



*Ministero della Salute*



***DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, DELLA SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE***

***DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI***

**Linee guida NBF parte III: “GMP related documents”**

***(Eugenio Macrì)***

# EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.



Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively.

## Introduction

- [Introduction](#)  [33 KB] (7/02/2011)
- Commission Directive [2003/94/EC](#), of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use  
Replacement of Commission Directive [91/356/EC](#) of 13 June 1991 to cover good manufacturing practice of investigational medicinal products.
- Commission Directive [91/412/EEC](#) of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products.



## Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

- [Chapter 1 Quality Management \(revision February 2008\)](#)  [29 KB]
- [Chapter 2 Personnel](#)  [20 KB]
- [Chapter 3 Premise and Equipment](#)  [34 KB]
- [Chapter 4 Documentation \(Revision January 2011\) - Coming into operation by 30 June 2011](#)  [33 KB] *NEW*
- [Chapter 5 Production](#)  [50 KB]
- [Chapter 6 Quality Control](#)  [33 KB]
- [Chapter 7 Contract Manufacture and Analysis](#)  [22 KB]
- [Chapter 8 Complaints and Product Recall](#)  [18 KB]
- [Chapter 9 Self Inspection](#)  [11 KB]

## Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

- [Basic requirements for active substances used as starting materials](#)  

## Part III - GMP related documents

- [Site Master File](#)  [33 KB]
- [Q9 Quality Risk Management](#)
- [Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System](#)
- [MRA Batch Certificate](#)  [101 KB] *NEW*

## Annexes (1,2,...,17 -19)

## Glossary

- [Glossary](#)  [27 KB]

## Introduzione



*“Part III is intended to host a collection of GMP related documents, which are not detailed guidelines on the principles of GMP laid down in Directives 2003/94/EC and 91/412/EC.*

*The aim of Part III is to clarify regulatory expectations and it should be viewed as a source of information on current best practices.*

*Details on the applicability will be described separately in each document.”*

(Volume IV GMP Guidelienes 07/02/2011)



## Parte III - Documenti correlati alle GMP

- **Site Master File**
- **Q9 Quality Risk Management**
- **Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System**
- **MRA Batch Certificate**

# Site Master File

## **Allegato 5** ( Produzione dei medicinali veterinari ad azione immunologica) -

- p. 20.

Le informazioni sui locali devono essere facili da ottenere consultando la documentazione relativa all'impianto ("plant master file").

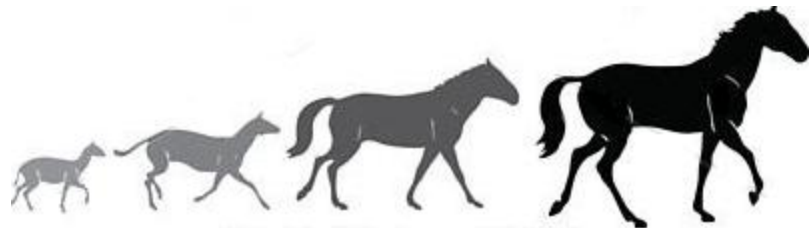
L'impianto di produzione e gli edifici devono essere descritti in dettaglio (mediante piante con testo esplicativo), indicando la destinazione e le condizioni di impiego di tutti i locali nonché gli agenti biologici trattati al loro interno e precisando i passaggi delle persone e dei prodotti.

Devono essere indicate le specie animali sistemate negli appositi locali o altrove all'interno del centro. Devono essere specificate inoltre le attività svolte nelle vicinanze della fabbrica.

Le piante dei locali con aree confinate e/o pulite devono contenere lo schema del sistema di aerazione precisando le entrate e le uscite, i filtri con relative specifiche, il numero di cambi d'aria all'ora ed i gradienti di pressione, specificando quali di essi sono controllati da indicatori di pressione.

(Parte I Vol. 4 GMP)

**Site Master File : PICs rif.PE008-4**



# Capitolo 4: Documentazione



## PRINCIPI GENERALI

Documentazione GMP richiesta :

- **Site Master File:** documento descrittivo delle attività GMP-relative del fabbricante
- **Istruzioni (direttive o requisiti) tipo:**  
Specifiche,  
Formula di fabbricazione , Istruzioni di Processo, Confezionamento e Controllo ,  
Procedure,  
Protocolli,
- **Technical Agreements:** Accordi tra un Committente e un Fornitore per attività esternalizzate.
- **Registrazioni /Rapporti tipo:**  
Registrazioni,  
Certificati di analisi,  
Rapporti.

