

CUADERNOS VET

Nº 1299

17-11-2025-AÑO XXXIX

CUADERNOS VETERINARIOS DE LEGISLACIÓN

1. CONVOCATORIAS.....634

- AYUDAS
- OFERTAS
- OTROS

2. LEGISLACIÓN.....636

- B.O.E.
- COMUNIDADES AUTÓNOMAS
- UNIÓN EUROPEA

CONVOCATORIAS

pág.

I. AYUDAS Y BECAS

* Canarias

ADSG.....634

Sacrificio obligatorio de animales..... 634

* Cataluña

Sanidad animal del sector bovino..... 634

* Galicia

EHE.....635

* Madrid

Protección de los animales de compañía..... 635

LEGISLACIÓN

pág.

I. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO

Alimentación de animales de granja con piensos de origen animal.....636

Influenza aviar..... 638

II. COMUNIDADES AUTÓNOMAS

BALEARES

Lengua azul..... 639

Gripe aviar.....639

CASTILLA-LA MANCHA

Influenza aviar..... 640

EXTREMADURA

Dermatosis nodular contagiosa..... 641

MADRID

Dermatosis nodular contagiosa..... 641

Vacunación antirrábica.....642

Influenza aviar..... 643

Dermatosis nodular contagiosa..... 643

III. UNIÓN EUROPEA

Fabricación de medicamentos veterinarios (III)..... 645

Edita: CÉSAR MORA OLMEDO

“EDICIONES GARAÑÓN”

Av. Palomeras, 74. 28018-MADRID

Telf.: 91 380 23 92

E-mail: cuadernosvet@yahoo.es

web.: cuadernosvet.wix.com/cuadernosvet

Depósito Legal: M-6873-1987. ISSN 1577-4066.

I. CONVOCATORIAS

I. AYUDAS Y BECAS

CANARIAS

ADSG

(B.O.C. de 13 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Orden de 28 de octubre de 2025, por la que se convocan, de manera anticipada, para el ejercicio 2026, las subvenciones destinadas a las Agrupaciones de Defensa Sanitaria Ganaderas, previstas en el Real Decreto 81/2015, de 13 de febrero, por el que se establecen las bases reguladoras de las subvenciones estatales destinadas a las agrupaciones de defensa sanitaria ganaderas.

De conformidad con lo previsto en los artículos 17.3.b) y 20.8.a) de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, se publica el extracto de la convocatoria cuyo texto completo puede consultarse en la Base de Datos Nacional de Subvenciones

(<https://www.infosubvenciones.es/bdnstrans/GE/es/convocatoria/866123>).

Podrán ser objeto de subvención la compra y administración de vacunas y medicamentos veterinarios (desparasitante) incluidos los gastos de la actuación profesional de los veterinarios de las ADSG.

Beneficiarios.

Las Agrupaciones de Defensa Sanitaria Ganaderas (ADSG) inscritas en el Registro de ADSG de Canarias con anterioridad a la presentación de la solicitud de subvención que cumplan los requisitos establecidos en el artículo 3 del Real Decreto 81/2015, de 13 de febrero, por el que se establecen las bases reguladoras de las subvenciones estatales destinadas a las agrupaciones de defensa sanitaria ganaderas, así como los complementarios que se fijan en el resuelto cuarto de esta Orden de convocatoria.

Plazo de presentación de solicitudes.

Un (1) mes contado a partir del día 13 de enero de 2026, y siendo el último día para presentar las solicitudes el día 12 de febrero de 2026, de acuerdo con el calendario de días hábiles de la sede electrónica del Gobierno de Canarias (artículo 31.3 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas).

SACRIFICIO OBLIGATORIO DE ANIMALES

(B.O.C. de 13 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Orden de 31 de octubre de 2025, por la que se fija, para el ejercicio 2026, el plazo máximo de presentación de solicitudes de las subvenciones previstas en la Orden de 11 de enero de 2012, que establece las bases reguladoras de la concesión directa de subvenciones destinadas al sacrificio obligatorio de animales, así como otros aspectos exigidos en la misma.

De conformidad con lo previsto en los artículos 17.3.b) y 20.8.a) de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, se publica el extracto de la convocatoria cuyo texto completo puede consultarse en la Base de Datos Nacional de Subvenciones (<https://www.infosubvenciones.es/bdnstrans/GE/es/convocatoria/866882>).

La indemnización por el sacrificio obligatorio de animales y, en su caso, la destrucción de medios de producción que se consideren contaminados producidos como consecuencia de la aplicación de los programas nacionales sanitarios de vigilancia, control y/o erradicación de enfermedades de animales, de las campañas de saneamiento ganadero o de la tuberculosis caprina.

Beneficiarios.

Las personas o entidades que sean propietarios de los animales que estén previamente inscritos en el Registro de Explotaciones Ganaderas de Canarias y que cumplan con la normativa en vigor sobre sanidad animal, identificación, registro y bienestar animal, programas nacionales de control y erradicación de enfermedades animales y vigilancia epidemiológica de las encefalopatías espongiformes transmisibles.

Las solicitudes para acogerse a las subvenciones podrán presentarse en los plazos siguientes:

- a) Para el primer periodo de selección, desde el día 1 de enero de 2026 hasta el 28 de febrero de 2026.
- b) Para el segundo periodo de selección, desde el día 1 de marzo de 2026 hasta el 30 de abril de 2026.
- c) Para el tercer periodo de selección, desde el 1 de mayo de 2026 hasta el 30 de junio de 2026.
- d) Para el cuarto periodo de selección, desde el 1 de julio de 2026 hasta el 31 de agosto de 2026.
- e) Para el quinto periodo de selección, desde el 1 de septiembre de 2026 hasta el 31 de octubre de 2026.

CATALUÑA

SANIDAD ANIMAL DEL SECTOR BOVINO

(D.O.G.C. de 13 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN ARP/4122/2025, de 17 de octubre, por la que se convocan las ayudas destinadas a la ejecución de programas de sanidad animal del sector bovino frente a la rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), la lengua azul y la fiebre Q, y de pequeños rumiantes para la fiebre Q y la lengua azul correspondientes a 2025

El plazo de presentación de solicitudes será de 10 días hábiles a contar desde el día siguiente al de la publicación de esta Resolución.

Las solicitudes de subvención deben presentarse de forma telemática y deben formalizarse según los modelos que figuran en la Sede electrónica, tal como establecen las bases reguladoras.

En el supuesto de las personas físicas no obligadas, la presentación se debe hacer de forma presencial, mediante la tramitación atendida, en las oficinas de atención ciudadana.

GALICIA

EHE

(D.O.G. de 11 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Resolución de 3 de noviembre de 2025 por la que se regula el procedimiento de concesión de subvenciones directas destinadas a compensar los perjuicios económicos producidos por la enfermedad hemorrágica epizootica en Galicia.

De conformidad con lo previsto en los artículos 17.3.b) y 20.8.a) de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, general de subvenciones, se publica el extracto de la convocatoria cuyo texto completo puede consultarse en la Base de datos nacional de subvenciones:

<https://www.infosubvenciones.es/bdnstrans/GE/es/convocatoria/867254>

Esta resolución tiene por objeto regular el procedimiento de concesión directa de ayudas destinadas a compensar los perjuicios económicos producidos en las explotaciones gallegas de ganado vacuno a consecuencia de la EHE.

Podrán ser personas beneficiarias de las ayudas las personas físicas o jurídicas, o las entidades sin personalidad jurídica, titulares de explotaciones de ganado bovino inscritas en el Registro General de Explotaciones Ganaderas de Galicia, cualquiera que sea su clasificación conforme al Real decreto 1053/2022, de 27 de diciembre, por el que se establecen normas básicas de ordenación de las granjas bovinas, a excepción de las explotaciones del tipo centros de concentración y las explotaciones o centros de cuarentena. Las explotaciones beneficiarias deberán estar en estado de alta en el registro y mantener animales localizados en ellas, en la fecha de esta resolución.

Las personas incluidas en la mencionada relación provisional dispondrán de un plazo de 10 días hábiles para aceptar la ayuda, y se excluirán del cómputo los sábados, los domingos y los días declarados festivos, y que comenzará a contar a partir del día siguiente al de la publicación de esta resolución en el Diario Oficial de Galicia.

MADRID

PROTECCIÓN DE LOS ANIMALES DE COMPAÑÍA

(B.O.C.M. de 14 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Orden 4335/2025, de la Consejería de Medio Ambiente, Agricultura e Interior, por la que se convocan para el año 2026 las ayudas destinadas a entidades sin ánimo de lucro, para fomentar la protección de los animales de compañía en la Comunidad de Madrid reguladas por la Orden 59/2023, de 12 de julio, de la Consejería de Medio Ambiente, Agricultura e Interior.

De conformidad con lo previsto en los artículos 17.3.b) y 20.8.a) de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, se publica el extracto de la convocatoria cuyo texto completo puede consultarse en BDNS:

<http://www.infosubvenciones.es/bdnstrans/GE/es/index> .

Beneficiarios Las entidades sin ánimo de lucro legalmente constituidas cuyo fin principal sea la protección y defensa de los animales, que estén en posesión del título de entidad colaboradora y que, en caso de tener albergue, esté inscrito en el Registro de Centros de Animales de Compañía de la Comunidad de Madrid de acuerdo a lo establecido en el artículo 17 de la Ley 4/2016, de 22 de julio, de Protección de Animales de Compañía de la Comunidad de Madrid.

Plazo de presentación de solicitudes Quince días hábiles a partir del día siguiente al de la publicación del extracto de la convocatoria en el BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

2. LEGISLACIÓN

I. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO



ALIMENTACIÓN DE ANIMALES DE GRANJA CON PIENSOS DE ORIGEN ANIMAL

(B.O.E. de 8 de noviembre de 2025)

REAL DECRETO 932/2025, de 21 de octubre, por el que se modifican el Real Decreto 496/2024, de 21 de mayo, por el que se dictan disposiciones para la aplicación en España de la normativa de la Unión Europea relativa a la alimentación de animales de granja con determinados piensos de origen animal, y el Real Decreto 629/2019, de 31 de octubre, por el que se regula el registro general de establecimientos en el sector de la alimentación animal, las condiciones de autorización o registro de dichos establecimientos y de los puntos de entrada nacionales, la actividad de los operadores de piensos, y la Comisión nacional de coordinación en materia de alimentación animal.

Artículo primero. Modificación del Real Decreto 496/2024 de 21 de mayo, por el que se dictan disposiciones para la aplicación en España de la normativa de la Unión Europea relativa a la alimentación de animales de granja con determinados piensos de origen animal. El Real Decreto 496/2024 de 21 de mayo, por el que se dictan disposiciones para la aplicación en España de la normativa de la Unión Europea relativa a la alimentación de animales de granja con determinados piensos de origen animal queda modificado como sigue:

Uno. El cuarto párrafo del preámbulo queda redactado como sigue:

«Este anexo IV del Reglamento (CE) núm. 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2001, establece disposiciones relativas a usos y prohibiciones de subproductos de origen animal y productos derivados que tengan como destino la alimentación animal. Dicho anexo ha sido modificado en varias ocasiones con base en dictámenes científicos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la validación de métodos analíticos apropiados.»

Dos. El décimo párrafo del preámbulo queda redactado como sigue:

«En ejercicio de sus competencias básicas en materia de sanidad, el Estado es quien da traslado al Ordenamiento jurídico español, mediante el presente real decreto, de las excepciones previstas en el anexo IV del Reglamento (CE) núm. 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2001, que podrán ser de aplicación en territorio nacional previa solicitud de autorización a la autoridad competente y que se aplicarán, de entre el catálogo permitido por los reglamentos, sólo a las siguientes actividades: transporte de materias primas para piensos y piensos compuestos; producción de piensos compuestos para animales de granja no rumiantes; producción y uso de hemoderivados procedentes de animales no rumiantes para la alimentación de animales de granja no rumiantes distintos de los animales de peletería y producción, comercialización y utilización de sustitutivos de la leche, que contengan harina de pescado, para la alimentación de rumiantes no destetados.»

Tres. El primer párrafo del apartado 1, y el primer párrafo de la letra b) del apartado 1 del artículo 3 quedan redactados del siguiente modo:

«1. La autoridad competente de la comunidad autónoma o de las ciudades de Ceuta y Melilla autorizará, en la forma que determine, a los operadores que realicen actividades de transporte de los productos objeto de este real decreto que en ella se ubiquen, y que así lo soliciten, a acogerse a las excepciones contempladas en los apartados 2, 5, 7, 9 y 11 de la sección A del capítulo III y en la sección B del capítulo V del anexo IV del Reglamento (CE) núm. 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2001, siempre que los vehículos y los contenedores utilizados para el transporte se limpien, previamente a la nueva carga, en:»

«b) Las instalaciones de limpieza de un establecimiento registrado o, en su caso, autorizado conforme al Reglamento (CE) núm. 183/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de enero de 2005, por el que se fijan requisitos en materia de higiene de los piensos, que fabrique pienso para mascotas o que esté autorizado por la autoridad competente de la comunidad autónoma o de las ciudades de Ceuta y Melilla en la que esté ubicado, conforme al anexo IV del Reglamento (CE) núm. 999/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2001, para el uso de subproductos de origen animal, productos derivados o piensos que los contengan, y que cumpla los requisitos mínimos establecidos en el anexo de dicho reglamento.»

Artículo segundo. Modificación del Real Decreto 629/2019, de 31 de octubre, por el que se regula el registro general de establecimientos en el sector de la alimentación animal, las condiciones de autorización o registro de dichos establecimientos y de los puntos de entrada nacionales, la actividad de los operadores de piensos, y la Comisión nacional de coordinación en materia de alimentación animal. El artículo 13 del Real Decreto 629/2019, de 31 de octubre, por el que se regula el registro general de establecimientos en el sector de la alimentación animal, las condiciones de autorización o registro de dichos establecimientos y de los puntos de entrada nacionales, la actividad de los operadores de piensos, y la Comisión nacional de coordinación en materia de alimentación animal, queda redactado como sigue:

«**Artículo 13. Puntos de entrada nacionales.** 1. La importación de productos de origen no animal destinados a la alimentación animal conforme a lo establecido en el artículo 44 del Reglamento (UE) 2017/625 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de marzo de 2017, relativo a los controles y otras actividades oficiales realizados para garantizar la aplicación de la legislación sobre alimentos y piensos, y de las normas sobre salud y bienestar de los animales, sanidad vegetal y productos fitosanitarios, y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n.º 999/2001, (CE) n.º 396/2005, (CE) n.º 1069/2009, (CE) n.º 1107/2009, (UE) n.º 1151/2012, (UE) n.º 652/2014, (UE) 2016/429 y (UE) 2016/2031 del Parlamento Europeo y del Consejo, los Reglamentos (CE) n.º 1/2005 y (CE) n.º 1099/2009 del Consejo, y las Directivas 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE y 2008/120/CE del Consejo, y por el que se derogan los Reglamentos (CE) n.º 854/2004 y (CE) n.º 882/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE y 97/78/CE del Consejo y la Decisión 92/438/CEE del Consejo, sólo podrá realizarse a través de uno de los puntos de entrada desig-

nados por la Dirección General de Sanidad de la Producción Agroalimentaria y Bienestar Animal del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Para poder ser designados, y conservar la designación, los puntos de entrada estarán situados en las inmediaciones de un punto de entrada en la Unión y en un lugar que haya sido designado por las autoridades aduaneras, de conformidad con el artículo 135, apartados 1 y 2, del Reglamento (UE) n.º 952/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de octubre de 2013, por el que se establece el código aduanero de la Unión o bien en una zona franca, y dispondrán, al menos, de los siguientes elementos:

- a) Personal en número suficiente y con la cualificación adecuada.
- b) Un despacho o zona administrativa con equipos de comunicación, acceso a Internet y mecanismos adecuados para archivar los documentos relativos a la inspección de los productos.
- c) Locales que incluyan vestuarios, aseos y lavabos para uso del personal inspector.
- d) Instalaciones que permitan la descarga de las partidas de los contenedores o vehículos de transporte para llevar a cabo los controles necesarios. Este apartado no será necesario cuando un punto de entrada solo esté autorizado para la importación de mercancías en barcos graneleros.
- e) Almacenes para conservar las partidas en condiciones adecuadas durante el período de inmovilización, si procede, en espera de los resultados de análisis de laboratorio, y un número suficiente de salas de almacenamiento, incluidos almacenes frigoríficos cuando sea necesario controlar la temperatura debido a la naturaleza de la partida. Cuando un punto de entrada solo esté autorizado para la importación de mercancías en barcos graneleros, podrán utilizarse almacenes de carácter público o privado, los cuales deben estar autorizados como almacén de depósito temporal o depósito aduanero y contar con registro SILUM.
- f) Una sala de inspección para la inspección de los productos y la preparación de muestras para realizar pruebas complementarias, con mesa de trabajo de superficie lisa y lavable, fácil de limpiar y desinfectar.
- g) Equipos de descarga y material, apropiados para efectuar la toma de muestras para análisis, en función del tipo de partidas que se recibían.
- h) Los locales en los que los productos son descargados, inspeccionados o almacenados deben estar contruidos de manera que permitan una limpieza y desinfección adecuadas, contar con iluminación natural o artificial y drenaje, adecuados. Las ventanas, puertas y demás aberturas deberán ser herméticas y a prueba de plagas.

La entidad gestora de la instalación será la responsable de la cesión y puesta a disposición de los locales o dependencias necesarias para la prestación de servicios de los puntos de entrada de acuerdo con la normativa vigente.

2. El proceso de designación de los puntos de entrada se iniciará con una solicitud por parte del titular de la instalación, la cual se presentará a través del registro electrónico accesible de la sede electrónica asociada del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, ante la Dirección General de Sanidad de la Producción Agroalimentaria y Bienestar Animal del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Dicha designación será concedida una vez se garantice que el punto de entrada cumple todas las disposiciones incluidas en este real decreto, sin perjuicio de otras disposiciones que pudieran establecer requisitos adicionales a tal efecto.

En la tramitación de los procedimientos derivados de estas solicitudes emitirán sus informes el Ministerio de Transportes y Movilidad Sostenible y el Ministerio de Política Territorial y Memoria Democrática. Dichos informes, en caso de ser desfavorables a la estimación de la solicitud, serán vinculantes.

3. El plazo máximo para dictar y notificar la resolución correspondiente será de seis meses, a contar desde la entrada de la solicitud en el registro electrónico accesible de la sede electrónica asociada del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Transcurrido dicho plazo sin haberse notificado la resolución final a los interesados, éstos podrán entender estimada su solicitud.

Contra la resolución que dicte la persona titular de la Dirección General de Sanidad de la Producción Agroalimentaria y Bienestar Animal, que no agotará la vía administrativa, cabrá recurso de alzada ante la persona titular de la Secretaría General de Recursos Agrarios y Seguridad Alimentaria, en los términos y plazos previstos en los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre.

4. El listado de puntos de entrada designados estará disponible en el portal de internet del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Teniendo en cuenta las necesidades específicas de cada punto de entrada, así como el volumen de importaciones, podrán compartirse las instalaciones de los puntos de entrada para el control de otras categorías de productos sometidas a control oficial en frontera según lo establecido en el Reglamento (UE) 2017/625 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de marzo de 2017.

5. La Dirección General de Sanidad de la Producción Agroalimentaria y Bienestar Animal podrá suspender temporalmente la designación de un punto de entrada nacional, previa audiencia de la entidad gestora de la instalación, si éste no cumple los requisitos establecidos en este artículo. Esta suspensión durará hasta que el punto de entrada nacional vuelva a cumplir dichos requisitos y sea expresamente designado. En caso de que no se cumplan las condiciones requeridas en el plazo de un año desde su suspensión, se revocará dicha designación.

