



FEDERCHIMICA

---

**ASSOGASTECNICI**

GRUPPO GAS MEDICINALI

## **LINEA GUIDA**

**Prodotto finito in contenitori criogenici fissi:  
Flusso Operativo in accordo  
ai dossier di AIC ed annex 6 GMP**

**I<sup>^</sup> EDIZIONE - luglio 2019**

*Il presente documento è stato realizzato da un Gruppo di Lavoro e approvato dal  
Comitato Tecnico Regolatorio del Gruppo Gas Medicinali*

## INDICE

<b>Sezione</b>	<b>Pagina</b>
1 Introduzione	4
2 Scopo e campo di applicazione	4
3 Responsabilità	5
4 Flusso Operativo	5
5 Flusso delle comunicazioni	7

**LINEA GUIDA**  
**Prodotto finito in contenitori criogenici fissi:**  
**flusso operativo in accordo**  
**ai dossier i AIC all' annex 6 GMP**

## **1 Introduzione**

Con l'entrata in vigore del D.Lgs. 17/2014 - che recepisce la Direttiva 2011/62/UE modificando la Direttiva 2001/83/CE - è stato introdotto nel D.Lgs. 219/2006 l'art. 52-bis, che prevede l'obbligo di registrazione per le sostanze attive non sterili e/o non di origine biologica.

Tale disposizione trova applicazione anche per le attività di produzione/importazione di gas medicinali (limitatamente alla produzione primaria) fino a quel momento in possesso unicamente di autorizzazioni alla produzione di gas medicinali rilasciate dall'ufficio ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali di AIFA.

Alla luce del nuovo scenario si ritiene utile chiarire che, secondo AIFA, le attività di produzione/importazione dei gas medicinali sono così definite:

- **Produzione primaria di gas medicinali**, con cui si definiscono le attività di produzione delle sostanze attive non sterili e/o non biologiche;
- **Produzione secondaria di gas medicinali**, con cui si definisce la produzione del prodotto finito (confezionamento in contenitori mobili e in contenitori fissi presso le strutture sanitarie).

Per ottemperare a tale disposto normativo, su indicazione di Aifa, (comunicato del 2 febbraio 2018: "produzione primaria e secondaria di gas medicinali") le aziende produttrici di gas medicinali, nel febbraio 2018, hanno presentato istanza di registrazione della produzione primaria di gas medicinali (sostanze attive non sterili e non di origine biologica), ottenendo, dopo alcuni mesi, i relativi Decreti.

Di conseguenza anche le autorizzazioni alla produzione di gas medicinali sono state aggiornate comprendendo unicamente le attività di produzione del prodotto finito, comprese le fasi di certificazione del lotto, controllo di qualità e confezionamento primario (inclusa la fornitura diretta a strutture sanitarie in contenitori criogenici fissi).

Si precisa che, in accordo a quanto sopra:

- L'anidride carbonica FU è da considerarsi sostanza attiva come da definizione dell'art1b-bis del D.Lgs 219/06, e pertanto, le attività di produzione, compresa la ripartizione, sono soggette a regime di registrazione.
- L'azoto FU invece, secondo l'art 1b-ter del medesimo decreto, è da considerarsi eccipiente e viene inserito da AIFA, nei decreti di registrazione, nel capitolo "Restrizioni e/o chiarimenti" come prodotto fabbricato secondo standard paragonabili alle GMP.
- L'aria gas medicinale compresso è da considerarsi prodotto finito pertanto tale produzione sarà presente solo nei decreti autorizzativi.

## 2 Scopo e campo di applicazione

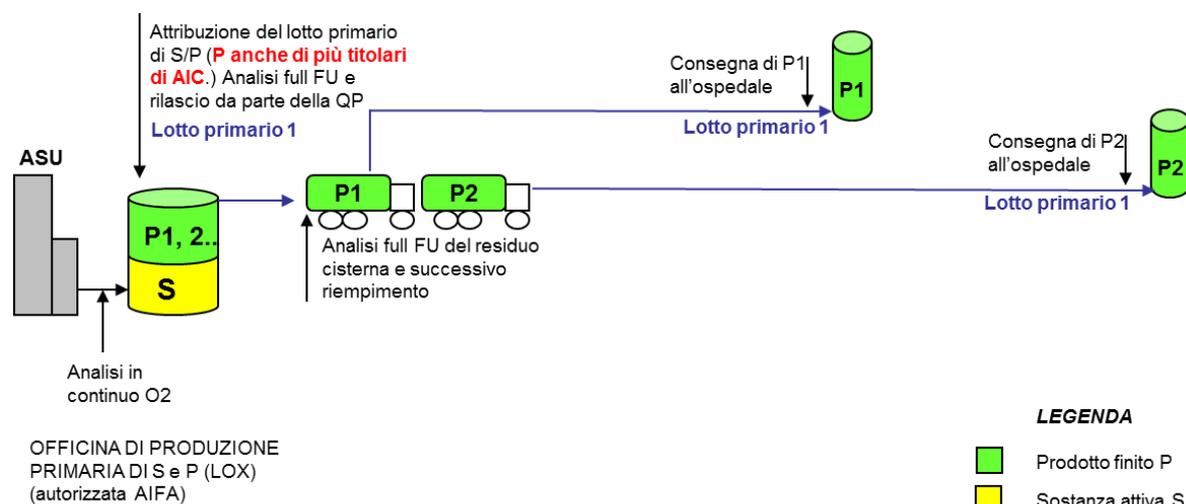
Lo scopo della presente Linea Guida è quello di esplicitare in maniera organica le modalità operative (conformi alle GMP ed ai dossier AIC) adottate dai produttori e dai titolari AIC per la gestione del prodotto finito consegnato alle strutture sanitarie, dalla produzione al rilascio del prodotto finito in bulk, fino al confezionamento in contenitori criogenici fissi.