4.5 La documentazione compresa nel *Quality Management System* deve essere regolarmente riesaminata e mantenuta aggiornata.

Rev. Cap. 4 Part I Vol. 4 30/06/2011

# Site Master File

*(Note esplicative per la preparazione del Site Master File – Parte III)*

## Scopo

Fornire al fabbricante di medicinali una linea guida per la redazione del Site Master File (SMF) ritenuto utile dall' Autorità Regolatoria per la pianificazione e lo svolgimento delle ispezioni GMP.

## Campo di applicazione

- Il fabbricante di medicinali deve fare riferimento alla normativa nazionale per stabilire se è obbligatorio disporre di un Site Master File.
- Si applica a tutte le tipologie di fabbricazione : produzione, confezionamento ed etichettatura, controllo, ri-confezionamento e ri-etichettatura di medicinali.
- Potrebbe essere usato per la preparazione del SMF o della documentazione equivalente, dai fabbricanti di materie prime farmacologicamente attive e produttori di tessuti e derivati del sangue

Prepared By	Checked By	Authorised by

# Site Master File (Parte III)

## INTRODUZIONE:

Il SMF deve contenere informazioni in maniera adeguata, il più possibile , ma non superare le 25-30 pagine oltre agli allegati. Diagrammi di flusso, planimetrie, disegni sono preferiti a parti discorsive. Il SMF , allegati compresi, quando stampato in fogli formato A4 deve essere leggibile.

Il SMF deve :

- essere considerato come una parte della documentazione del *quality management system* del fabbricante e di conseguenza tenuto aggiornato,
- avere un numero di edizione, una data di entrata in vigore e una data di revisione,
- essere sottoposto a revisione periodica per assicurare che sia aggiornato e rappresentativo delle attività correnti.

Ogni allegato può avere una propria data di emissione, dovuta ad un aggiornamento avvenuto indipendentemente dal resto della documentazione.





## CONTENUTO DEL SITE MASTER FILE

### 1. INFORMAZIONI GENERALI DEL FABBRICANTE

1.1 Informazioni principali del fabbricante,

1.2 Attività di fabbricazione autorizzate del sito di produzione (Allegati 1 -2- 3 ),

1.3 Altre attività di produzione del sito di produzione.



### 2. SISTEMA GESTIONE DELLA QUALITA' DEL FABBRICANTE

2.1 Descrizione del sistema gestione della qualità del fabbricante,

2.2 Procedure di rilascio dei prodotti finiti,

2.3 Gestione dei fornitori e committenti (Allegato 4),

2.4 *Quality Risk Management (QRM)*,

2.5 *Product Quality Reviews*.



### 3. PERSONALE (Allegato 5)



## 4. LOCALI E ATTREZZATURE

4.1 Locali ( Allegati 6 -7),

4.2 Attrezzature ( Allegato 8),

4.2.2 Pulizia e sanitizzazione,

4.2.3 Sistemi computerizzati GMP critici.

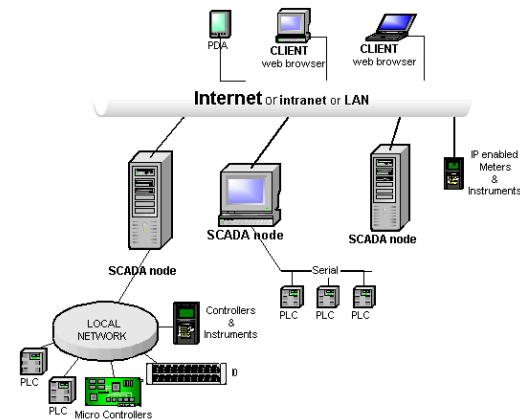
## 5. DOCUMENTAZIONE

## 6. PRODUZIONE

6.1. Tipologia di prodotti fabbricati,

6.2 Validazioni di processo,

6.3 Gestione e deposito dei materiali.



## 7. CONTROLLO QUALITA' (QC)



## 8. DISTRIBUZIONE, RECLAMI, PRODOTTI DIFETTOSI E RICHIAMI

8.1 Distribuzione (per la parte sotto responsabilità del fabbricante ),

8.2 Reclami, prodotti difettosi e richiami.

## 9. AUTOISPEZIONI



# Allegati



**Allegato 1** : Copia dell'autorizzazione alla fabbricazione in corso di validità,

**Allegato 2** : Elenco delle forma farmaceutiche prodotte compreso il *INN-names* o il nome comune (se disponibile) delle sostanze attive utilizzate (API),