Asimismo, la Dirección General de Sanidad de la Producción Agroalimentaria y Bienestar Animal revocará la designación de un punto de entrada nacional en caso de falta de actividad durante un periodo continuado de dos años o de incumplimiento sobrevenido de alguno de los requisitos en virtud de los cuales se concedió la designación.

6. Las suspensiones y revocaciones de los puntos de entrada nacionales se comunicarán a los Ministerios de Transportes y Movilidad Sostenible y de Política Territorial y Memoria Democrática, como Departamento del que dependen orgánicamente las Delegaciones y Subdelegaciones del Gobierno.

7. El documento NOA (Notification of Arrival o Notificación de llegada) se utilizará en la importación de los productos de origen no animal destinados a la alimentación animal, distintos de los sometidos a controles en virtud del artículo 47 apartado 1 letras d) e) o f) del Reglamento (UE) 2017/625, que se introduzcan a través de los puntos de entrada nacionales del Reino de España procedentes de terceros países, y contendrá la información establecida en el artículo 4 del Reglamento delegado (UE) 2024/2104 de la Comisión por el que se completa el Reglamento (UE) 2017/625 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de marzo de 2017, en lo que respecta a los supuestos y condiciones en que las autoridades competentes puedan exigir a los operadores que notifiquen la llegada de determinadas mercancías que se introducen en la Unión.

La parte I de dicho documento será cumplimentada por el operador de piensos o su representante, y, las partes II y III, según proceda, por la autoridad competente que confirme la finalización de los controles oficiales. El operador responsable de la partida, o su representante, notificará de forma previa y adecuada la fecha y la hora estimadas de la llegada física de la partida al punto de entrada nacional, así como la naturaleza de la misma. A tal fin, cumplimentará la parte I de la Notificación de llegada en el sistema TRACES-NT y enviará dicho documento a la autoridad competente del punto de entrada nacional, al menos un día laborable antes de la llegada física de la partida al puerto o aeropuerto de importación.

No obstante el plazo establecido en el párrafo anterior, cuando las limitaciones logísticas impidan cumplirlo, las autoridades competentes de los puntos de entrada nacionales podrán aplicar un plazo de notificación previa de al menos cuatro horas antes de la llegada prevista de la partida.»

Disposición final única. Entrada en vigor. El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

INFLUENZA AVIAR

(B.O.E. de 13 de noviembre de 2025)

ORDEN APA/1288/2025, de 11 de noviembre, por la que se establece la medida de confinamiento de explotaciones para la prevención y control del contagio por influenza aviar.

Primero. Medidas. Sin perjuicio de lo previsto en la normativa nacional y de la Unión Europea respecto de la influenza aviar, en especial en el Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a las enfermedades transmisibles de los animales y por el que se modifican o derogan algunos actos en materia de sanidad animal («Legislación sobre sanidad animal»), en el Reglamento de Ejecución (UE) 2018/1882 de la Comisión, de 3 de diciembre de 2018 relativo a la aplicación de determinadas normas de prevención y control a categorías de enfermedades enumeradas en la lista y por el que se establece una lista de especies y grupos de especies que suponen un riesgo considerable para la propagación de dicha enfermedad de la lista, en el Reglamento Delegado (UE) 2020/687 de la Comisión, de 17 de diciembre de 2019, por el que se completa el Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo referente a las normas relativas a la prevención y el control de determinadas enfermedades de la lista, y en la Orden APA/2442/2006, de 27 de julio, por la que se establecen medidas específicas de protección en relación con la influenza aviar, las autoridades competentes de las comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla aplicarán las medidas siguientes, de manera cautelar:

a) El confinamiento en la propia explotación de las aves de corral que se crén al aire libre, reguladas por el Real Decreto 637/2021, de 27 de julio, por el que se establecen las normas básicas de ordenación de las granjas avícolas, en cualquiera de los métodos existentes de cría, incluidas las explotaciones ecológicas y las de autoconsumo o las que produzcan huevos o carne para su venta directa al consumidor final, de manera que se prohíba la cría y el mantenimiento al aire libre de aves de corral y otras aves cautivas.

No obstante, cuando esto no sea posible, la autoridad competente podrá autorizar el mantenimiento de aves de corral al aire libre, mediante la colocación, si ello fuera posible, de telas pajareras o cualquier otro dispositivo que impida la entrada de aves silvestres, y siempre que se alimente y abreve a las aves en el interior de las instalaciones o en un refugio que impida la llegada de aves silvestres y evite el contacto de éstas con los alimentos o el agua destinados a las aves de corral.

b) Queda prohibida la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral.

c) Queda prohibido dar agua a las aves de corral procedente de depósitos de agua a los que puedan acceder aves silvestres, salvo en caso de que se trate esa agua a fin de garantizar la inactivación de posibles virus de influenza aviar.

d) Los depósitos de agua situados en el exterior requeridos por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral, quedarán protegidos suficientemente contra las aves acuáticas silvestres.

e) Queda prohibida la presencia de aves de corral u otro tipo de aves cautivas en los centros de concentración de animales definidos en el artículo 3.7 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, incluyendo los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales, así como cualquier concentración de aves de corral u otro tipo de aves cautivas. A este respecto, no se considerarán como aves cautivas las aves mantenidas en un establecimiento autorizado para su venta a particulares como ave de compañía, ni aquellas aves de corral mantenidas en un establecimiento comercial para su posterior venta al por menor a particulares.

No obstante, la autoridad competente de la comunidad autónoma o Ciudades de Ceuta y Melilla, en materia de sanidad animal, podrá autorizar dichas concentraciones siempre que las aves procedan de la propia ciudad o comunidad autónoma y se efectúe una evaluación del riesgo que dé un resultado favorable.

Segundo. Medidas adicionales. Lo dispuesto en esta orden se entenderá sin perjuicio de las medidas cautelares adicionales que hayan aprobado las comunidades y ciudades de Ceuta y Melilla desde el 10 de noviembre de 2025 en el marco de la declaración por este Ministerio de la situación de alto riesgo epidemiológico, o de las que puedan aprobar al efecto.

Tercero. Régimen sancionador. En caso de incumplimiento de lo dispuesto en esta orden será de aplicación el régimen de infracciones y sanciones previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que pudieren concurrir.

Cuarto. Eficacia y vigencia de las medidas. Las medidas previstas en esta orden serán de aplicación desde el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado», sin perjuicio de la posibilidad de la modificación de las mismas en función de la evolución de la situación epidemiológica.

II. COMUNIDADES AUTÓNOMAS



BALEARES

LENGUA AZUL

(B.O.I.B. de 13 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN del consejero de Agricultura, Pesca y Medio natural por la cual se declara la presencia del serotipo 3 del virus de la lengua azul en las islas de Eivissa y Formentera y se adoptan medidas sanitarias de salvaguardia para evitar la propagación al territorio no afectado de las Islas Baleares

1. Declaración oficial de la enfermedad Se declara la presencia del serotipo 3 del virus de la lengua azul en las islas de Eivissa y Formentera.

2. Zona de restricción Se declara zona de restricción de la lengua azul todo el territorio de las islas de Eivissa y Formentera.

3. Adopción de las siguientes medidas sanitarias de salvaguardia 1. De manera cautelar, se prohíben, en las islas de Eivissa y Formentera, el traslado, las concentraciones o certámenes y el transporte de animales y productos reproductivos de las especies vacuna, ovina y cabrúna y del resto de especies sensibles que recoge el Reglamento de ejecución (UE) 2018/1882 de la Comisión, de 3 de diciembre de 2018, relativo a la aplicación de determinadas normas de prevención y control a categorías de enfermedades enumeradas en la lista y por el cual se establece una lista de especies y grupos de especies que representan un riesgo considerable de propagación de estas enfermedades de la lista.

2. Se excluyen de la prohibición anterior los traslados de los animales de las especies mencionadas en el apartado 1 con destino al matadero de la isla de Eivissa, siempre que se hagan en vehículos desinfectados antes de la carga, y también los traslados con destino a cebaderos y a explotaciones de reproducción dentro de las islas de Eivissa y Formentera, los cuales estarán sujetos a unos requisitos específicos que la autoridad competente tiene que establecer periódicamente, de acuerdo con la evolución de la enfermedad.

3. Se establece una duración inicial de un año para las medidas sanitarias de salvaguardia que se establecen en el apartado 1, las cuales podrán ser revisadas por la Conselleria d' Agricultura, Pesca i Medi Natural de acuerdo con la evolución de la enfermedad. Si estas medidas cautelares no se revisan antes del vencimiento del plazo mencionado, se entiende que se levantan y se extinguen en el plazo de un año, según el artículo 56 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas, y el artículo 8 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, y teniendo en cuenta los pronunciamientos que se hayan producido en los ámbitos estatal y comunitario en el sentido de declarar la zona autonómica como libre de peligro.

4. Programa de vacunación Se establece un programa de vacunación obligatoria frente al serotipo 3 en las islas de Eivissa y Formentera para las especies vacuna y ovina, con el objetivo de evitar la difusión y la propagación del virus de la lengua azul. El programa de vacunación obligatoria en Eivissa se desarrollará de acuerdo con la estrategia y las pautas que defina la autoridad competente en ganadería, con el fin de parar la expansión del virus en el territorio no afectado de las Islas Baleares.

5. Declaración de emergencia 1. Se declara la emergencia de las actuaciones y contrataciones necesarias para la erradicación del brote de lengua azul en las islas de Eivissa y Formentera.

2. Se ordena la ejecución de todas las actuaciones que sean necesarias para evitar y erradicar la situación de gravedad ocasionada por el brote de lengua azul en las Illes Balears, de acuerdo con lo que establece el artículo 120 (tramitación de emergencia) de la Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de contratos del sector público.

6. Confirmación de los efectos de la Resolución anterior Se confirma la Resolución del consejero de Agricultura, Pesca y Medio natural de 13 de septiembre de 2024 por la cual se declara la presencia de la enfermedad del virus de la lengua azul y se adoptan medidas sanitarias de salvaguardia para evitar la propagación en todo el territorio de las Islas Baleares (BOIB n.º 123, de 19 de septiembre de 2024).

7. Eficacia 1. Esta Resolución entrará en vigor el mismo día que se publique en el Boletín Oficial de las Islas Baleares, con la excepción que prevé el apartado siguiente.

2. Las previsiones de los apartados 1, 2 y 3 de esta Resolución tienen eficacia con efectos retroactivos desde el día 4 de noviembre de 2025, en virtud del artículo 39.3 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas.

GRIPE AVIAR

(B.O.I.B. de 13 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural por la que se adoptan medidas de protección para hacer frente a la gripe aviar en las Islas Baleares

Primero Se prohíbe, con carácter general, la cría de aves de corral y otras aves cautivas al aire libre en los municipios de zonas de especial riesgo (Santa Margalida, Muro, Sa Pobla, Pollença y Alcudia) o vigilancia (Felanitx, Campos, Formentera, Ibiza, San José de Sa Atalaya, Santa Eulàlia des Riu, Maó, es Mercadal y ses Salines).

Sin embargo, y dadas las características de las explotaciones de autoconsumo en las Illes Balears, se permite la cría exterior siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- a) la comida y la bebida deben proporcionarse en interiores o espacios protegidos, sin contacto con aves silvestres
- b) los depósitos exteriores de agua deben estar protegidos del contacto con aves silvestres
- c) el agua procedente de depósitos a los que puedan acceder aves silvestres debe tratarse para inactivar posibles virus.

Las unidades veterinarias locales reforzarán la sensibilización y la información preventiva, visitando las explotaciones comerciales para comprobar la aplicación de las medidas.

La detección de alguno de los siguientes signos deberá comunicarse inmediatamente a los servicios veterinarios oficiales: caída del consumo de pienso o de agua superior al 20%, mortalidad superior al 3% durante una semana sin causa justificada, descenso de la puesta superior al 5% durante más de dos días consecutivos o cualquier signo clínico o lesión post mortem que sugiera influenza aviar.

Segundo Se prohíbe dar agua a las aves de corral y otras aves cautivas procedente de depósitos de agua a los que puedan acceder aves silvestres, salvo que se trate esta agua para garantizar la inactivación de posibles virus de influenza aviar.

Tercero Los depósitos de agua situados en el exterior requeridos por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral quedarán protegidos suficientemente contra las aves acuáticas silvestres.

Cuarto Las explotaciones que participen en mercados semanales en los municipios distintos al de las zonas de protección y vigilancia estarán registradas y suministran aves para el autoconsumo en pequeñas cantidades, sin grandes concentraciones ni interacción con aves silvestres. Por tanto, se permite mantener su actividad, siempre que la evolución epidemiológica lo permita.

No obstante, quedan prohibidos los mercados de este tipo que se celebren en las zonas de especial riesgo (Santa Margalida, Muro, Sa Pobla, Pollença y Alcudia) y en las zonas de especial vigilancia (Felanitx, Campos, Formentera, Ibiza, San José de Sa Atalaya, Santa Eulalia del Río, Maó, Es Mercadal y ses Salines) cuando se concentren aves procedentes de más de una explotación o de municipios diferentes, sean aves de corral o aves cautivas.

Quinto Se prohíbe los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales, así como cualquier concentración de aves de corral en las zonas de especial riesgo y vigilancia.

En el resto de municipios, se podrá solicitar una autorización, en la que se tendrán que incluir todos los datos previstos en la resolución de la Consejería sobre medidas relativas a la prevención de la influenza aviar en las Illes Balears: especies participantes, número de aves, procedencia, separación entre especies, duración y medidas preventivas (local cerrado, carpa, etc.).

La Dirección General valorará cada solicitud según riesgo y podrá autorizar, denegar o modificar las condiciones de celebración. Las peticiones se tendrán que presentar con al menos 30 días de antelación a la fecha prevista del evento.

En este sentido, no se consideran aves cautivas las aves mantenidas en un establecimiento autorizado para la venta a particulares como ave de compañía, ni aquellas aves de corral mantenidas en un establecimiento comercial para su posterior venta al por menor a particulares.

Sexto Se autoriza los vuelos de entrenamiento de las palomas mensajeras bajo la supervisión del veterinario responsable de las vacunaciones, ya que no es habitual detectar la enfermedad en estas aves y se transportan en vehículos cerrados hasta el lugar de liberación, para su posterior retorno al palomar de origen.

Séptimo Las previsiones de la presente Resolución tienen eficacia con efectos retroactivos desde el día 10 de noviembre de 2025, en virtud del artículo 39.3 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas; y se mantendrán vigentes en función de la posibilidad de modificarlas según la evolución de la situación epidemiológica.

Octavo El incumplimiento de esta resolución podrá ser sancionado conforme a lo previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de Sanidad Animal, sin perjuicio de otras responsabilidades de índole civil o penal que pudieran concurrir.

Noveno Se ordena la publicación de la presente en el Boletín Oficial de las Islas Baleares.

Décimo Se ordena la comunicación de la presente al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.



**CASTILLA-
LA MANCHA**

INFLUENZA AVIAR

(D.O.C.M. de 11 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 07/11/2025, de la Dirección General de Ordenación Agropecuaria, por la que se adoptan medidas adicionales para prevenir la introducción o difusión en el territorio de Castilla-La Mancha del virus de la influenza aviar.

Primero. La adopción de medidas adicionales para prevenir la introducción o difusión en el territorio de Castilla-La Mancha del virus de la influenza aviar.

Segundo. Queda prohibida la utilización de pájaros de los órdenes Anseriformes y Charadriiformes como señuelo.

Tercero. Queda prohibida la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral.

Cuarto. Queda prohibida la cría de aves de corral al aire libre.

No obstante, cuando esto no sea posible, se autoriza el mantenimiento de aves de corral al aire libre, mediante la colocación de telas pajarreras o cualquier dispositivo que impida el contacto con aves silvestres, y siempre que se alimente y abreve a las aves en el interior de las instalaciones o en un refugio que impida la llegada de aves silvestres y evite el contacto de éstas con los alimentos o el agua destinados a las aves de corral.

Quinto. Queda prohibido dar agua a las aves de corral procedente de depósitos de agua a los que puedan acceder aves silvestres, salvo en caso de que se trate esa agua a fin de garantizar la inactivación de posibles virus de influenza aviar.

Sexto. Los depósitos de agua situados en el exterior requeridos por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral, quedarán protegidos suficientemente contra las aves acuáticas silvestres.

Séptimo. Queda prohibida la presencia de aves de corral u otro tipo de aves cautivas en los centros de concentración de animales definidos en el artículo 3.7 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, incluyendo los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales, así como cualquier concentración de aves de corral u otro tipo de aves cautivas. A este respecto, no se considerarán como aves cautivas las aves mantenidas en un establecimiento autorizado para su venta a particulares como ave de compañía, ni aquellas aves de corral mantenidas en un establecimiento comercial para su posterior venta al por menor a particulares.

Octavo. Esta resolución surtirá efectos desde el mismo día de publicación en el Diario Oficial de Castilla-La Mancha, estas medidas estarán vigentes desde la publicación de esta resolución hasta el 28 de febrero de 2026.

Contra esta resolución, que no pone fin a la vía administrativa, cabe interponer recurso de alzada en el plazo de un mes contado desde el día siguiente al de la publicación en el Diario Oficial de Castilla-La Mancha, ante el Consejero de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, conforme a lo establecido en el artículo 121 y siguientes de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

En virtud de lo establecido en el artículo 14 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, la interposición de cualquier recurso administrativo podrá realizarse a través de medios electrónicos, salvo que se tenga obligación de relacionarse con las Administraciones Públicas por medios electrónicos (como las personas jurídicas, las entidades sin personalidad y las personas físicas que representen a las anteriores), a través del correspondiente enlace de la sede electrónica de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha: (www.jccm.es).



EXTREMADURA

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(D.O.E. de 13 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 12 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Agricultura y Ganadería, por la que se adoptan medidas cautelares frente a la dermatosis nodular contagiosa en la Comunidad Autónoma de Extremadura.

Primero. Suspender la presencia de animales bovinos en todas las ferias, concursos, certámenes, romerías y mercados en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma de Extremadura.

Para el resto de las especies ganaderas, se podrán autorizar este tipo de concentraciones siempre y cuando tengan un marcado carácter local, sean organizadas con la participación de una sola especie o grupo de especies asimiladas (équidos, pequeños rumiantes o aves ornamentales, por ejemplo), y de acuerdo con un plan sanitario de desinfección y desinsectación para infraestructuras y/o animales que deberá ser validado por el Servicio de Sanidad Animal de la Dirección General de Agricultura y Ganadería.

Segundo. Establecer la obligación de desinfectar y desinsectar para todos los vehículos de transporte ganadero que entren o salgan de la Comunidad Autónoma Extremadura en las 72 horas anteriores al movimiento.

Tercero. Controlar por los Servicios Veterinarios Oficiales los movimientos de animales de la especie bovina procedentes de zonas limítrofes y/o relacionadas con las zonas de restricción por causa de la dermatosis nodular contagiosa.

Cuarto. Suspender la validez de la TME (Tarjeta de Movimiento Equino) para movimientos equinos que tengan como origen o destino explotaciones de la Comunidad Autónoma de Extremadura. Durante el periodo de vigencia de estas medidas, los movimientos de ganado de la especie equina deberán ir acompañados de la correspondiente documentación de movimiento pecuario.

