



ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) 2025/2091
z dnia 17 października 2025 r.
ustanawiające dobrą praktykę wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie
z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6
(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE ⁽¹⁾, w szczególności jego art. 93 ust. 2,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2019/6 posiadacze pozwoleń na wytwarzanie („producenci”) są zobowiązani do przestrzegania dobrej praktyki wytwarzania. Wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych na terytorium Unii, w tym wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych na wywóz, jak również przywóz weterynaryjnych produktów leczniczych do Unii powinny odbywać się zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania.
- (2) Komisja ma przyjąć dobrą praktykę wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych mającą zastosowanie w Unii. Dobra praktyka wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych mająca zastosowanie w Unii powinna być stale dostosowywana do odpowiednich norm międzynarodowych.
- (3) Wytwarzanie niektórych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych wymaga szczególnej uwagi. Należy wdrożyć dodatkowe wymogi w zakresie wytwarzania sterylnych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz wytwarzania aseptycznego. Badanie sterylności produktu końcowego jest ograniczone pod względem zdolności wykrywania zanieczyszczenia. Natomiast dane pochodzące z kontroli wewnątrzprocesowych oraz z monitorowania odpowiednich parametrów sterylizacji mogą dostarczyć dokładniejszych i bardziej istotnych informacji na potrzeby zapewnienia sterylności produktu. W związku z tym nie powinno być możliwe poleganie wyłącznie na badaniu końcowym w celu wykazania sterylności.
- (4) Należy również wdrożyć dodatkowe wymogi dotyczące wytwarzania biologicznych i immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym środki ochrony pracowników i środowiska, a także szczególne wymogi dotyczące jakości i identyfikowalności w odniesieniu do stosowania materiałów pochodzenia biologicznego. W przypadkach gdy cały proces – od pozyskiwania lub izolacji substancji czynnej ze źródła biologicznego aż do wytwarzania produktu gotowego (np. weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z komórek, szczepionek wirusowych lub fagów) – jest procesem ciągłym, wymogi dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych nie powinny mieć zastosowania; zamiast tego wymogi określone w niniejszym rozporządzeniu powinny mieć zastosowanie do całego procesu wytwarzania. Niniejsze rozporządzenie nie powinno mieć jednak zastosowania do wytwarzania inaktywowanych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które zostały wytworzone z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt w jednostce epidemiologicznej i wykorzystane do leczenia tego zwierzęcia lub tych zwierząt w tej samej jednostce epidemiologicznej lub do leczenia zwierzęcia lub zwierząt w jednostce, co do której stwierdzono powiązanie epidemiologiczne.
- (5) Szczególną uwagę należy zwrócić na wytwarzanie roślinnych weterynaryjnych produktów leczniczych, weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do dodania do pasz leczniczych, weterynaryjnych produktów leczniczych przeciwko pasożytom zewnętrznym przeznaczonych do zewnętrznego stosowania, płynów, kremów i maści, gazów medycznych oraz weterynaryjnych produktów leczniczych w ciśnieniowych, dozowanych aerozolach wziewnych. Konieczne jest zatem określenie odpowiednich dostosowań wymogów dobrej praktyki wytwarzania lub, w stosownych przypadkach, ustanowienie dodatkowych wymogów dotyczących tych produktów.