**Allegato 3** :Copia del certificato GMP in corso di validità,

**Allegato 4** :Elenco dei fabbricanti e dei laboratori a contratto completo di indirizzi e punti di contatto, diagrammi di flusso (*flow charts*) delle attività affidate a terzisti,

**Allegato 5** :Organigrammi,

**Allegato 6** : Planimetrie delle aree di produzione con flussi dei materiali e del personale , schema generale dei processi (*flow charts*) di fabbricazione per ogni tipo di prodotto (forma farmaceutica)

**Allegato 7** : Schemi dei sistemi di distribuzione dell'acqua,

**Allegato 8** : Elenco delle principali attrezzature di produzione e di laboratorio.

### Site Master File (Parte III)

- **Relazione tecnica**
- **Allegato 1** : Copia dell'autorizzazione alla fabbricazione in corso di validità,
- **Allegato 2** : Elenco delle forma farmaceutiche prodotte compreso il *INN-names* o il nome comune (se disponibile) delle sostanze attive utilizzate (API),
- **Allegato 3** :Copia del certificato GMP in corso di validità,
- **Allegato 4** :Elenco dei fabbricanti e dei laboratori a contratto completo di indirizzi e punti di contatto, diagrammi di flusso (*flow charts*) delle attività affidate a terzisti,
- **Allegato 5** :Organigrammi,
- **Allegato 6** : Planimetrie delle aree di produzione con flussi dei materiali e del personale , schema generale (*flow charts*) dei processi di fabbricazione per ogni tipo di prodotto (forma farmaceutica)
- **Allegato 7** : Schemi dei sistemi di distribuzione dell'acqua,
- **Allegato 8** : Elenco delle principali attrezzature di produzione e laboratorio.

### Doc. richiesta Ufficio V – DGSA

- Relazione tecnica sull'officina;
- Organigramma (figure chiave);
- Planimetria con classificazione degli ambienti, nel caso di produzioni in ambienti classificati;
- Elenco attrezzature di produzione ed apparecchiature di controllo;
- Planimetrie con l'indicazione del layout (flussi di personale e di materiali);
- Lista dei medicinali veterinari fabbricati nell'officina, suddivisi per forma farmaceutica e tipologia, con indicazione degli estremi delle autorizzazioni e chiara separazione tra:
  - medicinali con AIC di proprietà della Società;
  - medicinali fabbricati per conto terzi e relativi capitolati tecnici;
  - medicinali fabbricati per esclusiva esportazione;
- Validation master plan ed elenco delle convalide;
- Elenco POS;
- Dichiarazione di accettazione dell'incarico da parte della persona qualificata;
- Parte 2B dei dossier di registrazione di uno o più medicinali fabbricati presso l'officina (*solo se ritenuto necessario*).



## ***Quality Risk Management***

**1.5 Il Quality Risk Management (QRM) è un processo sistematico di valutazione, controllo, comunicazione e revisione dei rischi della qualità di un farmaco.**

**1.6 Il Quality Risk Management QRM deve assicurare che :**

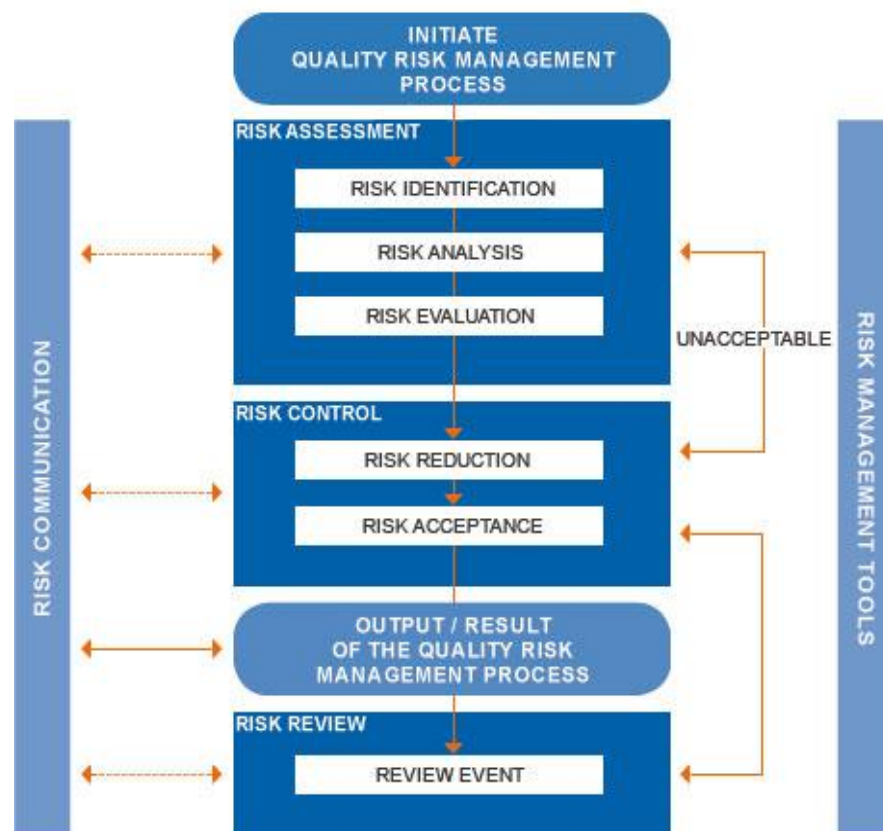
- la valutazione dei rischi per la qualità sia basata su una conoscenza scientifica e finalizzata alla sicurezza del paziente;**
- l'impegno aziendale, il grado di formalismo e di documentazione del processo di Quality Risk Management sia commisurato con il livello di rischio.**