El incumplimiento de esta resolución podrá ser sancionado conforme a lo previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de Sanidad Animal, sin perjuicio de otras responsabilidades de índole civil o penal que pudieran concurrir.

La presente resolución, que deja sin efecto la Resolución de 27 de octubre de 2025, de la Dirección General de Agricultura y Ganadería, por la que se adoptan medidas cautelares frente a la dermatosis nodular contagiosa en la Comunidad Autónoma de Extremadura (DOE n.º 207, de 28 de octubre de 2025), surtirá efecto desde el mismo día de su publicación en el Diario Oficial de Extremadura, y se extenderá hasta el 31 de diciembre de 2025 incluido, pudiéndose prorrogar mediante resolución de esta Dirección General si así lo exigiera la evolución epidemiológica de la enfermedad.



MADRID

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(B.O.C.M. de 13 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 11 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa.

Primero La vigilancia veterinaria oficial y la inmovilización cautelar de los animales que procedan de explotaciones de fuera de la Comunidad de Madrid, durante 21 días, excepto si su destino es matadero y plazas de toros.

Segundo Durante el período de inmovilización cautelar, los animales que lleguen a la explotación deberán mantenerse aislados del resto del ganado de la misma.

Tercero La desinsectación de todos los bovinos presentes en la explotación a la que se incorporen los animales referidos en el apartado primero.

Cuarto Queda prohibida en la Comunidad de Madrid toda concentración de animales de la especie bovina durante un período de 30 días. No obstante, se exceptúan de lo establecido en el párrafo anterior los espectáculos taurinos que se celebren con todos los animales de la misma ganadería. Las instalaciones se desinfectarán y desinsectarán después de cada espectáculo.

Quinto El incumplimiento de esta resolución podrá ser sancionado conforme a lo previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, sin perjuicio de otras responsabilidades de índole civil o penal que hubieran podido concurrir.

Sexto Queda sin efecto la Resolución de 28 de octubre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa.

Séptimo Queda sin efecto la Resolución de 4 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa.

Octavo Esta Resolución surtirá efectos desde el mismo día de publicación en el BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID, tendrá una duración de 30 días naturales desde la fecha de su publicación y se podrá prorrogar por resolución de acuerdo con la evolución epidemiológica de la enfermedad.

VACUNACIÓN ANTIRRÁBICA

(B.O.C.M. de 14 de noviembre de 2025)

DECRETO 89/2025, de 12 de noviembre, del Consejo de Gobierno, por el que se regula la vacunación antirrábica de perros, gatos y hurones en la Comunidad de Madrid.

Artículo 1 Objeto El objeto del presente Decreto es establecer las normas de vacunación antirrábica de perros, gatos y hurones de la Comunidad de Madrid.

Artículo 2 Vacunación antirrábica de perros, gatos y hurones 1. La vacunación antirrábica será obligatoria y con carácter anual, en todos los perros con más de tres meses de edad con domicilio en la Comunidad de Madrid, ya sea del titular o del animal de compañía.

2. La vacunación antirrábica será recomendada en gatos y hurones con carácter anual y a partir de los tres meses de edad.

No obstante lo anterior, cuando la situación sanitaria y los riesgos epidemiológicos así lo requieran, la autoridad competente, con base en lo establecido en el artículo 8 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, podrá ampliar a los gatos y hurones y a otras especies animales dicha obligación por plazo máximo de dos años, que, de persistir los motivos, podrá ser prorrogado como máximo por otro período bienal, momento a partir del cual de mantenerse la situación sanitaria que hiciera necesario prolongar la vacunación obligatoria esta deberá ser establecida mediante modificación del presente Decreto.

3. Asimismo, será obligatoria la vacunación de perros, gatos y hurones cuando vayan a ser objeto de desplazamiento a otros Estados miembros de la Unión Europea, o a países terceros.

Artículo 3 Condiciones generales de vacunación 1. La vacunación antirrábica será realizada exclusivamente por veterinarios oficiales o por veterinarios colaboradores.

2. No se podrá vacunar ningún perro, gato o hurón que no esté previamente identificado mediante los sistemas de identificación autorizados y homologados por la autoridad competente de acuerdo con lo establecido en la Ley 7/2023, de 28 de marzo, de protección de los derechos y el bienestar de los animales.

3. En cualquier caso, solo se podrán utilizar vacunas inactivadas autorizadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

4. Con carácter previo a la vacunación, el veterinario realizará un examen de salud, para determinar si el animal reúne las condiciones idóneas para someterse a este tratamiento preventivo, dejando constancia del resultado en la cartilla sanitaria o pasaporte del animal.

5. La vacunación antirrábica se certificará en la cartilla sanitaria o pasaporte regulado en el Reglamento de Ejecución (UE) 577/2013 de la Comisión, de 28 de junio de 2013, relativo a los modelos de documentos de identificación para los desplazamientos sin ánimo comercial de perros, gatos y hurones, la elaboración de listas de terceros países y territorios y los requisitos lingüísticos, de formato y de configuración de las declaraciones por las que se certifique el cumplimiento de determinadas condiciones establecidas en el Reglamento (UE) 576/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo, que estará sellado con sello oficial de la Comunidad de Madrid, correspondiente al año en curso, y recogerá datos de la vacuna, fecha y firma del veterinario que realizó la aplicación.

6. Toda la información que se genere tras la vacunación antirrábica y el reconocimiento veterinario previo a la misma será remitida, por el veterinario que realice la vacunación, al Registro de Identificación de Animales de Compañía (RIAC), en los diez primeros días del mes siguiente.

Artículo 4 Exención de la vacunación antirrábica 1. Los perros mayores de tres meses en los que la aplicación de la vacuna antirrábica pueda comprometer seriamente su estado de salud, bien por haber sufrido una reacción anafiláctica a la misma o bien por padecer una enfermedad que contraindique su aplicación, quedarán exentos de ser vacunados frente a la rabia por el tiempo que determine el veterinario oficial o colaborador.

2. En caso de reacción anafiláctica, el veterinario oficial o colaborador que aplicó la vacuna deberá notificar la reacción adversa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

3. La exención de la vacunación antirrábica quedará acreditada mediante un certificado sanitario expedido por el veterinario oficial o colaborador, y se reflejará en la correspondiente cartilla sanitaria o pasaporte. Asimismo, la citada exención será comunicada al Registro de Identificación de Animales de Compañía (RIAC), indicando la identificación del animal, tiempo de exención y causas.

Artículo 5 Obligaciones de los veterinarios El veterinario oficial o colaborador comunicará a la dirección general competente en materia de Sanidad y Protección Animal, todos los casos de enfermedades de declaración obligatoria, según se establece en la Ley 8/2003, de 24 de abril.

Asimismo, llevará un archivo físico o electrónico de las fichas clínicas de los animales que hayan sido vacunados, que estará a disposición de la dirección general competente en materia de Sanidad y Protección Animal.

Artículo 6 Infracciones y sanciones El incumplimiento de lo establecido en este Decreto estará sujeto a lo previsto en el régimen de infracciones y sanciones establecido en la Ley 8/2003, de 24 de abril.

DISPOSICIÓN FINAL PRIMERA Habilitación normativa Se habilita al titular de la consejería competente en materia de Sanidad y Protección Animal para dictar cuantas disposiciones sean necesarias para el desarrollo de lo dispuesto en este Decreto.

DISPOSICIÓN FINAL SEGUNDA Entrada en vigor El presente Decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

INFLUENZA AVIAR

(B.O.C.M. de 14 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 12 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se establecen medidas sanitarias para prevenir la difusión de la influenza aviar en la Comunidad de Madrid.

1. Adoptar las medidas sanitarias de salvaguarda siguientes en los municipios del anexo I de esta Resolución, en base al artículo 8 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, que faculta a los órganos competentes de las comunidades autónomas para la adopción de medidas sanitarias de salvaguarda para prevenir la introducción de enfermedades de los animales de declaración obligatoria, en especial de aquellas de alta difusión, por lo que:

- Queda prohibida la utilización de pájaros de los órdenes Anseriformes y Charadriiformes como reclamo de caza.
- Queda prohibida la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral.
- Queda prohibida la cría de aves de corral al aire libre. No obstante, cuando esto no sea posible, la Dirección general de Agricultura, Ganadería y Alimentación podrá autorizar, previa solicitud, el mantenimiento de aves de corral al aire libre mediante la colocación de telas pajareras o cualquier otro dispositivo que impida la entrada de aves silvestres, y siempre que se alimenten y abreen las aves en el interior de las instalaciones o en un refugio que impida la llegada de aves silvestres y evite su contacto con los alimentos o el agua destinados a las aves de corral.
- Queda prohibido el suministro de agua a las aves de corral procedente de depósitos de agua donde puedan acceder aves silvestres, salvo en el caso de agua tratada de modo que garantice la inactivación del virus de la influenza aviar.
- Los depósitos de agua situados en el exterior exigido por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral, quedarán suficientemente protegidos contra las aves acuáticas silvestres.
- Se extremarán las medidas de bioseguridad en las explotaciones de cría de aves de corral de cualquier tipo, minimizando las visitas a las instalaciones y aplicando protocolos de limpieza y desinfección a vehículos y personas.

2. En todo el territorio de la Comunidad de Madrid, queda prohibida la presencia de aves de corral u otro tipo de aves cautivas en los centros de concentración de animales definidos en el artículo 3.7 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal incluyendo los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales y cualquier concentración de aves de corral u otro tipo de aves cautivas, incluso al aire libre. No tienen la consideración de aves cautivas las aves mantenidas en un establecimiento autorizado para su venta a particulares como ave de compañía, ni aquellas aves de corral mantenidas en un establecimiento comercial para su posterior venta al por menor a particulares.

3. Las medidas contenidas en esta Resolución serán vigentes desde la fecha de publicación hasta el 11 de diciembre de 2025.

ANEXO I

- | | | | |
|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - Alcalá de Henares. | - Anchuelo. | - Arganda del Rey. | - Campo Real. |
| - Chinchón. | - Ciempozuelos. | - Colmenar de Oreja. | - Corpa. |
| - Fuentidueña de Tajo. | - Getafe. | - Loeches. | - Madrid zona sur. |
| - Mejorada del Campo. | - Morata de Tajuña. | - Pinto. | - Pozuelo del Rey. |
| - Rivas-Vaciamadrid. | - San Fernando de Henares. | - San Martín de la Vega. | - Titulcia. |
| - Torrejón de Ardoz. | - Torres de la Alameda. | - Valdemoro. | - Valverde de Alcalá. |
| - Velilla de San Antonio. | - Villacanejos. | - Villalbilla. | - Villamanrique de Tajo. |
| - Villarejo de Salvanés. | | | |

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(B.O.C.M. de 14 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 12 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Ganadería, Agricultura e Industrias Agroalimentarias, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa.

Primero. Suspender todas las ferias, concursos, certámenes, subastas, mercados y concentraciones de ganado bovino en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma de Galicia.

Segundo. Todos los animales bovinos que se trasladen con destino a vida y procedan de explotaciones localizadas fuera del territorio de la Comunidad Autónoma de Galicia, independientemente de su origen, deberán ser sometidos a una vigilancia veterinaria oficial de una duración mínima de 21 días naturales desde la fecha de su incorporación a la explotación de destino en Galicia.

Tercero. Las explotaciones ganaderas de cualquier tipo y clasificación zootécnica que incorporen los animales referidos en el apartado segundo quedarán inmovilizadas cautelarmente durante el período referido en el mencionado apartado. Esta inmovilización afectará a la totalidad de los bovinos presentes en la explotación en la fecha de entrada de los animales objeto del movimiento de entrada, autorizándose únicamente traslados con destino a matadero en vehículos desinsectados.

Cuarto. Se establece la obligación de someter a desinsectación a todos los bovinos presentes en la explotación a la que se incorporen los animales referidos en el apartado segundo, desde la fecha de entrada en la explotación y durante todo el período de cuarentena establecido en ese apartado.

Quinto. En los movimientos nacionales de entrada de bovinos a Galicia procedentes de otras comunidades autónomas, tanto con destino a vida como a sacrificio, adicionalmente a las tareas de limpieza y desinfección obligatoria establecidas en el Real decreto 638/2019, de 8 de noviembre, por el que se establecen las condiciones básicas que deben cumplir los centros de limpieza y desinfección de los vehículos dedicados al transporte por carretera de animales vivos, productos para la alimentación de animales de producción y subproductos de origen animal no destinados al consumo humano, y se crea el Registro nacional de centros de limpieza y desinfección, se establece la obligación de realizar la desinsectación previa de todos los vehículos de transporte. Para justificar esta desinsectación, las personas transportistas aportarán un certificado emitido por un centro autorizado, o bien una declaración responsable firmada en la que figuren los datos de la persona responsable de la desinsectación, la fecha de la misma y el producto utilizado.

Sexto. Los servicios veterinarios oficiales de la Consellería del Medio Rural realizarán todas las actuaciones necesarias de inmovilización de las explotaciones, vigilancia sanitaria de estas y comprobación de la correcta desinsectación en ellas, así como las de control de las condiciones de limpieza, desinfección y desinsectación de los vehículos de transporte de ganado que realicen movimientos de entrada de bovinos a la Comunidad Autónoma de Galicia.

Séptimo. El movimiento de animales bovinos desde las zonas restringidas por la dermatosis nodular contagiosa, así como desde las zonas autorizadas para la vacunación contra dicha enfermedad, estará sujeto a las condiciones establecidas en el Reglamento delegado (UE) 2020/687 de la Comisión, de 17 de diciembre de 2019, por el que se completa el Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, en lo referente a las normas relativas a la prevención y el control de determinadas enfermedades de la lista, y el Reglamento delegado (UE) 2023/361 de la Comisión, de 28 de noviembre de 2022, por el que se completa el Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, en lo referente a las normas de uso de ciertos medicamentos veterinarios a efectos de prevención y control de determinadas enfermedades de la lista.

Octavo. La Resolución de 24 de octubre de 2025, de la Dirección General de Ganadería, Agricultura e Industrias Agroalimentarias, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa, publicada en el Diario Oficial de Galicia núm. 207, de 27 de octubre de 2025, mantiene su vigencia hasta el día 16 de noviembre de 2025 incluido.

Noveno. Esta resolución producirá efectos desde el día 17 de noviembre de 2025 hasta el 30 de noviembre de 2025, ambos incluidos, y se podrá prorrogar mediante resolución, de acuerdo con la evolución epidemiológica de la enfermedad.

Décimo. Esta resolución no pone fin a la vía administrativa y contra ella cabe interponer recurso de alzada ante la conselleira del Medio Rural, en el plazo de un mes contado desde el día siguiente al de su publicación en el DOG, de conformidad con lo que establecen los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, de régimen jurídico de las administraciones públicas y del procedimiento administrativo común.

III. UNION EUROPEA



FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS (III)

(D.O.U.E. de 27 de octubre de 2025)

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2025/2091 DE LA COMISIÓN de 17 de octubre de 2025 por el que se establecen buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo

SECCIÓN VIII SEGUIMIENTO AMBIENTAL Y DE LOS PROCESOS

VIII.1. Requisitos generales

VIII.1.1. Cada centro contará con un programa de seguimiento ambiental y de los procesos para supervisar los controles diseñados para minimizar el riesgo de contaminación microbiana y por partículas. El programa, que formará parte de la estrategia global de control de la contaminación, constará, por lo general, de los siguientes elementos:

- seguimiento ambiental: partículas totales;
- seguimiento ambiental y del personal: partículas viables;
- temperatura, humedad relativa y otras características específicas;
- simulación de procesos asépticos (solo para productos fabricados asépticamente).

VIII.1.2. La fiabilidad de cada uno de los elementos del sistema de seguimiento, cuando se valoran de forma aislada, es limitada. Por lo tanto, el resultado de cada uno de los elementos antes descritos no puede considerarse, por sí solo, como un indicador de asepsia. Sin embargo, los resultados de todos los elementos del programa ayudan a confirmar la fiabilidad del diseño, la validación y el funcionamiento del sistema supervisado.

VIII.1.3. La información del programa se utilizará para la certificación o liberación de lotes rutinaria y para la evaluación periódica durante la revisión o investigación del proceso. Aunque esto se aplica tanto a la esterilización terminal como a los procesos asépticos, se reconoce que la criticidad del impacto puede variar en función del tipo de producto y de proceso.

VIII.2. Seguimiento ambiental y de los procesos

VIII.2.1. El programa de seguimiento ambiental tiene dos objetivos:

- garantizar que las salas limpias y los equipos de aire limpio sigan proporcionando un ambiente con un nivel adecuado de limpieza del aire, de conformidad con los requisitos reglamentarios y de diseño;
- detectar de manera eficaz las desviaciones de los límites ambientales, lo que, a su vez, dará lugar a una investigación y una evaluación de los riesgos para la calidad del producto.

Se llevarán a cabo evaluaciones de riesgos con el fin de establecer un programa global de seguimiento ambiental, incluidas las localizaciones de toma de muestras, la frecuencia del control, los métodos de control y las condiciones de incubación (por ejemplo, tiempo, temperatura y condiciones aerobias o anaerobias). En particular, la evaluación de riesgos incluirá la determinación de las ubicaciones de control críticas, las ubicaciones en las que la presencia de microorganismos durante el procesamiento pueda tener un impacto sobre la calidad del producto (por ejemplo, el grado A, las zonas de preparación aséptica y las zonas de grado B que interactúan directamente con la zona de grado A).

Las evaluaciones de riesgos se llevarán a cabo sobre la base de las características específicas de los insumos del proceso y el producto final, la instalación, los equipos, la criticidad de los procesos y etapas específicos, las operaciones implicadas, los datos de seguimiento rutinario, los datos de seguimiento obtenidos durante la cualificación y el conocimiento de la microbiota típica aislada del ambiente. Por lo tanto, para establecer el programa de seguimiento ambiental, es necesario un conocimiento detallado de estos aspectos. También se tendrá en cuenta otra información pertinente, como los estudios de visualización del aire.

Las evaluaciones de riesgos se revisarán periódicamente para confirmar la eficacia del programa de seguimiento ambiental de la instalación.

VIII.2.2. Se llevará a cabo un seguimiento rutinario, durante el funcionamiento, de las salas limpias, de los equipos de aire limpio y del personal durante todas las fases críticas del procesamiento, incluido el montaje de los equipos.

VIII.2.3. Se controlarán otras características, como la temperatura y la humedad relativa, dentro de intervalos que se ajusten a los requisitos del producto, del procesamiento o del personal y que apoyen el mantenimiento de los niveles de limpieza definidos (por ejemplo, grado A o B).

VIII.2.4. El seguimiento del grado A demostrará el mantenimiento de las condiciones del procesamiento aséptico durante las operaciones críticas. El seguimiento se llevará a cabo en las ubicaciones que presenten el mayor riesgo de contaminación de las superficies de los equipos estériles, los recipientes, los cierres y el producto. La selección de las ubicaciones de seguimiento y la orientación y posición de los dispositivos de muestreo serán adecuados para obtener datos fiables de las zonas críticas.

VIII.2.5. Los métodos de muestreo no supondrán un riesgo de contaminación para las operaciones de fabricación.

VIII.2.6. Se establecerán niveles de alerta y límites de actividad adecuados para los resultados del seguimiento de partículas viables y totales. Los límites de actividad máximos para las partículas totales se describen en el cuadro 5 y para las partículas viables, en el cuadro 6. No obstante, pueden ser necesarios límites de actividad más estrictos en función de las tendencias de los datos, la naturaleza del proceso o según lo determinado en la estrategia de control de la contaminación. Los niveles de alerta de partículas viables y totales se establecerán sobre la base de los resultados de los ensayos de cualificación de las salas limpias y se revisarán periódicamente sobre la base de los datos de las tendencias en curso.