## 3 Responsabilità

Il produttore produce in accordo ai sopracitati requisiti legislativi, alle GMP e al Dossier AIC dei titolari.

Produttore e titolare AIC stipulano quindi specifici Quality Agreement relativi alla produzione, in cui sono definite le responsabilità tra le parti per quanto riguarda produzione, rilascio, carico, trasporto e consegna presso le strutture sanitarie del prodotto finito in contenitori criogenici fissi. Si rimanda pertanto a tali documenti per i dettagli.

## 4 Flusso Operativo



### 4.1 Produzione e rilascio del lotto di prodotto finito in bulk

La produzione di gas medicinali (intesi sia come sostanze attive che prodotti finiti) si realizza in officine farmaceutiche debitamente autorizzate da AIFA, che possiedono strutture, attrezzature e personale adeguati a tale scopo. Tali siti devono operare secondo un Sistema di Assicurazione Qualità in conformità alle GMP.

In tali officine la produzione primaria di sostanza attiva e di prodotto finito avviene utilizzando lo stesso impianto, lo stesso processo e le stesse modalità di controllo e rilascio dei lotti senza che venga creato uno stoccaggio intermedio di sostanza attiva (da trasformare successivamente in prodotto finito) in quanto il gas, indipendentemente dalla destinazione, ha le stesse caratteristiche qualitative.

Se il gas medicinale è destinato ad essere fornito come prodotto finito, può essere distribuito a più titolari AIC come prodotto finito in “bulk”.

Per garantire costantemente la qualità del prodotto, le tipiche attività messe in atto per gestire il processo produttivo ed evitare il rischio di una produzione non conforme sono le seguenti:

- Controlli in process: normalmente il processo di produzione è controllato da dispositivi automatici che assicurano il mantenimento dei parametri critici di processo entro i valori definiti (per esempio analisi in continuo titolo del gas prima dell'immissione nel serbatoio). L'eventuale superamento di soglie di attenzione o di allerta genera opportuni allarmi che sono valutati e gestiti adeguatamente.
- Analisi completa secondo le specifiche FU del prodotto nel serbatoio e definizione del lotto di produzione: con frequenza predefinita vengono eseguite analisi sul contenuto dei serbatoi di stoccaggio secondo le metodiche previste dalla Farmacopea Europea ed. corr., coerentemente con quanto previsto dai singoli dossier di prodotto. Le modalità produttive possono prevedere la gestione di lotti aperti (detti anche “in continuo”) o di lotti chiusi (produzione “a campagna”).
- La documentazione di produzione è verificata, per la sua completezza, accuratezza, il rispetto delle SOP, la presenza di eventuali deviazioni, OOS, ecc.. al fine di garantire la conformità di ogni singolo lotto alle procedure aziendali alle GMP ed ai dossier AIC.
- Rilascio del lotto a cura della QP: il produttore del gas medicinale provvede attraverso la propria Persona Qualificata a rilasciare il prodotto, registrando tale attività sul Batch Record.

Il rilascio è effettuato sul prodotto in bulk contenuto nel serbatoio di stoccaggio; per prodotto in bulk si intende sia sostanza attiva che prodotto finito.

A conclusione di queste attività che riguardano la produzione primaria è possibile procedere con il caricamento delle cisterne per la consegna del prodotto.

#### **4.2 Caricamento cisterne**

Tutte le cisterne utilizzate per la consegna presso le strutture ospedaliere sono dedicate al tipo di gas.

Le cisterne utilizzate per la consegna sono di proprietà del titolare AIC o di proprietà di terzi, con i quali il titolare AIC ha stipulato specifici Quality Agreement per tale attività.

Il titolare AIC assicura che le attività di messa in servizio, di manutenzione e cambio d'uso delle cisterne siano gestite all'interno del proprio Sistema di Assicurazione Qualità Farmaceutico o nei Quality Agreement stipulati con i proprietari delle cisterne.

Il carico delle cisterne avviene mediante procedure convalidate che garantiscono il mantenimento della qualità del prodotto, attraverso l'impiego di personale formato sulle stesse procedure e sulle GMP.

