Si des systèmes ouverts sont utilisés, la purification est effectuée dans des conditions environnementales propres à garantir la qualité du produit.

5. Des contrôles supplémentaires, tels que l'utilisation de résines chromatographiques spéciales ou des tests supplémentaires, peuvent être appropriés si l'équipement est utilisé pour plusieurs produits. L'introduction de ces méthodes est soumise à une évaluation des risques.

Article 75

Étapes d'élimination et d'inactivation virales

1. Les étapes d'élimination et d'inactivation virales sont effectuées dans les limites de leurs paramètres validés.

2. Des précautions appropriées sont prises pour éviter toute contamination virale potentielle entre les étapes d'élimination ou d'inactivation pré-virale et post-virale. Le traitement ouvert est effectué dans des zones distinctes des autres activités de traitement et dispose d'une unité de traitement de l'air distincte.

3. Le même équipement n'est normalement pas utilisé pour différentes étapes de purification. Dans les cas où le même équipement est utilisé, celui-ci est nettoyé et désinfecté de manière appropriée avant réutilisation.

4. Des précautions appropriées sont prises pour éviter tout risque de contamination virale (par exemple par l'équipement ou l'environnement) provenant des étapes précédentes.

CHAPITRE XIX

EXIGENCES SPÉCIFIQUES APPLICABLES AUX GAZ CONSTITUANT LES SUBSTANCES ACTIVES

Article 76

Gaz constituant les substances actives

1. La qualité de la production de gaz constituant les substances actives par un processus continu (par exemple, séparation de l'air) fait l'objet d'une surveillance permanente. Les résultats de cette surveillance sont conservés de manière à permettre une évaluation des tendances.

2. Les transferts et livraisons de gaz cryogénique et liquéfié ainsi que la répartition et l'étiquetage des bouteilles et des récipients cryogéniques mobiles sont conformes aux exigences énoncées aux sections V.6.1 et V.6.2 de l'annexe III du règlement d'exécution (UE) 2025/2091 relatif aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments vétérinaires.

CHAPITRE XX

DISPOSITIONS FINALES

Article 77

Entrée en vigueur et application

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il s'applique à compter du 16 juillet 2026.

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

Fait à Bruxelles, le 17 octobre 2025.

Par la Commission
La présidente
Ursula VON DER LEYEN

ANNEXE

Point de départ de la fabrication des substances actives

Le moment où la matière première de la substance active est normalement introduite dans le processus de fabrication est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Type de fabrication	Étapes de fabrication des substances actives				
Fabrication chimique	Production de la matière première de la substance active	Introduction de la matière première de la substance active dans le processus	Production du ou des produits intermédiaires	Isolement et purification	Traitement physique et conditionnement
Substance active provenant de sources animales	Prélèvement d'organes, de liquides ou de tissus	Découpe, mélange et/ou traitement préliminaire	Introduction de la matière première de la substance active dans le processus	Isolement et purification	Traitement physique et conditionnement
Substance active extraite de végétaux	Collecte des végétaux	Découpe et extraction(s) initiale(s)	Introduction de la matière première de la substance active dans le processus	Isolement et purification	Traitement physique et conditionnement
Extraits de plantes utilisés en tant que substance active	Collecte des végétaux	Découpe et extraction(s) initiale(s)		Extraction ultérieure	Traitement physique et conditionnement
Substance active constituée d'herbes broyées ou déshydratées	Collecte des végétaux et/ou culture et récolte	Découpe/broyage			Traitement physique et conditionnement
Biotechnologie: fermentation/culture cellulaire	Création d'une banque de cellules primaires et d'une banque de cellules de travail	Maintenance de la banque de cellules de travail	Culture cellulaire et/ou fermentation	Isolement et purification	Traitement physique et conditionnement
Fermentation «classique» pour produire une substance active	Création d'une banque de cellules	Maintenance de la banque de cellules	Introduction des cellules dans la fermentation	Isolement et purification	Traitement physique et conditionnement

Les étapes de fabrication des substances actives auxquelles le présent règlement s'applique sont indiquées en gris.