VIII.2.7. Los niveles de alerta para el grado A (solo partículas totales) los grados B, C y D se establecerán de forma que se detecten y aborden tendencias adversas (por ejemplo, un número de sucesos o hechos individuales que indiquen un deterioro del control ambiental).

VIII.2.8. Los procedimientos de seguimiento definirán el enfoque a seguir en relación con las tendencias. Las tendencias deberán incluir, entre otras cosas:

- el aumento del número de desviaciones de los límites de actividad o de los niveles de alerta;
- las desviaciones consecutivas de los niveles de alerta;
- las desviaciones regulares, pero aisladas, de los límites de actividad que pueden tener una causa común (por ejemplo, desviaciones individuales que siempre ocurren tras un mantenimiento preventivo planificado);
- los cambios en el tipo y la cantidad de microbiota y el predominio de organismos específicos. Se prestará especial atención a los organismos recuperados que puedan indicar una pérdida de control, un deterioro de la limpieza o la presencia de organismos que puedan ser difíciles de controlar, como los microorganismos y mohos formadores de esporas.

VIII.2.9. El seguimiento de las salas limpias de grado C y D, en funcionamiento, se llevará a cabo sobre la base de los datos recopilados durante la cualificación y de los datos de rutina para permitir un análisis de tendencias eficaz. Los requisitos de los niveles de alerta y de los límites de actividad dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas. Los límites de actividad podrán ser más estrictos que los que figuran en los cuadros 5 y 6.

VIII.2.10. Si se superan los límites de actividad, se requerirá una investigación de las causas subyacentes, una evaluación del posible impacto sobre el producto (incluidos los lotes producidos entre el seguimiento y la presentación de informes) y la aplicación de medidas correctoras y preventivas (según proceda).

Si se superan los niveles de alerta, será obligatorio realizar una evaluación y un seguimiento, que tengan en consideración una investigación o medidas correctoras para evitar un mayor deterioro del ambiente.

Lo anterior se reflejará en los procedimientos operativos.

VIII.3. Seguimiento ambiental: partículas totales

VIII.3.1. Se establecerá un programa de seguimiento de las partículas totales, a fin de obtener los datos necesarios para evaluar los posibles riesgos de contaminación y garantizar el mantenimiento del ambiente para las operaciones estériles o asépticas en un estado cualificado.

VIII.3.2. Los límites para el seguimiento ambiental de la concentración de partículas en suspensión en el aire para cada zona clasificada figuran en el cuadro 5.

Cuadro 5

Concentración máxima permitida de partículas totales para el seguimiento

<i>Grado</i>	<i>Límites máximos de partículas totales a 0,5 μm^3</i>		<i>Límites máximos de partículas totales a 5 μm^3</i>	
	<i>en reposo</i>	<i>en funcionamiento</i>	<i>en reposo</i>	<i>en funcionamiento</i>
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	no predefinido (40)	29 300	no predefinido (40)

Nota 1: Los límites de partículas indicados en el cuadro para el estado "en reposo" se alcanzarán tras un breve período de "limpieza" definido durante la cualificación (valor orientativo inferior a veinte minutos) en ausencia de personal, tras la finalización de las operaciones.

Nota 2: La indicación ocasional de recuentos de macropartículas, especialmente a 5 μm , dentro del grado A, podrá considerarse como recuentos falsos debido al ruido electrónico, la luz parásita, la pérdida de coincidencia, etc. Sin embargo, un recuento consecutivo o regular de niveles bajos puede ser indicativo de un posible incidente de contaminación y, por tanto, deberá investigarse. Estos incidentes pueden ser indicativos de un fallo temprano del sistema de filtración del suministro de aire de la sala o de un fallo del equipo, o también pueden ser una señal de malas prácticas durante la instalación de la máquina y el funcionamiento rutinario.

VIII.3.3. En el caso del grado A, el seguimiento de las partículas se llevará a cabo durante todo el procesamiento crítico, incluido el montaje de los equipos.

VIII.3.4. La zona de grado A se controlará de forma continua (para partículas $\geq 0,5$ y ≥ 5 μm) y con un caudal de muestreo adecuado [al menos 28 litros (1 pie³) por minuto], de modo que se detecten todas las intervenciones, los acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del sistema. El sistema correlacionará frecuentemente cada resultado de una muestra individual con los niveles de alerta y los límites de actividad, con una frecuencia tal que pueda detectarse cualquier posible desviación y responderse de manera oportuna. Las alarmas se activarán si se superan los niveles de alerta. Los procedimientos definirán las medidas que deben adoptarse en respuesta a las alarmas, incluida la consideración de un seguimiento microbiano adicional.

VIII.3.5. Se recomienda utilizar un sistema similar para la zona de grado B, aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. La zona de grado B se controlará con una frecuencia y un tamaño de muestra adecuados para garantizar que el programa detecte cualquier aumento de los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema. Si se superan los niveles de alerta, se activarán las alarmas.

VIII.3.6. La selección del sistema de seguimiento tendrá en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales utilizados en la operación de fabricación (por ejemplo, los que impliquen organismos vivos, productos en polvo o radiofármacos) y que puedan dar lugar a peligros biológicos, químicos o de radiación.

VIII.3.7. En caso de que haya contaminantes presentes debido a los procesos implicados y estos puedan dañar el contador de partículas o presentar un peligro (por ejemplo, organismos vivos, productos en polvo y riesgos de radiación), la frecuencia y la estrategia empleadas serán adecuadas para garantizar la clasificación ambiental, tanto antes como después de la exposición al riesgo. Se considerará la posibilidad de aumentar el seguimiento de las partículas viables para garantizar un seguimiento exhaustivo del proceso, cuando proceda. Además, el seguimiento se llevará a cabo durante las operaciones simuladas a intervalos adecuados. El enfoque definido formará parte de la estrategia de control de la contaminación.

VIII.3.8. El tamaño de las muestras de seguimiento tomadas mediante sistemas automatizados dependerá, por lo general, de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los equipos de aire limpio. Deberán justificarse los volúmenes de las muestras de seguimiento.

VIII.4. Seguimiento ambiental y del personal: partículas viables

VIII.4.1. Cuando se lleven a cabo operaciones asépticas, será necesario realizar un seguimiento microbiano frecuente utilizando una combinación de métodos, como placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire, muestreo de guantes, vestimenta y superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). En concreto:

- Se realizará un seguimiento de las partículas viables en las salas limpias cuando no se estén llevando a cabo las operaciones de fabricación normales (por ejemplo, después de la desinfección, antes del inicio de la fabricación, tras la finalización del lote y después de un período

do de parada) y en las salas asociadas que no se hayan utilizado, con el fin de detectar posibles incidentes de contaminación que puedan afectar a los controles dentro de las salas limpias. En caso de incidente, podrán utilizarse otras localizaciones de toma de muestras como verificación de la eficacia de una medida correctora (por ejemplo, limpieza y desinfección).

- Se realizará un seguimiento continuo de las partículas viables en el aire en el grado A (por ejemplo, muestreo de aire o placas de sedimentación) durante todo el procesamiento crítico, incluido el montaje del equipo (configuración aséptica) y la preparación crítica. Se considerará la posibilidad de adoptar un enfoque similar para las salas limpias de grado B en función del riesgo de impacto sobre el procesamiento aséptico. El seguimiento se llevará a cabo de tal manera que se detecten todas las intervenciones, los acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del sistema y se evite cualquier riesgo causado por las intervenciones de las operaciones de seguimiento.

El método de muestreo utilizado se justificará como parte de la estrategia de control de la contaminación y se demostrará que no tiene un efecto negativo en los patrones de flujo de aire de los grados A y B. Las superficies de las salas limpias y de los equipos se controlarán al final de una operación.

VIII.4.2. El seguimiento del personal se llevará a cabo sobre la base de una evaluación de riesgos, en la que se examinarán las ubicaciones, el tipo y la frecuencia del seguimiento, en función de las actividades realizadas y la proximidad a las zonas críticas. El seguimiento microbiano del personal en las zonas de grado A y B es esencial. Cuando las operaciones sean de naturaleza manual (por ejemplo, composición o llenado asépticos), se hará mayor hincapié en el seguimiento microbiano de la vestimenta y las medidas de seguimiento aplicadas se justificarán en el marco de la estrategia de control de la contaminación.

VIII.4.3. El seguimiento incluirá el muestreo del personal a intervalos periódicos durante el proceso. El muestreo del personal se realizará de forma que no comprometa el proceso. Se prestará especial atención al seguimiento del personal después de su participación en intervenciones críticas (como mínimo, los guantes, pero también puede ser necesario controlar otras partes de la vestimenta, según corresponda para el proceso) y en cada salida de la sala limpia de grado B (guantes y vestimenta).

VIII.4.4. Cuando el control de los guantes se lleve a cabo después de intervenciones críticas, los guantes exteriores se sustituirán antes de continuar la actividad. Cuando se requiera el control de la vestimenta después de intervenciones críticas, esta se sustituirá antes de continuar la actividad en la sala limpia.

VIII.4.5. Si el personal de fabricación lleva a cabo el seguimiento de forma rutinaria, la unidad de calidad deberá realizar una supervisión periódica.

VIII.4.6. Los fabricantes podrán considerar la posibilidad de adoptar sistemas de seguimiento alternativos adecuados, como los métodos rápidos, con el fin de acelerar la detección de problemas de contaminación microbiológica y reducir los riesgos para el producto. Estos métodos de seguimiento microbiano rápidos y automatizados podrán adoptarse una vez que la validación haya demostrado su equivalencia o superioridad con respecto a los métodos establecidos.

VIII.4.7. Se establecerán procedimientos para evaluar e interpretar las medidas adecuadas (cuando sea necesario) a la luz de los resultados obtenidos del muestreo. Se dispondrá de datos que respalden la eficiencia de la recuperación de los métodos de muestreo elegidos. En el cuadro 6 se muestran los límites de actividad para la contaminación por partículas viables.

Cuadro 6
Límites de actividad máximos para la contaminación por partículas viables

Grado	Muestra de aire UFC /m ³	Placas de sedimentación (90 mm de diámetro) UFC / 4 horas (41)	Placas de contacto UFC/placa (42) (55 mm de diámetro), UFC/guante	Impresión de guantes, incluidos los cinco dedos de ambas manos
A		Sin crecimiento (43)		
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Nota 1: Los tipos de métodos de seguimiento indicados en el cuadro anterior son ejemplos y pueden utilizarse otros métodos, siempre que sean capaces de proporcionar información a lo largo de todo el proceso crítico en el que el producto pueda contaminarse (por ejemplo, el montaje de la línea aséptica, el procesamiento aséptico, el llenado y la carga del liofilizador).

Nota 2: Los límites se aplican utilizando UFC a lo largo de todo el documento. Si se utilizan tecnologías nuevas o diferentes que presenten resultados de una manera distinta a la de las UFC, el fabricante justificará científicamente los límites aplicados y, en la medida de lo posible, los correlacionará con las UFC.

VIII.4.8. Los microorganismos detectados en las zonas de grado A y B se analizarán a nivel de especie y se evaluará el posible impacto de dichos microorganismos sobre la calidad del producto (en cada lote implicado) y el estado general de control. La determinación de los microorganismos detectados en las zonas de grado C y D se contemplará, según proceda, como parte de la estrategia de control de la contaminación (por ejemplo, cuando se superen los límites de actividad o los niveles de alerta) o tras el aislamiento de organismos que puedan indicar una pérdida de control o un deterioro de la limpieza o que puedan ser difíciles de controlar, como los microorganismos y mohos formadores de esporas, y con una frecuencia suficiente para mantener un conocimiento actual de la microbiota típica de estas zonas.

VIII.5. Simulación de procesos asépticos (también conocida como "llenado de medios") (44)

VIII.5.1. La verificación periódica de la eficacia de los controles establecidos para el procesamiento aséptico incluirá una simulación de procesos asépticos en la que se utilice un medio nutritivo estéril o un sustituto en lugar del producto. La selección del medio nutritivo o del sustituto se hará en función de la capacidad del medio o del sustituto para imitar las características físicas del producto que supongan un riesgo para la esterilidad del producto durante el proceso aséptico. Cuando las etapas de procesamiento puedan afectar indirectamente a la viabilidad de cualquier contaminación microbiana introducida (por ejemplo, semisólidos, polvos, materiales sólidos, microesferas, liposomas y otras formulaciones, producidos de forma aséptica, en los que el producto se enfría, calienta o liofiliza), se desarrollarán procedimientos alternativos que representen lo más fielmente posible las operaciones. Cuando se utilicen materiales sustitutivos, como tampones, en partes de la simulación de procesos asépticos, el material sustitutivo no deberá inhibir el crecimiento de ninguna posible contaminación.

La simulación de procesos asépticos no constituye el medio principal para validar el proceso aséptico ni los aspectos del proceso aséptico. La eficacia del proceso aséptico se determinará a través del diseño y los controles del proceso, la formación y la evaluación de los datos de seguimiento.

VIII.5.2. La simulación de procesos asépticos imitará lo más fielmente posible el proceso de fabricación aséptica de rutina e incluirá todas las fases críticas de fabricación, en particular:

- a) la simulación de procesos asépticos evaluará todas las operaciones asépticas realizadas después de los ciclos de esterilización y descontaminación de los materiales utilizados en el proceso hasta el punto en el que el recipiente esté precintado;
- b) en el caso de las formulaciones no filtrables, se evaluarán todas las fases asépticas adicionales;
- c) cuando la fabricación aséptica se lleve a cabo en una atmósfera inerte, el gas inerte se sustituirá por aire en la simulación del proceso, a menos que se pretenda realizar una simulación anaerobia;
- d) los procesos que requieran la adición de polvos estériles utilizarán un material sustitutivo aceptable en recipientes idénticos a los utilizados en el proceso objeto de evaluación;
- e) se evitarán las simulaciones separadas de operaciones unitarias (por ejemplo, procesos que impliquen secado, mezcla, molienda y subdivisión de un polvo estéril). Cualquier uso de simulaciones individuales estará respaldado por una justificación documentada y garantizará que la suma total de las simulaciones individuales siga cubriendo plenamente todo el proceso;
- f) el procedimiento de simulación de procesos para los productos liofilizados representará toda la cadena de procesamiento aséptico, incluido el llenado, el transporte, la carga, una duración representativa de la permanencia en la cámara, la descarga y el precintado en condiciones especificadas, documentadas y justificadas que representen los parámetros de funcionamiento más desfavorables;
- g) la simulación del proceso de liofilización deberá imitar todos los aspectos del proceso, excepto los que puedan afectar a la viabilidad o a la recuperación de contaminantes. Por ejemplo, se evitará la ebullición o la congelación real de la solución. Entre los factores que deberán tenerse en cuenta a la hora de determinar el diseño de la simulación de procesos asépticos figuran, cuando proceda:
 - el uso de aire para romper el vacío, en lugar de nitrógeno u otros gases del proceso;
 - la reproducción del intervalo máximo entre la esterilización del liofilizador y su uso;
 - la reproducción del período máximo entre la filtración y la liofilización;
 - los aspectos cuantitativos de las situaciones más desfavorables, por ejemplo, cargar el máximo número de bandejas, reproducir la mayor duración del proceso de carga durante el cual la cámara está expuesta al ambiente.

VIII.5.3. La simulación de procesos asépticos tendrá en cuenta las manipulaciones e intervenciones asépticas que se sabe que ocurren durante la producción normal y las situaciones más desfavorables, así como lo siguiente:

- a) las intervenciones inherentes y correctoras representativas del proceso de rutina se llevarán a cabo de una manera y con una frecuencia similares a las del proceso aséptico de rutina;
- b) la inclusión y la frecuencia de las intervenciones en la simulación de procesos asépticos se basarán en los riesgos para la esterilidad del producto evaluados.

VIII.5.4. La simulación de procesos asépticos no se utilizará para justificar prácticas que planteen riesgos de contaminación innecesarios.

VIII.5.5. Los siguientes elementos son pertinentes para el desarrollo del plan de simulación de procesos asépticos:

- a) la determinación de las condiciones más desfavorables que abarquen las variables pertinentes, como el tamaño del recipiente y la velocidad de la línea, y su impacto sobre el proceso. El resultado de la evaluación deberá justificar las variables seleccionadas;
- b) la determinación de los tamaños representativos de las combinaciones de recipiente y cierre que se utilizarán para la validación. Podrá considerarse la posibilidad de utilizar un estudio de extremos o un enfoque matricial para la validación de la misma configuración de recipiente y cierre para diferentes productos cuando la equivalencia del proceso esté científicamente justificada;
- c) la determinación de los tiempos de conservación máximos permitidos para el producto y para los equipos expuestos durante el proceso aséptico;
- d) la determinación del volumen llenado por recipiente, que deberá ser suficiente para garantizar que el medio entre en contacto con todas las superficies de los equipos y de los componentes que puedan contaminar directamente el producto. El volumen utilizado también deberá dejar espacio suficiente para favorecer un posible crecimiento microbiano y garantizar que la turbidez pueda detectarse durante la inspección;
- e) la sustitución por aire de cualquier gas inerte utilizado en el proceso rutinario de fabricación aséptica, a menos que se pretenda realizar una simulación anaerobia. En este caso, se considerará apropiada la inclusión de simulaciones anaerobias ocasionales como parte de la estrategia global de validación;
- f) los medios nutritivos seleccionados deberán ser capaces de permitir el crecimiento de un grupo designado de microorganismos de referencia, según lo descrito en la farmacopea correspondiente, así como de cepas locales adecuadamente representativas (45);
- g) el método de detección de la contaminación microbiana estará científicamente justificado para garantizar que la contaminación se detecte de manera fiable;
- h) la simulación del proceso tendrá una duración suficiente para poner a prueba el proceso, a los operadores que realizan intervenciones, los cambios de turno y la idoneidad del ambiente de procesamiento;
- i) cuando el fabricante opere en turnos diferentes o prolongados, la simulación de procesos asépticos se diseñará de forma que refleje los factores específicos de los turnos que puedan suponer un riesgo para la esterilidad del producto, por ejemplo, el tiempo máximo durante el cual un operador puede estar presente en la sala limpia;
- j) la simulación de las interrupciones normales de la fabricación aséptica, en las que el proceso está parado (por ejemplo, cambios de turno, recarga de los recipientes dispensadores, introducción de equipos adicionales);
- k) la garantía de que el seguimiento ambiental se lleva a cabo conforme a lo necesario para la producción rutinaria y durante toda la simulación del proceso;
- l) cuando tenga lugar una fabricación por campañas, como en el uso de tecnologías de barrera o en la fabricación de principios activos estériles, deberá prestarse atención a diseñar y realizar la simulación del proceso de manera que se simulen los riesgos asociados tanto al inicio como al final de la campaña y a demostrar que la duración de la campaña no supone ningún riesgo;
- m) la ejecución de una "simulación de procesos asépticos de fin de producción o de campaña" podrá utilizarse como garantía adicional; sin embargo, este enfoque no puede sustituir a la simulación de procesos asépticos de rutina.

VIII.5.6. En el caso de los principios activos estériles, el tamaño del lote deberá ser lo suficientemente grande como para representar el funcionamiento habitual, simular el funcionamiento en el peor de los casos y cubrir todas las superficies que puedan entrar en contacto con el producto estéril. Además, todos los materiales simulados (sustitutos o medio de cultivo) se someterán a una evaluación microbiana. Los materiales de simulación deberán ser suficientes para garantizar la solidez de la evaluación del proceso que se simula y no deberán comprometer la recuperación de microorganismos.