Tutte le attività di carico devono essere attuate nel rispetto delle disposizioni di sicurezza e di ogni altra disposizione vigente nel sito del produttore dove avviene il prelievo del farmaco.

Ai fini del mantenimento della qualità del prodotto, oltre ad utilizzare metodi di travaso convalidati, le manichette utilizzate sono dotate di attacchi specifici.

Prima del carico, è necessario eseguire l'analisi del prodotto residuo della cisterna, al fine di garantirne la conformità alle specifiche definite nel dossier del Titolare AIC.

Solo in caso di conformità dei risultati dell'analisi alle specifiche definite, si può procedere al carico della cisterna.

Gli attestati di analisi del residuo sono conservati presso il sito produttivo, messi a disposizione della QP e quando richiesto del Titolare AIC, salvo diverse indicazioni presenti nei Quality Agreement stipulati tra il produttore del farmaco e lo stesso Titolare AIC.

In mancanza di residuo nella cisterna o di non conformità dell'analisi del residuo, devono essere eseguite le opportune operazioni di bonifica; diversamente potrà essere caricato solo un prodotto di grado industriale.

Una nuova analisi del residuo in cisterna, dopo l'esecuzione delle attività di bonifica, deve essere eseguita per verificarne la conformità dei risultati alle specifiche definite.

Terminato il carico della cisterna, e prima di lasciare il sito produttivo, viene emesso il documento di trasporto che dovrà contenere, oltre ad informazioni di tipo amministrativo, anche le seguenti informazioni:

- Nome del farmaco (Ossigeno "nome Titolare AIC" gas medicinale criogenico);
- Riferimento AIC: primi sei numeri della specialità medicinale;
- Numero di lotto;
- Data di scadenza del prodotto (3 mesi);
- Quantità caricata.

#### **4.3 Consegna prodotto finito presso strutture ospedaliere**

Il prodotto finito viene consegnato alle strutture ospedaliere secondo un piano che assicuri la continuità di approvvigionamento.

Le consegne del prodotto devono rispettare e garantire la sequenza prodotto finito (P), sostanza attiva (S) e prodotto industriale (I).

Le attività di scarico sono effettuate nel rispetto delle disposizioni di sicurezza e secondo procedure specifiche.

Ai fini del mantenimento della qualità del prodotto, i metodi di travaso sono convalidati e le manichette utilizzate sono dotate di attacchi specifici; in base a quanto definito negli specifici dossier di registrazione del farmaco, il titolare AIC esegue analisi periodiche complete sul contenuto di gas medicinale nei serbatoi presso i clienti secondo i requisiti previsti dalle monografie di farmacopea.

Il personale preposto al trasporto e allo scarico del gas medicinale è formato sulle procedure applicabili, sulle GMP e GDP.

Al termine delle attività di scarico del prodotto finito all'interno del serbatoio, viene fornita al cliente la relativa documentazione accompagnatoria.

La corretta gestione delle attività di consegna del prodotto al cliente è soggetta ad audit periodico da parte del produttore al titolare AIC, come definito nei Quality Agreement stipulati tra le parti.

## **5 Flusso delle comunicazioni**

Per le consegne di prodotto finito alle strutture ospedaliere è necessario definire il corretto flusso delle informazioni che le Persone Qualificate, o il referente del titolare AIC, (nel caso in cui il produttore non coincida con il titolare AIC), devono avere a disposizione per tenere sotto controllo la fornitura di prodotto finito.

Di seguito, l'elenco delle principali informazioni:

- piano di consegne;

- identificativo della confezione oggetto di consegna (matricola/ubicazione, nome cliente e numero AIC contenitore criogenico fisso);
- identificativo della cisterna e dell'autista che esegue la consegna;
- identificativo del prodotto, del lotto e della quantità consegnata;
- evidenza del corretto andamento delle attività di travaso, della corretta etichettatura e del corretto stato di efficienza della confezione;
- evidenza delle attività di manutenzione delle cisterne criogeniche;
- evidenza delle attività di manutenzione dei serbatoi criogenici fissi;
- evidenza delle analisi periodiche sui serbatoi criogenici fissi;
- elenco degli autisti formati /abilitati al trasporto di prodotto finito;
- documenti di trasporto/consegna.

I seguenti eventi devono essere comunicati alla QP del sito di produzione ogni qualvolta si riscontrino:

- Anomalie relative all'integrità della confezione che ne pregiudicano l'utilizzo (es. rottura del disco di sicurezza);
- Segnalazioni di reclami che coinvolgono la qualità del farmaco.

L'informazione potrà essere fornita attraverso specifica comunicazione interna (nel caso in cui il titolare AIC coincida con il produttore) o tramite la figura incaricata dal titolare AIC (nel caso in cui il titolare AIC non coincida con il produttore):

Le tempistiche relative a queste comunicazioni dovranno essere incluse nei Quality Agreement tra titolare AIC e produttore. In ogni caso dovendo rispettare tempistiche specifiche cogenti (es. Farmacovigilanza) tali comunicazioni dovrebbero avvenire entro 48 ore.