**Esempi di processi e applicazioni del *Quality Risk Management* sono riportati tra l'altro nell'Allegato 20.**

**(Cap.1 Part I Vol. 4 GMP febbraio 2008)**

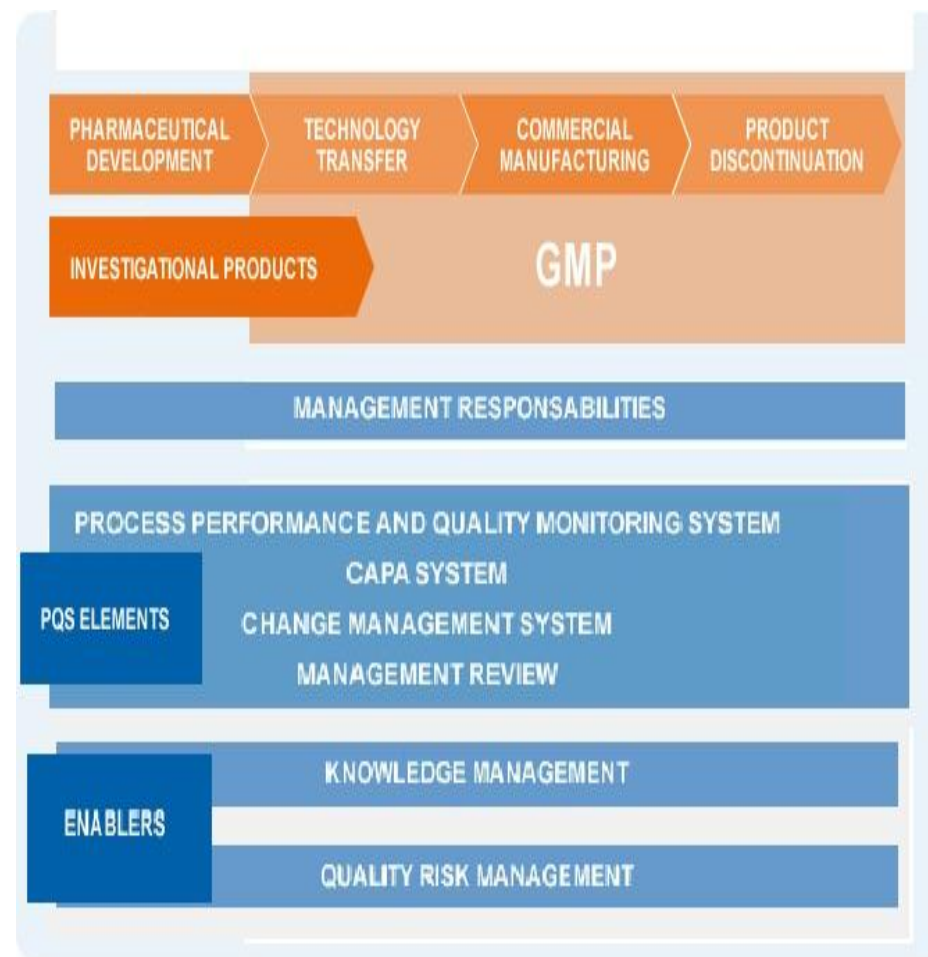
## Q 9 - Quality Risk Management (ICH Q9)