VIII.5.7. La simulación de procesos asépticos se realizará como parte de la validación inicial, con al menos tres ensayos de simulación satisfactorios consecutivos que abarquen todos los turnos de trabajo en los que pueda llevarse a cabo el proceso aséptico. Además, también será obligatoria una simulación de procesos asépticos después de cualquier modificación significativa de las prácticas operativas, las instalaciones, los servicios o los equipos que pueda afectar a la garantía de esterilidad del producto (por ejemplo, modificación del sistema HVAC o de los equipos, cambios en el proceso, en el número de turnos o en la cantidad de personal, o después del cierre de una instalación importante). Por lo general, la simulación de procesos asépticos (revalidación periódica) deberá repetirse dos veces al año (aproximadamente cada seis

meses) para cada proceso aséptico, cada línea de llenado y cada turno. Cada operador deberá participar en al menos una simulación de procesos asépticos satisfactoria al año. Se estudiará la posibilidad de realizar una simulación de procesos asépticos después del último lote fabricado antes del cierre, antes de largos períodos de inactividad o antes del desmantelamiento (es decir, la retirada definitiva del proceso de fabricación) o la reubicación de una línea.

VIII.5.8. Cuando se realice una operación manual (por ejemplo, composición o llenado asépticos), cada tipo de recipiente, cierre de recipiente y tren de equipos deberá validarse inicialmente con la participación de cada operador en al menos tres simulaciones de procesos asépticos satisfactorias consecutivas y se revalidará con una simulación de procesos asépticos aproximadamente cada seis meses para cada operador. El tamaño del lote de la simulación de procesos asépticos imitará el utilizado en el proceso rutinario de fabricación aséptica.

VIII.5.9. El número de unidades procesadas (llenadas) en la simulación de procesos asépticos deberá ser suficiente para simular eficazmente todas las actividades que sean representativas del proceso de fabricación aséptica. La justificación del número de unidades que deben llenarse se abordará como parte de la estrategia de control de la contaminación. Por lo general, se llenará un mínimo de entre 5 000 y 10 000 unidades. En el caso de los lotes pequeños (por ejemplo, los de menos de 5 000 unidades), el número de recipientes para la simulación de procesos asépticos será, al menos, igual al tamaño del lote de producción.

VIII.5.10. Las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos se agitarán, rotarán o invertirán antes de la incubación para garantizar el contacto del medio con todas las superficies interiores del recipiente. Se incubarán y evaluarán todas las unidades íntegras de la simulación de procesos asépticos, incluidas las unidades con defectos que no tengan un impacto crítico sobre la integridad del recipiente (por ejemplo, aquellas con defectos cosméticos) o aquellas que hayan sido sometidas a controles no destructivos durante el proceso.

Si se descartan unidades durante la simulación del proceso y no se incuban, estas deberán ser comparables a las unidades descartadas durante un llenado de rutina, y solo podrán descartarse si los procedimientos operativos estándar aplicables a la producción especifican que las unidades deben eliminarse en las mismas circunstancias (es decir, tipo de intervención, ubicación de la línea, número específico de unidades eliminadas). En ningún caso podrán eliminarse más unidades durante una intervención de llenado de medios que durante un ciclo de producción. Entre los ejemplos están las que deben descartarse durante la producción rutinaria, después del proceso de configuración o después de un tipo específico de intervención.

VIII.5.11. Cuando el proceso de fabricación incluya materiales que entren en contacto con la superficie del producto, pero luego se descarten (por ejemplo, enjuagado de productos), el material descartado se simulará con medios nutritivos y se incubará como parte de la simulación de procesos asépticos, a menos que pueda demostrarse claramente que este proceso de eliminación de residuos no afecta a la esterilidad del producto.

VIII.5.12. Las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos se incubarán en un recipiente transparente para garantizar la detección visual del crecimiento microbiano. Cuando el recipiente del producto no sea transparente (por ejemplo, vidrio ámbar o plástico opaco), podrán sustituirse por recipientes transparentes de configuración idéntica para facilitar la detección de contaminación. Cuando no puedan sustituirse por recipientes transparentes de configuración idéntica, se desarrollará y validará un método adecuado para la detección del crecimiento microbiano. Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas se analizarán a nivel de especie, cuando sea posible, a fin de contribuir a la determinación de la fuente probable del contaminante.

VIII.5.13. Las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos se incubarán sin demoras innecesarias para lograr la mejor recuperación posible de una contaminación potencial. La selección de las condiciones y la duración de la incubación deberá estar científicamente justificada y validada para proporcionar un nivel de sensibilidad adecuado para la detección de la contaminación microbiana.

VIII.5.14. Una vez terminada la incubación, las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos serán inspeccionadas por personal debidamente formado y cualificado para la detección de contaminación microbiológica. Dicha inspección se llevará a cabo en condiciones que faciliten la detección de cualquier contaminación microbiana. Además, las muestras de las unidades llenadas se someterán a un control positivo mediante inoculación con una variedad adecuada de organismos de referencia y cepas locales adecuadamente representativas.

VIII.5.15. El objetivo es un crecimiento cero. Toda unidad contaminada se considerará una simulación de procesos asépticos fallida y deberán adoptarse las siguientes medidas:

- a) una investigación para determinar la causa o causas subyacentes más probables;
- b) la determinación y aplicación de medidas correctoras adecuadas;
- c) se llevará a cabo un número suficiente de simulaciones de procesos asépticos satisfactorias consecutivas (por lo general, un mínimo de tres) para demostrar que el proceso ha vuelto a un estado de control;
- d) se llevará a cabo una revisión oportuna de todos los registros pertinentes relacionados con la producción aséptica desde la última simulación de procesos asépticos satisfactoria. El resultado de la revisión incluirá una evaluación de riesgos de los posibles incumplimientos en los lotes fabricados desde la última simulación de procesos asépticos satisfactoria. Asimismo, todos los demás lotes no comercializados se incluirán en el ámbito de la investigación. Cualquier decisión relativa a su estado de liberación tendrá en cuenta el resultado de la investigación;
- e) todos los productos que se hayan fabricado en una línea después de un fallo en la simulación del proceso se pondrán en cuarentena hasta que se haya subsanado el fallo de manera satisfactoria;
- f) cuando la investigación de las causas subyacentes indique que el fallo estaba relacionado con la actividad de un operador, se adoptarán medidas para limitar las actividades del operador implicado, hasta que complete una nueva formación y recualificación;
- g) la producción solo se reanudará una vez que se complete la revalidación de manera satisfactoria.

VIII.5.16. Todas las ejecuciones de la simulación de procesos asépticos estarán plenamente documentadas e incluirán una conciliación de las unidades procesadas (por ejemplo, unidades llenadas, incubadas y no incubadas). En la documentación, deberá incluirse una justificación de las unidades llenadas y no incubadas. Se registrarán todas las intervenciones realizadas durante la simulación de procesos asépticos, y se incluirán las horas de inicio y finalización de cada intervención y las personas implicadas. Todos los datos del seguimiento microbiano, así como otros datos de los ensayos realizados, se incluirán en el registro de lotes de la simulación de procesos asépticos.

VIII.5.17. Una simulación de procesos asépticos solo se interrumpirá en circunstancias en las que los procedimientos escritos exijan que los lotes comerciales se gestionen de la misma manera. En tales casos, se realizará y documentará una investigación.

VIII.5.18. La validación del proceso aséptico se repetirá cuando el proceso aséptico concreto no haya estado en funcionamiento durante un período prolongado o cuando se produzca un cambio en el proceso, en los equipos, en los procedimientos o en el entorno que pueda afectar al proceso aséptico, o cuando se añadan nuevos recipientes de producto o combinaciones de recipiente y cierre.

SECCIÓN IX CONTROL DE CALIDAD

IX.1. Deberá haber personal disponible que cuente con la formación y experiencia adecuadas en microbiología y garantía de esterilidad, así como con conocimientos de los procesos para respaldar el diseño de las actividades de fabricación, el régimen de seguimiento ambiental y cualquier investigación en la que se evalúe el impacto de los incidentes relacionados con la microbiología sobre la seguridad del producto estéril.

IX.2. Las especificaciones de las materias primas, los componentes y los productos incluirán los requisitos relativos a los límites microbianos, de partículas y de endotoxinas o pirógenos, cuando se considere necesario, teniendo en cuenta los datos de seguimiento y la estrategia global de control de la contaminación.

IX.3. El ensayo de carga biológica se realizará en cada lote, tanto para el producto de llenado aséptico como para los productos esterilizados terminalmente, y los resultados se tendrán en cuenta como parte de la revisión final del lote. Los límites de carga biológica inmediatamente antes del filtro de grado esterilizante final o del proceso de esterilización terminal se fijarán teniendo en cuenta la eficiencia del método que vaya a utilizarse. Las muestras se tomarán de forma que sean representativas del escenario más desfavorable (por ejemplo, al final del tiempo de conservación). Cuando se establezcan parámetros de sobreesterilización (46) para los productos esterilizados terminalmente, la carga biológica se controlará a intervalos programados adecuados.

IX.4. En el caso de los productos autorizados para su liberación paramétrica, se desarrollará un programa de control de la carga biológica del producto llenado, antes de iniciar el ciclo de esterilización, y se realizará un ensayo de carga biológica para cada lote. Las localizaciones de toma de muestras de las unidades llenadas antes de la esterilización se basarán en el escenario más desfavorable y serán representativas del lote. Se analizarán todos los organismos encontrados durante los ensayos de carga biológica y se determinará su impacto sobre la eficacia del proceso de esterilización. Cuando proceda, también se controlará el nivel de endotoxinas o pirógenos.

IX.5. El ensayo de esterilidad aplicado al producto acabado se validará para el producto de que se trate. Este ensayo es el último de una serie de medidas de control críticas mediante las cuales se garantiza la esterilidad y no podrá utilizarse para garantizar la esterilidad de un producto que no cumpla los parámetros de diseño, procedimiento o validación pertinentes.

IX.6. El ensayo de esterilidad se realizará en condiciones asepticas. Además, las muestras tomadas para los ensayos de esterilidad deberán ser representativas de todo el lote, pero incluirán, en particular, muestras tomadas de las partes del lote que se considere que presentan el mayor riesgo de contaminación, por ejemplo:

- en el caso de los productos que se hayan llenado asepticamente, las muestras incluirán recipientes llenados al principio y al final del lote. Se considerará la posibilidad de tomar muestras adicionales en función del riesgo (por ejemplo, después de intervenciones críticas);

- en el caso de los productos que hayan sido esterilizados mediante el empleo de calor en sus recipientes finales, las muestras tomadas deberán ser representativas de las ubicaciones más desfavorables (por ejemplo, la parte potencialmente más fría o la que se calienta con mayor lentitud de cada carga);

- en el caso de los productos que hayan sido liofilizados, se tomarán muestras de diferentes cargas de liofilización.

Nota: Cuando el proceso de fabricación dé lugar a sublotes (por ejemplo, productos esterilizados terminalmente), se tomarán muestras de cada sublot y se realizará un ensayo de esterilidad de cada uno de ellos. Cuando proceda, se estudiará la posibilidad de realizar ensayos separados también en el caso de otros controles de los productos acabados.

IX.7. Cuando no sea posible obtener el resultado del ensayo de esterilidad antes de la liberación debido a que la vida útil del producto es demasiado corta, se justificarán científicamente y se documentarán los controles adicionales y el seguimiento del proceso o los métodos de ensayo alternativos aplicados para mitigar los riesgos detectados.

IX.8. Cualquier proceso (por ejemplo, peróxido de hidrógeno vaporizado, ultravioleta) utilizado para descontaminar las superficies externas de las muestras de esterilidad antes del ensayo no afectará negativamente a la sensibilidad del método de ensayo ni a la fiabilidad de la muestra.

IX.9. Los medios utilizados para el ensayo de los productos se someterán a ensayos de control de calidad, con arreglo a la farmacopea, antes de su uso. Los medios utilizados para el seguimiento ambiental y la simulación de procesos asepticos se someterán a ensayos de estimulación del crecimiento antes de su uso, utilizando un grupo designado y científicamente justificado de microorganismos de referencia, con la inclusión de cepas locales adecuadamente representativas. Por lo general, el usuario final deberá realizar los ensayos de control de calidad de los medios. Cualquier dependencia respecto de ensayos externalizados o efectuados por los proveedores de medios deberá justificarse, y se tendrán debidamente en cuenta las condiciones de transporte y envío.

IX.10. Los datos de seguimiento ambiental y de tendencias generados en relación con las zonas clasificadas se revisarán como parte de la certificación o liberación del lote de producto. Se dispondrá de un procedimiento escrito en el que se describan las medidas que deberán adoptarse cuando los datos del seguimiento ambiental estén fuera de tendencia o superen los límites establecidos. En el caso de los productos con una vida útil corta, cuando no se disponga de los datos ambientales correspondientes al momento de su fabricación, será necesario revisar los datos disponibles más recientes. Además, podrá considerarse la posibilidad de utilizar métodos rápidos o alternativos.

IX.11. Cuando se utilicen métodos microbianos rápidos y automatizados en la fabricación, estos métodos se validarán para los productos o procesos de que se trate.

(1) A efectos del presente anexo, se entenderá por "sistemas de barrera de acceso restringido" un sistema que proporciona un entorno cerrado, pero no completamente sellado, que cumple determinadas condiciones de calidad del aire, y que utiliza un recinto rígido y guantes integrados para separar su interior del entorno limpio circundante. Las superficies interiores del RABS se desinfectan y descontaminan con un agente esporicida. Los operadores utilizan guantes, trajes parciales, sistemas o puertos de transferencia rápida y otros puertos de transferencia integrados para realizar manipulaciones o transportar materiales al interior del RABS. En función del diseño, las puertas rara vez se abren, y solo en condiciones estrictamente predefinidas.

(2) A efectos del presente anexo, se entenderá por "zona crítica" un espacio dentro de la zona de preparación aseptica en el que el producto y las superficies críticas están expuestos al ambiente.

(3) A efectos del presente anexo, se entenderá por "aire virgen" el aire filtrado que no se haya interrumpido antes de ponerse en contacto con el producto expuesto y las superficies en contacto con el producto.

(4) A efectos del presente anexo, se entenderá por "flujo de aire unidireccional" un flujo de aire que se mueve en una sola dirección, de manera firme y uniforme y a una velocidad suficiente, para barrer de forma reproducible las partículas de la zona crítica de procesamiento o ensayo.

(5) A efectos del presente anexo, se entenderá por "esclusa para el personal" una zona de limpieza creciente utilizada para la entrada del personal (por ejemplo, de la zona de grado D a la de grado C o de la zona de grado C a la de grado B).

(6) A efectos del presente anexo, se entenderá por "esclusa para materiales" una zona utilizada para la transferencia de materiales y equipos.

(7) A efectos del presente anexo, se entenderá por "flujo de aire turbulento" el aire que no es unidireccional. El aire turbulento en las salas limpias deberá purgar dichas salas mediante una distribución de flujo mixto y garantizar el mantenimiento de una calidad de aire aceptable.

(8) A efectos del presente anexo, se entenderá por "unidad de flujo de aire unidireccional" una cámara provista de un flujo de aire unidireccional filtrado. El concepto es intercambiable con "unidad de flujo de aire laminar".

(9) Cabe señalar que la cualificación de las salas limpias es un proceso distinto de la vigilancia ambiental.

(10) Podrá considerarse la clasificación con partículas de $5\text{ }\mu\text{m}$, cuando proceda, de conformidad con la estrategia de control de la contaminación o las tendencias históricas.

(11) En el caso del grado D, los límites para el estado "en funcionamiento" no están predefinidos. El fabricante establecerá los límites pertinentes para el estado "en funcionamiento" sobre la base de una evaluación de riesgos y datos rutinarios, cuando proceda.

(12) A efectos del presente anexo, se entenderá por "unidad formadora de colonias" o "UFC" una única colonia detectable que se origina a partir de uno o varios microorganismos. Las unidades formadoras de colonias se expresan generalmente en UFC por ml para muestras líquidas, UFC por m^3 para muestras de aire y UFC por muestra para muestras obtenidas en un medio sólido, como placas de sedimentación o de contacto.

(13) Las placas de sedimentación estarán expuestas durante las operaciones y se cambiarán, según sea necesario, después de un máximo de cuatro horas. El tiempo de exposición se basará en estudios de recuperación y no permitirá la desecación de los medios utilizados.

(14) A efectos del presente anexo, se entenderá por "cabezal de muestreo isocinético" un cabezal de muestreo diseñado para perturbar el aire lo menos posible, de forma que entren en la tobera las mismas partículas que habrían pasado por la zona si la tobera no hubiera existido (es decir, la condición de muestreo en la que la velocidad media del aire que entra en la sonda de muestreo es casi la misma [$\pm 20\%$] que la velocidad media del flujo de aire en ese lugar).

(15) A efectos del presente anexo, se entenderá por "sistema hídrico" un sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua, generalmente conforme a un grado de la farmacopea concreto (por ejemplo, agua purificada y agua para inyección).

(16) A efectos del presente anexo, se entenderá por "tramo muerto" la longitud de tubería no circulante (en la que el fluido puede permanecer estático) superior al triple del diámetro interno de la tubería.

(17) A efectos del presente anexo, se entenderá por "filtro de grado esterilizante" un filtro que, cuando está debidamente validado, es capaz de eliminar un problema microbiano definido de un fluido o gas y producir un efluente estéril. Por lo general, estos filtros tienen un tamaño de poro igual o inferior a $0,22\text{ }\mu\text{m}$.

(18) A efectos del presente anexo, se entenderá por "esterilización terminal" la aplicación de un agente o condiciones de esterilización letales a un producto en su recipiente final para alcanzar un nivel predeterminado de garantía de esterilidad de 10^{-6} (es decir, la probabilidad teórica de que exista un único microorganismo viable en una unidad esterilizada es igual o inferior a 1×10^{-6}) o inferior.

(19) A efectos del presente anexo, se entenderá por "intervención crítica" una intervención en la zona crítica.

(20) A efectos del presente anexo, se entenderá por "dispositivo de conexión intrínsecamente estéril" un dispositivo que reduce el riesgo de contaminación durante el proceso de conexión; puede ser de sellado mecánico o por fusión.

(21) A efectos del presente anexo, se entenderá por "intervenciones inherentes" las intervenciones que forman parte integrante del proceso aséptico y que son necesarias para la configuración, el funcionamiento rutinario o el seguimiento (por ejemplo, montaje aséptico, reposición de recipientes y muestreo ambiental) y que están previstas en los procedimientos operativos estándar o en las instrucciones de trabajo pertinentes.

(22) A efectos del presente anexo, se entenderá por "superficie crítica" una superficie que puede entrar en contacto directo con un producto, sus recipientes o sus cierres, o afectar directamente de otro modo a la esterilidad o a la ausencia de contaminación de estos.

(23) A efectos del presente anexo, se entenderá por "suministro de aire de grado A" el aire que ha pasado a través de un filtro cualificado como capaz de producir aire de calidad con concentración de partículas totales de grado A, pero para el que no es obligatorio realizar un seguimiento continuo de las partículas totales ni cumplir los límites de seguimiento viable de grado A.