⁽¹⁾ Dz.U. L 4 z 7.1.2019, s. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Wytwarzanie homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych podlegających procedurze rejestracji na podstawie art. 86 ust. 1 rozporządzenia (UE) 2019/6 musi być zgodne z dobrą praktyką wytwarzania. Wymogi określone w niniejszym rozporządzeniu powinny mieć zastosowanie z uwzględnieniem faktu, że takie produkty nie są objęte procedurą pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z tym odniesienia do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do tych produktów należy rozumieć jako odniesienia do warunków rejestracji.
- (7) Zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2019/6 certyfikaty dobrej praktyki wytwarzania wydaje się w przypadku wykazania zgodności z wymogami określonymi w tym rozporządzeniu. Aby uniknąć jakichkolwiek ograniczeń w opracowywaniu nowych koncepcji lub nowych technologii, producentom należy zezwolić na stosowanie podejść alternatywnych do tych określonych w tym rozporządzeniu, pod warunkiem że są oni w stanie wykazać, że takie alternatywne podejście pozwala osiągnąć te same cele oraz że gwarantuje ono jakość, bezpieczeństwo i skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego, a także jego zgodność z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- (8) Dobra praktyka wytwarzania powinna mieć zastosowanie w całym cyklu życia weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym podczas transferu technologii i aż do zaprzestania jego produkcji.
- (9) Aby producent był w stanie przestrzegać dobrej praktyki wytwarzania, konieczna jest współpraca między producentem a posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku gdy producent i posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są odrębnymi podmiotami prawnymi, obowiązki producenta i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu względem siebie powinny zostać określone w umowie technicznej między nimi.
- (10) Producenci powinni zapewnić, aby produkty były odpowiednie do zamierzonego zastosowania, spełniały wymogi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nie stwarzały ryzyka dla leczonych zwierząt lub użytkownika z powodu nieodpowiedniej jakości. Aby osiągnąć ten cel, producenci powinni wdrożyć kompleksowy system jakości farmaceutycznej.
- (11) Poprzez przeglądy jakości produktu producenci powinni weryfikować spójność istniejących procesów, adekwatność obowiązujących specyfikacji, identyfikować trendy oraz możliwości ulepszenia produktów i procesów. W stosownych przypadkach wyniki takich przeglądów powinny prowadzić do wdrożenia środków naprawczych lub zapobiegawczych. Należy również przeprowadzać regularne inspekcje wewnętrzne w celu sprawdzenia skuteczności systemu jakości farmaceutycznej.
- (12) W celu zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych producenci powinni dysponować odpowiednią liczbą kompetentnych pracowników posiadających jasno określone obowiązki. Personelowi należy zapewnić wstępne i ustawiczne szkolenie związane z powierzonymi zadaniami.
- (13) W celu zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych producenci powinni dysponować odpowiednimi pomieszczeniami i sprzętem do wytwarzania i kontroli weterynaryjnych produktów leczniczych, a także odpowiednimi pomieszczeniami do przechowywania materiałów i produktów. Takie pomieszczenia i sprzęt powinny być odpowiednio utrzymywane i konserwowane. Kwalifikację i walidację pomieszczeń i sprzętu, w tym instalacji wspomagających i systemów stosowanych podczas wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, należy traktować jako podstawowy wymóg dobrej praktyki wytwarzania.
- (14) W celu zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych producenci powinni zadbać o utrzymanie odpowiednich standardów higieny przez cały czas trwania procesu wytwarzania.
- (15) Należy określić kompleksowy system dokumentacji jako kluczowy element systemu jakości farmaceutycznej. System dokumentacji powinien zapewniać ustanowienie odpowiednich instrukcji i specyfikacji, w tym odpowiednich kontroli i procedur monitorowania, w celu zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych i zgodności z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. System dokumentacji powinien również zapewniać, aby wszystkie działania mogące mieć bezpośredni lub pośredni wpływ na jakość weterynaryjnych produktów leczniczych były należycie rejestrowane, a spójność danych była utrzymywana przez cały odpowiedni okres przechowywania.
- (16) Poprzez walidację procesu producenci powinni zapewnić należyłą kontrolę krytycznych aspektów procesu wytwarzania oraz spójne wytwarzanie zgodnie z wymogami jakości określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

- (17) Należy określić wymogi dotyczące postępowania z materiałami i produktami, kwalifikacji dostawców, zapobiegania zanieczyszczeniu krzyżowemu i działań związanych z pakowaniem.
- (18) Należy wdrożyć procedury kontroli jakości w celu zapewnienia, by materiały nie były zwalniane do użytku, a produkty do obrotu, dopóki ich jakość nie zostanie sprawdzona. W związku z tym kontrola jakości powinna obejmować pobieranie próbek, specyfikacje i badania, a także środki organizacyjne, dokumentację i procedury zwolnienia.
- (19) Prawidłowe pobieranie próbek ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych. Próbkę referencyjną i próbki archiwalne powinny być przechowywane jako dokumentacja serii produktu gotowego lub serii materiałów użytych do wytworzenia weterynaryjnego produktu leczniczego oraz do celów oceny w przypadku postępowania wyjaśniającego dotyczącego jakości.
- (20) W celu zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych i zgodności z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu producenci powinni przeprowadzać badania warunkujące zwolnienie serii oraz kontrole wewnętrzne. Należy również wdrożyć program ciągłego badania stabilności.
- (21) Badanie w czasie rzeczywistym i badanie zwalniania parametrycznego powinny być dopuszczalne pod pewnymi warunkami.
- (22) Należy określić szczegóły dotyczące procesu certyfikacji przez osobę wykwalifikowaną oraz zwolnienia serii. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych poza Unią proces certyfikacji należy uznać za ostatni etap procesu wytwarzania poprzedzający faktyczne wprowadzenie produktu do obrotu.
- (23) W celu zapewnienia, aby stosowanie systemów skomputeryzowanych nie zwiększało ryzyka dla jakości weterynaryjnych produktów leczniczych, należy ustanowić pewne wymogi dotyczące stosowania takich systemów.
- (24) W celu zapewnienia, aby zlecenie na zewnątrz działań związanych z wytwarzaniem i kontrolą weterynaryjnych produktów leczniczych nie zwiększało ryzyka dla jakości produktu, należy ustanowić określone wymogi. W szczególności należy sporządzić pisemną umowę dotyczącą zleconych na zewnątrz działań, która jasno określa obowiązki każdej ze stron.
- (25) Aby zapewnić szybkie wykrywanie i rozwiązywanie problemów związanych z jakością, producenci powinni wprowadzić system rejestrowania i badania przypadków podejrzenia występowania wad jakościowych oraz skarg dotyczących jakości. Ponadto należy ustanowić procedury postępowania w przypadku wycofania z używania.
- (26) Należy ustanowić szczegółowe wymogi dotyczące stosowania promieniowania jonizującego w procesie wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.
- (27) Chociaż wymogi dobrej praktyki wytwarzania określone w niniejszym rozporządzeniu pozostają zgodne z wymogami mającymi zastosowanie na mocy dyrektywy 2001/82/WE⁽²⁾, należy zapewnić właściwym organom i zainteresowanym stronom czas na zapoznanie się z przepisami niniejszego rozporządzenia. W związku z tym należy odroczyć jego stosowanie.
- (28) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