- L' ICH Q9 è una linea guida che fornisce principi e strumenti del Quality Risk Management da applicare a tutti gli aspetti di qualità nelle diverse aree farmaceutiche (sviluppo, produzione, distribuzione, ispezione e controllo dei processi, ...) .
- L'obiettivo è quello di offrire un approccio sistematico alla gestione del rischio di qualità.
- La linea guida si rivolge sia agli enti regolatori che alle aziende e permette di rendere le decisioni riguardanti la qualità più efficienti, consistenti e basate sul rischio.
- L'ICH 9 nasce come documento adottato dal Comitato Direttivo dell' ICH durante il meeting tenutosi nel novembre 2005.
- Nel marzo 2008 il documento è stato incluso nella Linea Guida sulle Norme di Buona Fabbricazione come Allegato 20.
- Con al pubblicazione della Parte III si è convenuto che questa fosse la collocazione più appropriata.
- Il testo del documento rimane opzionale e fornisce esempi di processi e applicazioni del Quality Risk Management.



## Q 10 - Note for guidance on pharmaceutical quality system (ICH10)

- L'ICH Q.10 nasce come documento adottato dal Comitato Direttivo dell' ICH durante il meeting tenutosi nel giugno 2008.
- Articolo 6 della Direttiva 2003/94/EC e della Direttiva 91/412/EEC prevede che il fabbricante istituisca ed implementi un efficace sistema di assicurazione della qualità farmaceutica.
- Il Capitolo 1 "Gestione della Qualità" Parte I del Volume 4 sulle Norme di Buona Fabbricazione ne rappresenta la linea guida.
- Il campo di applicazione comprende l'intero ciclo di vita dei medicinali compreso la parte di sviluppo farmaceutico.
- Gli Obiettivi del Q.10 sono principalmente tre:
  - realizzare prodotti con attributi di qualità appropriati per soddisfare i bisogni del paziente, dei professionisti della salute, delle autorità regolatorie ,
  - stabilire e mantenere un stato di controllo della performance di processo e della qualità di prodotto;
  - facilitare il miglioramento continuo attraverso l'aumento della capacità di soddisfare le richieste di qualità.
- Il contenuto dell'ICH Q 10 che si considera addizionale allo scopo delle GMP, è opzionale e non si applica ai medicinali sperimentali ad uso umano





## “Internationally Harmonised Requirements for Batch Certification”

### Art. 55 c.2 Direttiva 2001/82

*“La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di effettuare i controlli di cui al paragrafo 1, primo comma, lettera b), di medicinali veterinari importati da un paese terzo, quando la Comunità ha concluso con il paese esportatore accordi atti a garantire che il produttore del medicinale veterinario applichi norme di buona fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel paese di esportazione”*

### **Allegato 16 p 7.1 del Volume 4 delle Norme di Buona Fabbricazione**

*“..La PQ dell'importatore può fare affidamento sulla conferma del fabbricante che il lotto è stato prodotto e controllato in conformità all'autorizzazione alla produzione e alle norme di buona fabbricazione del paese terzo (con il quale è stato istituito un accordo di MRA ) e non è quindi obbligato a ripetere per intero i test.”*

**La certificazione rilasciata dal fabbricante sulla conformità di ogni lotto di produzione è essenziale per esonerare il sito di rilascio del lotto dall'effettuare il re-testing.**

### Content of the Batch Certificate for Medicinal Products

LETTER HEAD OF EXPORTING MANUFACTURER ]

1. **Name of product**
2. **Importing country**
3. **Marketing authorisation number or Clinical Trial Authorisation Number**
4. **Strength/Potency**
5. **Dosage form**
6. **Package size and type**
7. **Batch number**
8. **Date of manufacture**
9. **Expiry date**
10. **Name, address and authorisation number of all manufacturing sites and quality control sites**
11. **Certificates of GMP Compliance of all sites listed under 10 or, if available, EudraGMP reference numbers**
12. **Results of analysis**
13. **Comments**
14. **Certification statement (“I hereby certify that ....)**
15. **Name and position/title of person authorising the batch release**
16. **Signature of person authorising the batch release**
17. **Date of signature**



***DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA, DELLA SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI  
COLLEGIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE***

***DIREZIONE GENERALE DELLA SANITÀ ANIMALE E DEI FARMACI VETERINARI***

***Grazie  
per l'attenzione***