(24) A efectos del presente anexo, se entenderá por "tratamiento térmico terminal posterior al procesamiento aséptico" un proceso terminal por calor húmedo, empleado tras el procesamiento aséptico, que ha demostrado ofrecer un nivel de garantía de esterilidad 10^{-6} , pero que no cumple los requisitos de la esterilización por vapor (por ejemplo, $F_0 \geq 8$ min). Esto también puede ser beneficioso para la destrucción de virus que no pueden eliminarse mediante filtración.

(25) A efectos del presente anexo, se entenderá por "indicadores biológicos" una población de microorganismos inoculados en un medio adecuado (por ejemplo, solución, recipiente o cierre) y colocados dentro de un esterilizador o en ubicaciones de una carga o de una sala para determinar la eficacia del ciclo de esterilización o desinfección de un proceso físico o químico. El microorganismo problema se seleccionará y validará en función de su resistencia al proceso en cuestión. El valor D del lote entrante, el recuento microbiológico y la pureza definen la calidad del indicador biológico.

(26) A efectos del presente anexo, se entenderá por "valor D" el valor de un parámetro de esterilización (duración o dosis absorbida) necesario para reducir el número de organismos viables al 10% del número original.

(27) A efectos del presente anexo, se entenderá por "valor Z" la diferencia de temperatura que da lugar a un cambio de diez veces en el valor D de los indicadores biológicos.

(28) A efectos del presente anexo, se entenderá por "sistema o puerto de transferencia rápida" un sistema utilizado para la transferencia de artículos a RABS o aisladores que minimice el riesgo para la zona crítica. Un ejemplo sería un recipiente de transferencia rápida con un puerto alfa o beta.

(29) A efectos del presente anexo, se entenderá por "tiempo de equilibrio" el tiempo que transcurre entre el momento en que se alcanza la temperatura de esterilización en el punto de medición de referencia y el momento en que se alcanza la temperatura de esterilización en todos los puntos dentro de la carga.

(30) A efectos del presente anexo, se entenderá por "valor F_0 " la letalidad expresada en términos de tiempo equivalente en minutos a la temperatura de referencia proporcionada por el proceso a la carga de esterilización, con referencia a microorganismos que posean el valor Z teórico pertinente.

(31) A efectos del presente anexo, se entenderá por "valor F_h " la letalidad expresada en términos de tiempo equivalente en minutos a la temperatura de referencia proporcionada por el proceso a la carga de esterilización, con referencia a microorganismos que posean el valor Z teórico pertinente.

(32) A efectos del presente anexo, se entenderá por "ensayo de retención bacteriana" un ensayo realizado para validar que un filtro puede eliminar bacterias de un gas o de un líquido. El ensayo suele realizarse utilizando un organismo estándar, como *Brevundimonas diminuta* a una concentración mínima de 107 unidades formadoras de colonias / cm^2 .

(33) A efectos del presente anexo, se entenderá por "conformado, llenado y precintado" un proceso de llenado automatizado, que suele utilizarse para productos esterilizados terminalmente y que construye el recipiente primario a partir de un rollo plano continuo de película de envasado, al tiempo que llena el recipiente conformado con el producto y precinta los recipientes llenos en un proceso continuo. Los procesos de conformado, llenado y precintado pueden utilizar un sistema de banda única (en el que un único rollo plano de película se envuelve alrededor de sí mismo para formar una cavidad) o un sistema de doble banda (en el que dos rollos planos de película se unen para formar una cavidad), a menudo con la ayuda de moldes al vacío o gases presurizados. La cavidad formada se llena, se precinta y se corta en secciones. Las películas suelen estar formadas por un material polimérico, una lámina recubierta de polímero u otro material adecuado.

(34) A efectos del presente anexo, se entenderá por "moldeo por insuflación, llenado y precintado" una tecnología en la que los recipientes se forman a partir de un granulado termoplástico, se llenan con producto y, a continuación, se precintan en una operación continua, integrada y automática. Los dos tipos más comunes de máquinas de moldeo por insuflación, llenado y precintado son el tipo lanzadera (con corte de parisón) y el tipo rotativo (parisón cerrado).

(35) A efectos del presente anexo, se entenderá por "parisón" el tubo de polímero extruido por la máquina de moldeo por insuflación, llenado y precintado a partir del cual se forman los recipientes.

(36) A efectos del presente anexo, se entenderá por "lío-filización" un proceso de secado fisicoquímico diseñado para eliminar los disolventes, mediante sublimación, de los sistemas acuosos y no acuosos, principalmente para conseguir la estabilidad del producto o del material. "Lío-filización" es sinónimo del término "criodesecación".

(37) A efectos del presente anexo, se entenderá por "sistemas de un solo uso" los sistemas en los que los componentes en contacto con el producto se utilizan una sola vez para reemplazar equipos reutilizables, como las líneas de transferencia de acero inoxidable o los recipientes para productos a granel.

(38) A efectos del presente anexo, se entenderá por "lixiviados" las entidades químicas que, en condiciones normales de uso o almacenamiento, migran de la superficie de contacto con el producto de los equipos del proceso o de los recipientes al producto o material que se está procesando.

(39) A efectos del presente anexo, se entenderá por "extraíbles" las entidades químicas que migran de la superficie de los equipos del proceso, cuando está expuesta a un disolvente adecuado en condiciones extremas, al producto o material que se está procesando.

(40) En el caso del grado D, los límites para el estado "en funcionamiento" no están predeterminados. El fabricante establecerá los límites para el estado "en funcionamiento" sobre la base de una evaluación de riesgos y datos rutinarios, cuando proceda.

(41)

- Las placas de sedimentación estarán expuestas en las zonas de grado A y B durante las operaciones (incluido el montaje del equipo) y se cambiarán, según sea necesario, después de un máximo de cuatro horas (el tiempo de exposición se basará en la validación, incluidos los estudios de recuperación, y no tendrá ningún efecto negativo en la idoneidad de los medios utilizados).

- En las zonas de grado C y D, el tiempo de exposición (de un máximo de cuatro horas) y la frecuencia se basarán en los principios de gestión de riesgos para la calidad.

- Las placas de sedimentación individuales podrán estar expuestas durante menos de cuatro horas.

(42) Los límites de las placas de contacto se aplican a las superficies de los equipos, de las salas y de la vestimenta dentro de las zonas de grado A y B. Por lo general, no se requiere un control rutinario de la vestimenta en las zonas de grado C y D, dependiendo de su función.

(43) En el caso del grado A, todo crecimiento dará lugar a una investigación.

(44) A efectos del presente anexo, se entenderá por "simulación de procesos asépticos" la simulación de todo el proceso de fabricación aséptica para verificar si el proceso es adecuado para garantizar la esterilidad o prevenir la contaminación durante la producción. Incluye todas las operaciones relacionadas con la fabricación rutinaria, como el montaje de equipos, la formulación, el llenado, la lío-filización y el proceso de precintado, según sea necesario.

(45) A efectos del presente anexo, se entenderá por "cepas locales" los microorganismos adecuadamente representativos del centro que se recuperen con frecuencia a través del seguimiento ambiental dentro de las zonas clasificadas, especialmente las de grado A y B, el seguimiento del personal o los resultados positivos de los ensayos de esterilidad.

(46) A efectos del presente anexo, se entenderá por "sobreesterilización" un proceso que es suficiente para permitir una reducción de microorganismos de, al menos, 12 log10 con un valor D mínimo de un minuto.

ANEXO II PRODUCTOS BIOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS

I. ÁMBITO DE APLICACIÓN

I.1. Los requisitos adicionales que se establecen en el presente anexo se aplicarán a la fabricación, el control y el ensayo de los medicamentos veterinarios inmunológicos, excepto los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados que se fabrican a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales de la misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en una unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica.

En todo el anexo, debe entenderse que la referencia a los "medicamentos veterinarios biológicos" o a los "medicamentos biológicos" incluye también los inmunológicos.

I.2. Por lo general, los antibióticos no se consideran medicamentos biológicos. No obstante, se aconseja a los fabricantes que cumplan los requisitos establecidos en el presente anexo con respecto a los procedimientos de fabricación descritos en este documento que se utilicen para fabricar tales medicamentos veterinarios.

I.3 El cuadro 1 ilustra las actividades de fabricación que generalmente entran en el ámbito de aplicación del presente anexo.

Cuadro I

Tipo y fuente del material	Ejemplo de producto	Las fases de fabricación para las que se aplica el presente anexo se muestran en gris			
		Los requisitos en materia de buenas prácticas de fabricación aumentarán de las fases tempranas (por ejemplo, recogida) a las fases finales de fabricación (formulación, llenado). En las fases tempranas de fabricación, se respetarán al menos los principios de buenas prácticas de fabricación.			
Fuente humana	Enzimas derivadas de la orina, hormonas	Recogida de material (*)	Mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Fuentes animales o vegetales (no modificadas/editadas genéticamente)	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extracto alérgico, inmunosucros	Recogida de material vegetal o animal (*)	Corte, mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Virus o bacterias / fermentación / cultivo celular, etc.	Vacunas víricas o bacterianas; enzimas, proteínas	Establecimiento y mantenimiento de BCP, BCT, LSP y LST (*)	Cultivo celular o fermentación	Inactivación cuando proceda, aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Biología: fermentación / cultivo celular	Productos recombinantes, AcM, alérgenos, vacunas	Establecimiento y mantenimiento de BCP, BCT, LSP y LST (*)	Cultivo celular o fermentación	Aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado
Fuentes animales (modificadas/editadas genéticamente)	Proteínas recombinantes	Banco primario y de trabajo (modificado/editado genéticamente)	Recogida, corte, mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado

Tipo y fuente del material	Ejemplo de producto	Las fases de fabricación para las que se aplica el presente anexo se muestran en gris			
		Los requisitos en materia de buenas prácticas de fabricación aumentarán de las fases tempranas (por ejemplo, recogida) a las fases finales de fabricación (formulación, llenado). En las fases tempranas de fabricación, se respetarán al menos los principios de buenas prácticas de fabricación.			
Fuentes vegetales: (modificadas/editadas genéticamente)	Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos	Banco primario y de trabajo (modificado/editado genéticamente)	Cultivo, recolección (*)	Extracción inicial, aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado

(*) Se respetarán los principios de buenas prácticas de fabricación.
 (†) Véase en la sección IV la medida en que se aplican los principios de buenas prácticas de fabricación.
 (‡) Véase en la sección VI la medida en que se aplican buenas prácticas de fabricación.
 (§) Véase en la sección VI la medida en que se aplican buenas prácticas de fabricación. Se espera que el mantenimiento del banco de células de trabajo tenga lugar en un entorno de buenas prácticas de fabricación.
 (¶) Son aplicables las buenas prácticas agrícolas y de recolección para los materiales de partida de origen vegetal (BPAR).

I.4. En los casos en que exista un proceso continuo, desde el origen o el aislamiento del principio activo a partir de una fuente biológica hasta la fabricación del producto acabado (por ejemplo, medicamentos veterinarios que consistan en células, vacunas a base de virus o fagos), los requisitos de este Reglamento se aplicarán a todo el proceso de fabricación.

II. PERSONAL

II.1. El personal (incluido el personal encargado de la limpieza y el mantenimiento) empleado en las zonas en las que se fabrican y ensayan productos biológicos recibirá una formación inicial y un reciclaje profesional periódico específico para los productos fabricados y sus tareas respectivas, incluidas medidas para proteger el producto, al personal y el ambiente, así como, en su caso, formación sobre microbiología.

II.2. El personal estará protegido contra una posible infección por los agentes biológicos utilizados en la fabricación. En el caso de agentes biológicos de los que se sepa que causan enfermedades en los seres humanos, se tomarán las medidas adecuadas para prevenir la infección del personal que trabaja con el agente o con animales de experimentación. Cuando proceda, se ofrecerá la vacunación y el seguimiento sanitario pertinentes teniendo en cuenta las características específicas del producto fabricado (por ejemplo, vacuna BCG (6), rabia, brucela, leptospira, productos de tuberculina) y las tareas del personal.

II.3. Cuando el personal competente declare un problema de salud que pueda tener un impacto negativo en la calidad del producto, o tal problema se manifieste de alguna otra forma, se le prohibirá el acceso a la zona de producción o de control.

II.4. Cuando sea necesario para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada, se aplicarán restricciones a los desplazamientos de todo el personal (incluido el personal de control de calidad, mantenimiento y limpieza) sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad (7). En general, el personal no pasará de zonas con exposición a microorganismos vivos, a organismos modificados genéticamente o cuyo genoma se haya editado, a toxinas o a animales hacia zonas en las que se manipulen otros productos u organismos diferentes. Si dicho paso es inevitable, se aplicarán medidas de control de la contaminación adecuadas y proporcionales a los riesgos.

II.5. Se adoptarán las medidas adecuadas para evitar que salgan de la planta de fabricación agentes biológicos vehiculados por el personal, que actuaría como portador. Dependiendo del tipo de agente biológico, estas medidas pueden incluir un cambio completo de ropa y una ducha obligatoria antes de abandonar la zona de producción.

III. INSTALACIONES Y EQUIPOS

III.1. Instalaciones

III.1.1. Las instalaciones se diseñarán manera que se controlen los riesgos para el producto y para el ambiente. Esto puede lograrse utilizando zonas contenidas, limpias o controladas. En concreto:

a) Los agentes biológicos vivos que sean altamente patógenos se manipularán en zonas contenidas (incluidas las operaciones de control de calidad, los servicios de investigación y diagnóstico, etc.). El nivel de contención se adaptará al poder patógeno del agente.

b) Sin perjuicio de las medidas de contención que puedan ser necesarias para determinados organismos biológicos con arreglo a lo dispuesto en la letra a), la producción de agentes biológicos podrá tener lugar por lo general en zonas controladas, siempre que se lleve a cabo en equipos totalmente cerrados y esterilizados y que todas las conexiones pertinentes se hagan de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I.

c) Los agentes biológicos inactivados se manipularán en zonas limpias. También se utilizarán zonas limpias cuando se manipulen células no infectadas aisladas de organismos multicelulares y, en su caso, medios esterilizados por filtración.

d) Las operaciones de circuito abierto que impliquen productos o componentes no esterilizados posteriormente se llevarán a cabo de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I, cuando proceda.

e) Con excepción de las operaciones de mezcla y posterior llenado (o cuando se utilicen sistemas cerrados), solo se manipulará un agente biológico en un momento y una zona determinados.

f) Las operaciones de producción, como el mantenimiento celular, la preparación de los medios, el cultivo de virus, etc., que puedan causar contaminación se llevarán a cabo en zonas separadas, a menos que puedan adoptarse medidas organizativas y técnicas adecuadas para evitar la contaminación.

g) Las zonas de producción en las que se manipulen agentes biológicos especialmente resistentes a la desinfección (por ejemplo, bacterias formadoras de esporas) se separarán y dedicarán a ese fin concreto hasta que se inactiven los agentes biológicos, a menos que puedan adoptarse medidas organizativas y técnicas adecuadas para evitar la contaminación.

III.1.2. Como parte de la estrategia de control de la contaminación, el grado de control ambiental de la contaminación microbiana y por partículas de las instalaciones de producción se adaptará al principio activo, al producto intermedio o acabado y a la fase de producción, teniendo en cuenta el nivel potencial de contaminación de los materiales de partida y los riesgos para el producto. Cuando proceda, de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad, el programa de vigilancia ambiental se completará con la inclusión de métodos para detectar la presencia de microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores, levaduras, mohos, anaerobios, etc.).

III.1.3. Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones ambientales se diseñarán para evitar la contaminación externa de los productos. Cuando los procesos no sean cerrados y, por tanto, haya exposición del producto al entorno inmediato de la sala (por ejemplo, durante las adiciones de suplementos, medios, tampones, gases), se establecerán medidas de control adecuadas, incluidos controles técnicos y ambientales. Se aplicarán los aspectos pertinentes abordados en el anexo I, incluidos los relacionados con los grados ambientales requeridos y los controles asociados.

III.1.4. Las unidades de tratamiento del aire se diseñarán, construirán y mantendrán de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes zonas de fabricación, se proporcione la contención pertinente, cuando proceda, y puede ser necesario que sean específicas para una zona. Se tendrá en cuenta, sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad, el uso de sistemas de aire de paso único.

III.1.5. Se utilizarán zonas de presión positiva para procesar productos estériles, pero la presión negativa en zonas específicas en el punto de exposición a patógenos es aceptable por razones de contención. Cuando se utilicen áreas de presión negativa o campanas de seguridad para el procesamiento aséptico de materiales con riesgos particulares (por ejemplo, patógenos), deberán estar rodeadas de una zona limpia de presión positiva del grado adecuado. Estas cascadas de presión estarán claramente definidas y supervisadas continuamente con la configuración de alarma adecuada.

III.1.6. Los filtros de los respiraderos serán hidrófobos y se validarán para toda su vida útil programada, con ensayos de integridad a intervalos adecuados basados en principios adecuados de gestión de riesgos para la calidad.

III.1.7. Cuando sea necesario para hacer frente a los riesgos de contaminación, los pasos entre equipos y los vestuarios dispondrán de un mecanismo de enclavamiento u otro sistema adecuado para evitar la apertura de más de una puerta a la vez. Los vestuarios deberán disponer de aire filtrado del mismo grado que el de la zona de trabajo y estarán equipados con instalaciones de extracción de aire para producir una circulación adecuada del aire independiente de la de la zona de trabajo. Los pasos entre equipos se ventilarán normalmente de la misma manera, pero podrán aceptarse pasos sin ventilación o únicamente con suministro de aire.

III.1.8. Los sistemas de drenaje se diseñarán de manera que los efluentes puedan neutralizarse o descontaminarse de manera eficaz para minimizar el riesgo de contaminación cruzada. Se seguirá la normativa local para minimizar el riesgo de contaminación del entorno exterior en función del riesgo biológico asociado a los residuos.

Contención

III.1.9. Las instalaciones de contención se diseñarán de manera que puedan desinfectarse fácilmente y tendrán las siguientes características:

a) Ausencia de ventilación directa hacia el exterior.

b) Ventilación con aire a presión negativa: El aire se extraerá a través de filtros HEPA y no se volverá a circular, excepto a la misma zona, y siempre que se siga filtrando a través de HEPA (normalmente, esta condición se cumplirá conduciendo el aire recirculado a través de los HEPA habituales de que dispone esa zona). El reciclado del aire entre zonas solo es aceptable si pasa a través de dos HEPA de escape, el primero de los cuales está sujeto a un seguimiento continuo de su integridad, y existen medidas adecuadas para la ventilación segura del aire de escape en caso de fallo de este filtro.

Cuando se utilicen zonas de presión negativa con fines de contención para el procesamiento aséptico de materiales con riesgos particulares, se combinarán con una zona limpia de presión positiva del grado adecuado (esclusas de tipo burbuja o de tipo sumidero). Estas cascadas de presión estarán claramente definidas y supervisadas continuamente con la configuración de alarma adecuada.

c) No obstante lo dispuesto en la letra b), el aire procedente de las zonas de fabricación utilizadas para la manipulación de organismos exóticos (8) se ventilará a través de dos conjuntos de filtros HEPA dispuestos en serie, y no se recirculará el aire procedente de las zonas de producción.

d) Se establecerá un sistema para la recogida y desinfección de efluentes líquidos, incluido el condensado contaminado procedente de esterilizadores, biogeneradores, etc. Además, los residuos sólidos, incluidos los cadáveres de animales, se esterilizarán o incinerarán según proceda. Los filtros contaminados se retirarán utilizando un método seguro.

e) Los vestuarios se diseñarán y utilizarán como esclusas y estarán equipados con instalaciones de lavado y ducha, si procede. Las diferencias de presión del aire deberán ser tales que no haya flujo de aire entre la zona de trabajo y el entorno exterior o riesgo de contaminación de la ropa exterior que se lleve fuera de la zona.

f) Se dispone de una esclusa para el paso de los equipos, construida de manera que no haya ningún flujo de aire contaminado entre la zona de trabajo y el entorno exterior o riesgo de contaminación del equipo dentro de la esclusa. La esclusa será de un tamaño adecuado para permitir la descontaminación efectiva de la superficie de los materiales que pasen a través de ella. Se estudiará la posibilidad de disponer de un dispositivo de temporización en el enclavamiento de las puertas a fin de disponer de tiempo suficiente para que el proceso de descontaminación sea eficaz.

g) Cuando proceda, se utilizará un autoclave de doble puerta como barrera para la eliminación segura de los residuos y la introducción de artículos estériles.

III.1.10. Las medidas y los procedimientos de contención aplicados para abordar la seguridad de los operarios y el ambiente no deberán entrar en conflicto con los necesarios para garantizar la calidad del producto.

Instalación multiproducto

III.1.11. La fabricación de medicamentos biológicos en una instalación multiproducto es aceptable cuando se aplican medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada, tales como:

- medidas para evitar la contaminación cruzada en zonas o equipos no vinculados (por ejemplo, uso de componentes de un solo uso y medidas de ingeniería, como sistemas cerrados);
- procedimientos validados de limpieza y descontaminación antes de la siguiente fabricación de otros productos, que abarquen también el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC);
- seguimiento ambiental en zonas adyacentes (durante la fabricación y tras la finalización de la limpieza y la descontaminación) específico del microorganismo que se está fabricando; se tendrán debidamente en cuenta los riesgos derivados de la utilización de determinados equipos de control (por ejemplo, para el control de las partículas en suspensión) en las zonas en que se manipulen organismos vivos o que formen esporas;
- controles del traslado o la retirada de productos, aparatos, equipos auxiliares (por ejemplo, para calibración y validación) y artículos desechables para evitar la contaminación de otras zonas, otros productos o diferentes fases del producto (por ejemplo, prevenir la contaminación de productos inactivados o toxoides con productos no inactivados);
- fabricación basada en campañas.

Cuando la producción implique la fabricación de múltiples lotes pequeños a partir de diferentes materiales de partida, se tendrán en cuenta factores como la situación sanitaria de los donantes y el riesgo de pérdida total del producto a la hora de considerar la aceptación de trabajo concurrente.

III.1.12. Para las operaciones de acabado (formulación, llenado y envasado), en la evaluación de la necesidad de instalaciones especializadas también se tendrán en cuenta las características específicas del producto biológico de que se trate y las características de otros productos, incluidos los productos no biológicos, que se manipulen en la misma instalación.

Otras medidas de control para las operaciones de acabado pueden incluir la necesidad de secuencias de adición específicas, velocidades de mezcla, controles de tiempo y temperatura, y límites de exposición a la luz, así como procedimientos de contención y limpieza en caso de derrame.

III.2. Equipo

III.2.1. El equipo utilizado durante la manipulación de células y organismos vivos, incluido el equipo utilizado para el muestreo, deberá ser adecuado para prevenir la contaminación durante el procesamiento, facilitar la descontaminación y la esterilización (cuando proceda) y evitar cualquier confusión entre diferentes organismos o productos.

Se prestará especial atención a las medidas de control para evitar la contaminación cruzada procedente de partes del equipo que no estén fijadas, como tuberías, válvulas y filtros (por ejemplo, identificación adecuada según su función).

III.2.2. El equipo utilizado para el almacenamiento de agentes o productos biológicos deberá ser adecuado y utilizarse de manera que se evite cualquier posible confusión. Todos los artículos almacenados deberán etiquetarse clara e inequívocamente en recipientes estancos.

III.2.3. Cuando proceda, el equipo estará equipado con sistemas de registro o alarma (por ejemplo, los equipos que requieran control de temperatura). Para evitar averías, se aplicará un sistema de mantenimiento preventivo, junto con un análisis de tendencias de los datos registrados.

III.2.4. Los equipos de cierre utilizados para la contención primaria se diseñarán y someterán a pruebas periódicas para garantizar la prevención de fugas de agentes biológicos al entorno de trabajo inmediato. Las entradas y salidas de gases estarán protegidas de manera que se consiga una contención adecuada, por ejemplo, mediante el uso de filtros hidrófobos para esterilización. La introducción o retirada del material se llevará a cabo utilizando un sistema cerrado esterilizable o, de ser posible, en un flujo de aire laminar adecuado.

III.2.5. En caso necesario, el equipo se esterilizará adecuadamente mediante un método validado. Los equipos utilizados para la purificación, la separación o la concentración deberán esterilizarse o desinfectarse al menos entre usos para diferentes productos. Se estudiará el efecto de los métodos de esterilización en la eficacia y validez del equipo para determinar su vida útil.

III.2.6. Cuando proceda, se utilizarán sistemas de "limpieza in situ" (9) y "vapor in situ" (10) ("esterilización in situ"). Las válvulas de los recipientes de fermentación serán totalmente esterilizables mediante vapor.

III.2.7. La carga de los liofilizadores requiere una zona limpia/contenida adecuada. La descarga de los liofilizadores contamina el entorno inmediato. Por lo tanto, en el caso de los liofilizadores de un solo extremo, la sala limpia deberá descontaminarse antes de introducir un nuevo lote de fabricación en la zona, a menos que dicho lote esté formado por el mismo organismo u organismos. Los liofilizadores de doble puerta se esterilizarán después de cada ciclo, a menos que se abran en una zona limpia. La esterilización de los liofilizadores se realizará de acuerdo con lo dispuesto en el anexo I. En el caso de fabricación por campañas, se esterilizarán al menos tras cada campaña.

IV. ANIMALES

El uso de animales o materiales animales en la fabricación de medicamentos veterinarios está sujeto a requisitos adicionales específicos:

a) Las sustancias y productos biológicos se ajustarán a la última versión de la nota de orientación sobre la minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios.

b) En las especificaciones de los materiales de origen animal se tendrán en cuenta aspectos como la edad, el peso y el estado de salud de los animales, según proceda, y de conformidad con los términos de la autorización de comercialización.

c) En su caso, deberán cumplirse los requisitos de la farmacopea, incluida la necesidad de realizar ensayos específicos en fases definidas.

d) Se establecerá un programa sanitario para controlar los agentes adventicios preocupantes (zoonosis, enfermedades de los animales de origen). Se recabará asesoramiento especializado para el establecimiento de dicho programa. En particular, al evaluar los factores de riesgo y mitigación se tendrán en cuenta los informes de fuentes fiables sobre la prevalencia nacional de enfermedades. Estas fuentes incluyen la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) (11), así como información sobre los programas de vigilancia y control de la salud a nivel nacional y local.

e) Se investigarán los problemas de salud en los animales de origen o donantes con respecto a su idoneidad y a la idoneidad de los animales en contacto para su uso continuado (en la fabricación, como fuentes de materiales de partida y materias primas, en el control de calidad y en las pruebas de seguridad). Las decisiones deberán documentarse.

Se establecerá un procedimiento retrospectivo para fundamentar el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad continuada del principio activo biológico o del medicamento en el que se hayan utilizado o incorporado las materias primas o los materiales de partida de origen animal. Este proceso de toma de decisiones podrá incluir la repetición de ensayos de muestras conservadas de recogidas anteriores del mismo animal donante (cuando proceda) para determinar la última donación negativa.

El período de espera de los agentes terapéuticos utilizados para tratar a los animales de origen o donantes se documentará y se utilizará para determinar la retirada de dichos animales del programa durante períodos definidos.

f) Se prestará especial atención a la prevención y el seguimiento de las infecciones en los animales de origen o donantes, en particular en los aspectos relacionados con el origen, las instalaciones, la cría, los procedimientos de bioprotección, los regímenes de pruebas o el control de la cama y las materias primas para piensos. Esto es especialmente pertinente para los animales sin gérmenes patógenos específicos (12), en los que deben cumplirse los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea. Para otras categorías de animales (como manadas o rebaños sanos), se definirá el seguimiento sanitario y del alojamiento.

g) En el caso de los productos fabricados a partir de animales modificados genéticamente o cuyo genoma haya sido editado, se mantendrá la trazabilidad en la creación de dichos animales a partir de los animales de origen.

h) El alojamiento de los animales utilizados en la producción y el control de principios activos biológicos y medicamentos se separará de las zonas de producción y control. Dichos alojamientos estarán provistos de las medidas adecuadas de contención o de zona limpia y estarán separados de otros alojamientos para animales. Es especialmente importante garantizar que los alojamientos de los animales utilizados para el control de calidad que impliquen el uso de agentes biológicos patógenos estén adecuadamente contenidos.

i) En el centro de producción, los animales, los agentes biológicos y los ensayos que se lleven a cabo en ellos deberán estar debidamente identificados para evitar cualquier riesgo de confusión y controlar todos los peligros detectados.

j) Se aplicarán medidas adecuadas para garantizar la calidad y la trazabilidad de los materiales de origen animal procedentes de mataderos. En particular, el contrato / acuerdo de suministro con el matadero abordará las medidas necesarias para garantizar la trazabilidad de los materiales de origen, así como la aplicación de las medidas adecuadas de higiene y otras medidas de control necesarias en el matadero.

k) Se aplicarán controles adecuados (basados en los principios de gestión de riesgos para la calidad) a lo largo de la cadena de suministro y durante el transporte de animales o materiales animales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, incluida documentación detallada para garantizar la trazabilidad. Se garantizará la trazabilidad, incluido el desplazamiento del material entre centros de recogida inicial, purificaciones parcial y final, centros de almacenamiento, nodos, consolidadores e intermediarios. Se registrarán los detalles de tales acuerdos y se registrarán e investigarán las posibles infracciones y las medidas adoptadas.

V. MATERIALES DE PARTIDA Y MATERIAS PRIMAS

V.1. La fuente, el origen y la idoneidad de los materiales de partida biológicos y las materias primas biológicas (crioprotectores, células nutritivas, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citocinas, factores de crecimiento) deberán definirse claramente en las especificaciones escritas. Las especificaciones incluirán los requisitos de calidad necesarios para garantizar la idoneidad de los materiales para el uso previsto y reducir al mínimo la variabilidad (abarcando los aspectos pertinentes de la producción y el control). Los controles microbiológicos son especialmente importantes. Las especificaciones establecidas se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización. Los materiales de partida y las materias primas estarán adecuadamente identificados en las distintas fases de producción.

V.2. Cuando los resultados de los ensayos necesarios para liberar los materiales de partida lleven mucho tiempo (por ejemplo, un ensayo de esterilidad), podrá permitirse procesar los materiales de partida antes de que se disponga de los resultados de los ensayos, siempre que se entienda y se evalúe el riesgo de utilizar un material potencialmente fallido y su posible impacto en otros lotes con arreglo a los principios de gestión de riesgos para la calidad. En tales casos, la liberación de un producto acabado estará supeditada a los resultados satisfactorios de tales ensayos.

V.3. Se evaluará el riesgo de contaminación de los materiales de partida y las materias primas durante su paso a lo largo de la cadena de suministro, haciendo especial hincapié en la encefalopatía espongiforme transmisible. También se tendrán en cuenta los materiales que entren en contacto directo con el equipo de fabricación o con el producto (como los medios utilizados en ensayos de llenado de medios y los lubricantes que puedan entrar en contacto con el producto).

V.4. Se aplicará una estrategia de control para proteger el producto y la preparación de soluciones, tampones y otras adiciones basada en los principios establecidos en el anexo 1. Los controles necesarios para la calidad de los materiales de partida y las materias primas y sobre el proceso de fabricación aséptico son especialmente importantes para los productos cuya esterilización final no sea posible.

V.5. Cuando sea necesaria la esterilización de los materiales de partida y las materias primas, se realizará, cuando sea posible, mediante calor. En caso necesario, también podrán utilizarse otros métodos adecuados para la inactivación de materiales biológicos (como la irradiación y la filtración).

V.6. En general, se evitará el uso de antibióticos en las primeras fases de fabricación para reducir la carga biológica (por ejemplo, la carga biológica asociada a la obtención de células y tejidos vivos). Su utilización deberá estar debidamente justificada. En tales casos, los antibióticos se eliminarán del proceso de fabricación en la fase especificada en la autorización de comercialización.

V.7. Se aplicarán medidas adecuadas a lo largo de toda la cadena de suministro para garantizar la trazabilidad de las sustancias de origen animal y humano utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios.

En los procedimientos de recuperación se tendrá en cuenta la información sobre la salud del donante (humano o animal) que afecte a la calidad del medicamento veterinario y que esté disponible después de la obtención.

VI. SISTEMA DE BANCOS DE CÉLULAS Y DE LOTES DE SIEMBRA

VI.1. Para evitar la desviación no deseada de propiedades que pueda derivarse de subcultivar repetidas veces o de múltiples generaciones, la producción de sustancias y productos biológicos obtenidos mediante cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales se basará en un sistema de lotes de siembra primarios y de trabajo (13) o de bancos de células (14).

VI.2. El número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o el banco de células, el principio activo biológico y el producto acabado deberá ser coherente con las especificaciones de la autorización de comercialización.

VI.3. Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones primarias y las de trabajo, se llevará a cabo en circunstancias que se demuestre que son adecuadas, entre ellas un entorno controlado que sea apropiado para proteger el lote de siembra y el banco de células, así como al personal que los manipule. Además, durante el establecimiento del lote de siembra y del banco de células, no se manipulará simultáneamente ningún otro material vivo o infeccioso (por ejemplo, virus, líneas celulares o cepas celulares) en la misma zona o por las mismas personas.

VI.4. En las fases anteriores a la generación del lote de siembra primario o de los bancos de células primarios, en las que solo pueden aplicarse los principios de buenas prácticas de fabricación, se dispondrá de documentación que respalde la trazabilidad, también en lo que respecta a los componentes utilizados durante el desarrollo con un posible impacto en la seguridad de los productos (por ejemplo, reactivos de origen biológico), desde el origen inicial y el desarrollo genético, si procede. En el caso de las vacunas, se requiere el cumplimiento de los requisitos que establece la monografía de la Farmacopea Europea sobre vacunas para uso veterinario 01/2023:0062.

VI.5. Tras el establecimiento de bancos de células primarios y de trabajo y lotes de siembra primarios y de trabajo, se seguirán procedimientos de cuarentena y liberación, incluida la caracterización y el ensayo adecuados de contaminantes. Su idoneidad permanente para el uso se demostrará además mediante la uniformidad de las características y la calidad de los lotes sucesivos del producto. Se documentarán las pruebas de la estabilidad y la recuperación de las siembras y los bancos y se conservarán registros que permitan la evaluación de las tendencias.

VI.6. Los lotes de siembra y los bancos de células se almacenarán y utilizarán de manera que se reduzcan al mínimo los riesgos de contaminación (por ejemplo, se almacenarán en la fase de vapor del nitrógeno líquido en recipientes sellados) o de alteración. Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras o células en la misma zona o el mismo equipo evitarán la confusión y tendrán en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para evitar la contaminación cruzada.

VI.7. Los recipientes de almacenamiento deberán precintarse, etiquetarse claramente y conservarse a una temperatura adecuada. Se llevará un inventario de existencias. La temperatura de almacenamiento se registrará continuamente y, cuando se utilice, se controlará el nivel de nitrógeno líquido. Se registrarán las desviaciones con respecto a los límites establecidos y las medidas correctoras y preventivas adoptadas.

VI.8. Es conveniente dividir el stock y almacenarlo en lugares diferentes para reducir al mínimo los riesgos de pérdida total. Los controles en dichos lugares deberán ofrecer las garantías descritas en los apartados anteriores.

VI.9. Las condiciones de almacenamiento y manipulación del stock se gestionarán con arreglo a los mismos procedimientos y parámetros. Una vez retirados los recipientes del sistema de gestión del lote de siembra o del banco de células, no se devolverán al stock.

VII. PRODUCCIÓN

VII.1. Los principios de gestión de riesgos para la calidad se aplicarán en todas las fases de fabricación de medicamentos veterinarios biológicos para minimizar la variabilidad de los procesos y mejorar la reproducibilidad. La eficacia de las medidas aplicadas se volverá a evaluar durante las revisiones de la calidad de los productos.

VII.2. Los parámetros operativos (de proceso) críticos y otros parámetros de entrada que afecten a la calidad del producto se señalarán, validarán, documentarán y se demostrará que se mantienen dentro de los parámetros requeridos.

VII.3. Los cambios introducidos en el proceso de fabricación cumplirán los requisitos establecidos en el artículo 26, apartado 3. Además, se evaluarán periódicamente los efectos acumulativos de los cambios introducidos en el proceso de fabricación sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del producto acabado.

VII.4. Cuando se utilicen materiales de partida de diferentes donantes, se llevarán a cabo controles adecuados para minimizar el riesgo de contaminación cruzada o confusión.

VII.5. En el caso de los materiales biológicos que no puedan esterilizarse (por ejemplo, mediante filtración), el procesamiento se llevará a cabo de forma aséptica para minimizar la introducción de contaminantes. Se aplicarán los requisitos sobre fabricación aséptica establecidos en el anexo I.

VII.6. Los términos de la autorización de comercialización o, en su caso, las monografías adecuadas de la farmacopea determinarán si las sustancias y los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios biológicos pueden tener un nivel definido de carga biológica y hasta qué fase, o deben ser estériles. Se llevarán a cabo controles adecuados para garantizar el respeto de los límites especificados.

VII.7. Se aplicarán medidas adecuadas a lo largo de todas las fases de producción y controles para prevenir o minimizar la aparición de carga biológica no deseada y metabolitos y endotoxinas asociados.

VII.8. Se aplicará una estrategia de control para la entrada de objetos y materiales en las zonas de producción sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad. Cuando proceda, se aplicará lo siguiente:

a) En el caso de los procesos asépticos, los objetos y materiales termoestables que entren en una zona limpia/contenida (15) lo harán preferentemente a través de un autoclave o un horno de doble puerta. Los artículos y materiales termolábiles entrarán a través de una esclusa con puertas enclavadas, donde estarán sujetos a procedimientos eficaces de desinfección de superficies. La esterilización de objetos y materiales en otros lugares es aceptable siempre que se utilicen envoltorios múltiples, según corresponda al número de fases de entrada en la zona limpia, y que entren a través de una esclusa con las precauciones adecuadas de desinfección de la superficie.

b) El equipo, el material de vidrio, las superficies externas de los recipientes del producto y otros materiales de este tipo se desinfectarán antes de ser transferidos desde una zona contenida utilizando un método validado. Solo entrará o saldrá de la zona el material mínimo imprescindible.

c) Los residuos líquidos o sólidos, como los desechos tras la recolección de los huevos, las botellas de cultivo desechables, los cultivos o los agentes biológicos no deseados, se esterilizarán o desinfectarán preferentemente antes de ser transferidos desde una zona contenida. Sin embargo, en algunos casos pueden ser adecuadas alternativas como el uso de recipientes o tuberías sellados.

d) Cuando las materias primas fundamentales y los materiales pertinentes (como los medios de cultivo y los tampones) deban medirse o pesarse durante el proceso de producción (por ejemplo, debido a problemas de variabilidad), podrán mantenerse pequeños stocks de estos en la zona de producción durante un período determinado sobre la base de criterios definidos (por ejemplo, durante la fabricación del lote o de la campaña).

VII.9. Se demostrará que las propiedades de los medios de cultivo que favorecen el crecimiento son adecuadas para el uso previsto. Si es posible, los medios se esterilizarán in situ.

VII.10. La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y otros recipientes y el muestreo se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para evitar la contaminación y, en el caso de microorganismos vivos, la salida. Se comprobará que los recipientes están conectados correctamente cuando se realiza la adición o el muestreo. Los gases, medios, ácidos o bases, agentes antiespumantes y otros materiales introducidos en biogeneradores estériles serán estériles cuando corresponda.

VII.11. Puede ser necesario realizar un seguimiento continuado de algunos procesos de producción, como, por ejemplo, la fermentación (un seguimiento continuo de parámetros como la temperatura, el pH, el pO₂, el CO₂ y la velocidad de alimentación o la fuente de carbono con respecto al crecimiento de las células), y estos datos deberán formar parte del registro del lote. Se prestará especial atención a los controles de calidad necesarios cuando se utilice un cultivo continuo.

VII.12. Durante la fabricación se evitarán o minimizarán en la medida de lo posible la formación de gotitas y la producción de espuma. La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosoles. Por consiguiente, dichas actividades deberán estar adecuadamente contenidas con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada o, en su caso, los riesgos para los operarios o el ambiente.

VII.13. Los vertidos accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Se dispondrá de medidas de descontaminación validadas para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando se trate de cepas diferentes de una sola especie bacteriana o de virus muy similares, el proceso de descontaminación podrá validarse con una cepa representativa, a menos que haya motivos para creer que pueden variar significativamente en su resistencia al agente o agentes implicados.

VII.14. Los materiales de producción y control, incluida la documentación, que estén claramente contaminados, por ejemplo con vertidos o aerosoles, o en caso de que intervenga un posible organismo peligroso, deberán descontaminarse adecuadamente, o la información se transferirá por otros medios.

VII.15. Se tomarán precauciones para evitar la contaminación o la confusión durante la incubación. Se utilizarán incubadoras separadas para recipientes infectados y no infectados y, en general, también para diferentes organismos o células. Las incubadoras que contengan más de un tipo de organismo o de célula solo son aceptables si se adoptan las medidas adecuadas para sellar, descontaminar la superficie y separar los recipientes. Los recipientes de cultivo y cualesquiera otros deberán llevar una etiqueta clara y detallada. Se establecerán procedimientos específicos de limpieza y descontaminación para las incubadoras.

VII.16. En los casos en que se lleve a cabo un proceso de inactivación o de eliminación de un virus durante la fabricación, se tomarán medidas para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados con productos no tratados. Los recipientes que contengan productos inactivados no se abrirán ni muestrearán en zonas que contengan agentes biológicos vivos. En el caso de los productos estériles y de la fabricación aséptica, la manipulación se efectuará de conformidad con el anexo I.

VII.17. Se validará el proceso de inactivación de los organismos vivos. En el caso de los productos que se inactivan mediante la adición de un reactivo (por ejemplo, microorganismos en el transcurso de la fabricación de vacunas), el proceso garantizará la inactivación completa del organismo vivo y evitará la contaminación posterior de cualquier superficie del equipo.

VII.18. Cuando se utilicen equipos de cromatografía en la fabricación por campañas y en entornos multiproductos, se aplicará una estrategia de control adecuada (basada en los principios de gestión de riesgos) para las fases, los equipos y los accesorios. Se desaconseja la reutilización de la misma fase cromatográfica en diferentes etapas del procesamiento. Cuando se produzca, esta reutilización deberá estar respaldada por los datos de validación adecuados. Se definirán los criterios de aceptación, las condiciones de funcionamiento, los métodos de regeneración, la vida útil y los métodos de desinfección o esterilización de las columnas de cromatografía.

VII.19. Los requisitos aplicables cuando se utilizan equipos y materiales irradiados se establecen en el anexo VII.

VII.20. El llenado se llevará a cabo lo antes posible tras la producción. Los recipientes de los productos a granel antes del llenado deberán estar precintados, etiquetados adecuadamente y almacenados en condiciones de temperatura especificadas.

VII.21. En caso de demora entre el llenado de los recipientes finales y su etiquetado y envasado, se establecerán procedimientos para el almacenamiento de los recipientes sin etiquetar, a fin de evitar confusiones y garantizar unas condiciones de almacenamiento satisfactorias. Se prestará especial atención al almacenamiento de productos termolábiles o fotosensibles. Se especificarán las temperaturas de almacenamiento.

VII.22. Se aplicará un sistema que garantice la integridad y el cierre de los recipientes después del llenado cuando los productos finales o los productos intermedios planteen riesgos específicos y se establecerán procedimientos para hacer frente a cualquier fuga o derrame. También se establecerán procedimientos relativos a las operaciones de llenado y envasado para mantener el producto dentro de los límites especificados pertinentes, por ejemplo, de tiempo o temperatura.

VII.23. La manipulación de los viales (incluida la colocación de la cápsula) que contengan agentes biológicos vivos se realizará de forma que se evite la contaminación de otros productos o la salida de los agentes vivos al entorno de trabajo o al entorno exterior. La viabilidad de tales organismos y su clasificación biológica se tendrán en cuenta como parte de la gestión de los riesgos.

VII.24. Se garantizará la idoneidad de los materiales de acondicionamiento primario teniendo en cuenta las características del producto y las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, productos que deben almacenarse a temperatura ultrabaja). Se verificará la compatibilidad de las etiquetas con las temperaturas de almacenamiento ultrabajas, cuando se utilicen dichas temperaturas.

VIII. CONTROL DE LA CALIDAD

VIII.1. Dado que los controles de los productos biológicos suelen incluir técnicas analíticas biológicas, que normalmente tienen una variabilidad mayor que las determinaciones físico-químicas, se prestará especial atención a los controles durante el proceso. Los controles durante el proceso se realizarán en las fases adecuadas de la producción para controlar las condiciones que sean importantes para la calidad del producto acabado. Se prestará especial atención a los controles de calidad cuando se utilice un cultivo continuo.

VIII.2. Puede ser necesario un seguimiento continuo de los datos durante un proceso de producción, por ejemplo, el seguimiento de los parámetros físicos durante la fermentación.

VIII.3. Puede ser necesario conservar muestras de productos intermedios en cantidad suficiente y en condiciones de almacenamiento adecuadas para permitir la repetición o la confirmación del control de un lote.

VIII.4. Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante períodos de tiempo prolongados (días, semanas o más), se considerará la inclusión en el programa de estabilidad permanente de lotes de productos acabados fabricados con materiales conservados durante sus períodos máximos durante el proceso.

VIII.5. El seguimiento continuo de la estabilidad puede requerir ensayos con animales. En tales casos, cuando no se disponga de métodos de ensayo alternativos y con vistas a reducir el uso de animales con fines de ensayo, la frecuencia de los ensayos podrá adaptarse con arreglo a un enfoque basado en el riesgo. También podrán aplicarse enfoques de estudio de extremos y matriciales si está justificado científicamente en el protocolo de estabilidad.

VIII.6. En el caso de los productos celulares, se realizarán ensayos de esterilidad en cultivos de células o bancos de células sin antibióticos para aportar pruebas de la ausencia de contaminación bacteriana y fúngica y poder detectar organismos de cultivo exigente cuando proceda.

VIII.7. En el caso de los medicamentos biológicos con una vida útil corta (es decir, un período de catorce días o menos) que requieran una certificación por lotes antes de que se completen todos los ensayos de control de la calidad del producto final (por ejemplo, ensayos de esterilidad), se establecerá una estrategia de control adecuada que tenga en cuenta las características específicas del producto y del proceso de fabricación, así como los controles y características de los materiales de partida y las materias primas. Se requiere una descripción detallada del procedimiento de liberación, incluidas las responsabilidades de los distintos miembros del personal que participan en la evaluación de la producción y los datos analíticos. Se llevará a cabo una evaluación continua de la eficacia del sistema de aseguramiento de la calidad, incluidos los registros que permitan la evaluación de las tendencias.

Cuando no se disponga de ensayos del producto final debido a su breve vida útil, podrán considerarse métodos alternativos para obtener datos equivalentes que permitan la certificación inicial de lotes (por ejemplo, métodos microbiológicos rápidos). El procedimiento de certificación y liberación de lotes podrá llevarse a cabo en dos o más fases:

- evaluación (por parte de una persona designada) de los registros de procesamiento de lotes, los resultados del seguimiento ambiental (si están disponibles), todas las desviaciones con respecto a los procedimientos estándar y los resultados analíticos disponibles;

- evaluación de los ensayos analíticos finales y otra información disponible para la certificación final por parte de la persona cualificada. Se establecerá un procedimiento para describir las medidas que deben adoptarse cuando se obtengan resultados de ensayos que no cumplan las especificaciones. Estos hechos se investigarán exhaustivamente y se documentarán las medidas correctoras y preventivas pertinentes para evitar que se repitan.

IX. REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA TIPOS DE PRODUCTOS SELECCIONADOS

IX.1. Alérgenos

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los alérgenos:

a) Los materiales de origen se describirán con el suficiente detalle para garantizar la uniformidad en su suministro, por ejemplo, nombre común y científico, origen, naturaleza, límites de contaminantes y método de recogida. Los materiales derivados de animales deberán proceder de fuentes sanas. Se establecerán controles de bioseguridad adecuados para las colonias (por ejemplo, ácaros, animales) utilizadas para la extracción de alérgenos. Los alérgenos se almacenarán en condiciones definidas para minimizar su deterioro.

b) Deberán describirse detalladamente y validarse las fases del proceso de producción, incluidas las fases de pretratamiento, extracción, filtración, diálisis, concentración o liofilización.

c) Deberán describirse los procesos de modificación para fabricar extractos de alérgenos modificados (por ejemplo, alergoides (16) o conjugados). También se indicarán y controlarán los productos intermedios del proceso de fabricación.

d) Las mezclas de extractos de alérgenos se prepararán a partir de extractos individuales de materiales de un único origen. Cada extracto se considerará un único principio activo.

En el caso de los alérgenos recombinantes, también se aplicarán los requisitos adicionales de la sección IV.4.

IX.2. Antiserosos de origen animal

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los antiserosos de origen animal:

a) Se prestará especial atención al control de los antígenos de origen biológico para garantizar la calidad, la uniformidad y la ausencia de contaminación por agentes adventicios. La preparación de los materiales utilizados para inmunizar a los animales de origen (por ejemplo, antígenos, transportadores de haptenos (17), adyuvantes, agentes estabilizadores), así como las condiciones de almacenamiento de dichos materiales inmediatamente antes de la inmunización, se ajustarán a procedimientos documentados.

b) Los programas de inmunización, extracción de sangre con fines de ensayo y con fines de recolección se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización.

c) Las condiciones de fabricación para la preparación de subfragmentos de anticuerpos [por ejemplo, Fab o F(ab')₂] y cualquier modificación posterior deberán ajustarse a parámetros validados. Cuando estas enzimas estén compuestas por varios componentes, se garantizará su uniformidad.

IX.3. Vacunas

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a las vacunas:

a) Cuando se utilicen huevos, se garantizará el estado de salud de todas las manadas de origen utilizadas en la producción de huevos (bien sin gérmenes patógenos específicos o sanos).

b) Se validará la integridad de los recipientes utilizados para almacenar productos intermedios y los tiempos de conservación.

c) La secuencia de adición de principios activos, adyuvantes y excipientes durante la formulación de un producto intermedio o final deberá ajustarse a las especificaciones.

d) Cuando la fabricación o los ensayos impliquen la manipulación de organismos con un nivel de seguridad biológica superior (por ejemplo, cepas de vacunas panzooticas), se establecerán disposiciones de contención adecuadas de conformidad con los requisitos nacionales pertinentes. Las aprobaciones pertinentes estarán disponibles para su verificación.

IX.4. Productos recombinantes

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los productos recombinantes:

a) Las condiciones del proceso durante el crecimiento celular, la expresión de proteínas y la purificación se mantendrán dentro de parámetros validados para garantizar una producción coherente con una gama definida de impurezas. Dependiendo del tipo de células utilizadas en la producción, pueden ser necesarias medidas adicionales para garantizar la seguridad vírica. Cuando el proceso de elaboración implique recolecciones múltiples, el período de cultivo continuo deberá estar dentro de los límites especificados.

b) Los procesos de purificación para eliminar elementos no deseados, como proteínas de las células hospedadoras, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, virus y otras impurezas, deberán situarse dentro de límites validados definidos.

IX.5. Anticuerpos monoclonales

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los anticuerpos monoclonales:

a) Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas o mediante tecnología de ADN recombinante. Para garantizar la seguridad y la calidad del producto, se aplicarán medidas de control adecuadas a las diferentes células de origen (incluidas las células nutrientes, si se utilizan) y a los materiales utilizados para establecer el hibridoma o la línea celular. Se comprobará que se encuentran dentro de los límites aprobados. La seguridad vírica es especialmente importante. Los datos procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica de fabricación pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.

b) Se definirán y supervisarán los parámetros de producción y producto al final de un ciclo de producción (temperatura, pH, densidad, oxígeno, viabilidad celular, etc.) y para la finalización anticipada de los ciclos de producción.

c) Las condiciones de fabricación para la preparación de subfragmentos de anticuerpos [por ejemplo, Fab, F(ab')₂, scFv] y cualquier modificación posterior (radiomarcaje, conjugación, enlace químico) deberán ajustarse a parámetros validados.

IX.6. Medicamentos veterinarios derivados de animales modificados genéticamente / con genomas editados

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los medicamentos veterinarios derivados de animales modificados genéticamente / con genomas editados:

a) Los animales utilizados para la producción se identificarán de forma clara e inequívoca y se establecerán mecanismos de copia de seguridad en caso de pérdida del marcador primario.

b) Se documentará la genealogía de los animales fundadores hasta los animales de producción. Dado que la línea modificada genéticamente / cuyo genoma ha sido editado se derivará de un único animal fundador genético, no se mezclarán materiales de diferentes líneas modificadas genéticamente / con genomas editados.

c) Las condiciones de recolección del producto se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización. El programa de recolección y las condiciones en las que los animales pueden retirarse de la producción se llevarán a cabo con arreglo a procedimientos aprobados y límites de aceptación.

d) Se prestará especial atención a demostrar la uniformidad entre lotes.

IX.7. Medicamentos veterinarios derivados de vegetales modificados genéticamente / con genomas editados

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los medicamentos veterinarios derivados de vegetales modificados genéticamente / con genomas editados:

a) Pueden ser necesarias medidas específicas adicionales para evitar la contaminación de los bancos primario y de trabajo modificados genéticamente / con genomas editados por materiales vegetales externos y agentes adventicios. Se supervisará la estabilidad del gen a lo largo de una cantidad definida de generaciones.

b) Los vegetales se identificarán de forma clara e inequívoca, y la presencia de características vegetales clave, incluido el estado de salud, en todo el cultivo se verificará a intervalos definidos durante el período de cultivo para garantizar la uniformidad del rendimiento entre cultivos.

c) Siempre que sea posible, se definirán disposiciones de seguridad para la protección de los cultivos a fin de minimizar la exposición a la contaminación por agentes microbiológicos y la contaminación cruzada con vegetales no relacionados. Se adoptarán medidas para evitar que materiales como plaguicidas y fertilizantes contaminen el producto. Se establecerá un programa de seguimiento y se documentarán todos los resultados. Se investigará cualquier incidente y se determinará su impacto en la continuación del cultivo en el programa de producción.

d) Se definirán las condiciones en las que los vegetales pueden retirarse de la producción. Se establecerán límites de aceptación para los materiales (por ejemplo, las proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se comprobará que los resultados se encuentran dentro de los límites aprobados.

e) Deberán documentarse las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a las características de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el momento de la plantación, pasando por el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento provisional de los materiales recolectados. Al elaborar dichas condiciones se tendrán en cuenta los principios contenidos en documentos tales como Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin (18).

f) Se prestará especial atención a demostrar la uniformidad entre lotes.

(1) Se respetarán los principios de buenas prácticas de fabricación.

(2) Véase en la sección IV la medida en que se aplican los principios de buenas prácticas de fabricación.

(3) Véase en la sección VI la medida en que se aplican buenas prácticas de fabricación.

(4) Véase en la sección VI la medida en que se aplican buenas prácticas de fabricación. Se espera que el mantenimiento del banco de células de trabajo tenga lugar en un entorno de buenas prácticas de fabricación.

(5) Son aplicables las buenas prácticas agrícolas y de recolección para los materiales de partida de origen vegetal (BPAR).

(6) Vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

(7) El personal que entre en una zona contenida en la que no se hayan manipulado organismos en operaciones de circuito abierto en las doce horas anteriores no se considerará en riesgo de contaminación, a menos que el organismo implicado sea un agente biológico y la enfermedad correspondiente no exista en el país o la zona geográfica de que se trate, o cuando la enfermedad correspondiente esté sujeta a medidas profilácticas o a un programa de erradicación emprendido en el país o la zona geográfica de que se trate.

(8) A efectos del presente anexo, se entenderá por "organismo exótico" un agente biológico cuando la enfermedad correspondiente no exista en el país o la zona geográfica de que se trate, o cuando la enfermedad sea objeto de medidas profilácticas o de un programa de erradicación emprendido en el país o la zona geográfica de que se trate.

(9) A efectos del presente anexo, se entenderá por "limpieza in situ" un método, generalmente automatizado, utilizado para limpiar las superficies internas de los equipos, tuberías, recipientes y accesorios asociados sin desmontarlos.

(10) A efectos del presente anexo, se entenderá por "vapor in situ" un método, generalmente automatizado, utilizado para esterilizar las superficies internas de los equipos, tuberías, recipientes y accesorios asociados mediante vapor sin desmontarlos.

(11) <https://www.woah.org/es/inicio/>.

(12) A efectos del presente anexo, se entenderá por "sin gérmenes patógenos específicos" los animales libres de gérmenes patógenos específicos. Estos rebaños o manadas comparten un entorno común y tienen sus propios cuidadores, que no tienen contacto con grupos libres de gérmenes patógenos no específicos.

(13) A efectos del presente anexo, se entenderá por "lote de siembra primario" el cultivo de un microorganismo distribuido en recipientes desde un solo volumen y procesado conjuntamente en una única operación de manera que se garantice la uniformidad y la estabilidad y se evite la contaminación.

A efectos del presente anexo, se entenderá por "lote de siembra de trabajo" el cultivo de un microorganismo derivado del lote de siembra primario y destinado a la producción.

(14) A efectos del presente anexo, se entenderá por "banco de células primario" un cultivo celular distribuido en recipientes en una única operación, procesado de manera conjunta y almacenado de manera que se garantice la uniformidad y la estabilidad y se evite la contaminación.

A efectos del presente anexo, se entenderá por "banco de células de trabajo" un cultivo celular derivado del banco de células primario y destinado a la preparación de los cultivos celulares para producción. El término "banco de trabajo modificado genéticamente o con el genoma editado" se utiliza con el mismo significado, pero para plantas o animales que han sido modificados genéticamente o cuyo genoma ha sido editado.

(15) A efectos del presente anexo, se entenderá por "zona limpia/contenida" una zona construida y utilizada de manera que logre al mismo tiempo los objetivos de una zona limpia y de una zona contenida.

(16) Alérgenos modificados químicamente para reducir la reactividad de la IgE.

(17) Una molécula de baja masa molecular que no es en sí misma antigénica, a menos que esté conjugada con una molécula "transportadora".

(18) EMEA/HMPC/246816/2005.