⁽²⁾ Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

ROZDZIAŁ I

PRZEPISY OGÓLNE

Artykuł 1

Przedmiot i zakres stosowania

1. W niniejszym rozporządzeniu ustanawia się wymogi dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.
2. Wytwarzanie sterylnych weterynaryjnych produktów leczniczych i wytwarzanie aseptyczne podlegają dodatkowym wymogom określonym w załączniku I.
3. Wytwarzanie biologicznych i immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podlega dodatkowym wymogom określonym w załączniku II. Niniejsze rozporządzenie nie ma jednak zastosowania do inaktywowanych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które zostały wytworzone z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt w jednostce epidemiologicznej i wykorzystane do leczenia tego zwierzęcia lub tych zwierząt w tej samej jednostce epidemiologicznej lub do leczenia zwierzęcia lub zwierząt w jednostce, co do której stwierdzono powiązanie epidemiologiczne.
4. Dodatkowe wymogi i szczególne dostosowania do wymogów określonych w niniejszym rozporządzeniu określono w załączniku III w odniesieniu do następujących weterynaryjnych produktów leczniczych:
 - a) roślinnych weterynaryjnych produktów leczniczych;
 - b) weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do dodania do pasz leczniczych;
 - c) weterynaryjnych produktów leczniczych przeciwko pasożytom zewnętrznym przeznaczonych do zewnętrznego stosowania;
 - d) płynów, kremów i maści;
 - e) gazów medycznych;
 - f) produktów leczniczych w ciśnieniowych, dozowanych aerozolach wziewnych.
5. Podczas gdy spełnienie wymogów określonych w niniejszym rozporządzeniu świadczy o zgodności z dobrą praktyką wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, można wdrożyć alternatywne podejścia do wymogów przewidzianych w niniejszym rozporządzeniu, jeżeli zostanie należycie uzasadnione, że takie alternatywne podejście pozwala osiągnąć te same cele oraz zapewnia jakość, bezpieczeństwo i skuteczność danego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz zgodność z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 2

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

- 1) „system jakości farmaceutycznej” oznacza ogół środków wdrożonych w ramach procesu wytwarzania w celu zapewnienia, aby jakość produktów leczniczych była adekwatna do ich zamierzonego zastosowania;
- 2) „zarządzanie ryzykiem w zakresie jakości” oznacza systematyczny proces oceny, kontroli, komunikowania i przeglądu ryzyka w zakresie jakości weterynaryjnych produktów leczniczych w całym cyklu życia produktu, stosowany zarówno proaktywnie, jak i retrospektywnie;
- 3) „miejsce wytwarzania” oznacza miejsce, w którym prowadzi się którekolwiek z działań, w odniesieniu do których wymagane jest pozwolenie na wytwarzanie zgodnie z art. 88 ust. 1 rozporządzenia (UE) 2019/6;

- 4) „seria” oznacza określoną ilość materiałów lub produktu, które poddaje się tym samym procesom, tak aby można było oczekiwać ich jednorodności. W przypadku kontroli produktu gotowego seria weterynaryjnego produktu leczniczego zawiera wszystkie jednostki postaci farmaceutycznej, które są wykonane z tej samej początkowej masy materiałów i które przeszły jeden ciąg działań wytwórczych lub jedną operację sterylizacji, lub – w przypadku ciągłego procesu produkcji – wszystkie jednostki wytworzone w danym okresie. W przypadku wytwarzania ciągłego seria odpowiada określonej części produkcji charakteryzującej się zamierzoną jednorodnością;
- 5) „produkt luzem” oznacza każdy produkt, który przeszedł wszystkie etapy przetwarzania z wyłączeniem etapu końcowego pakowania;
- 6) „produkt pośredni” oznacza częściowo przetworzony materiał, który musi zostać poddany dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
- 7) „produkt gotowy” oznacza weterynaryjny produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, łącznie z etapem pakowania do końcowego pojemnika;
- 8) „pakowanie” oznacza wszystkie czynności, w tym napełnianie (z wyjątkiem napełniania sterylne) i oznakowanie opakowania, którym musi zostać poddany produkt luzem, aby stać się produktem gotowym;
- 9) „materiał opakowaniowy” oznacza materiał stosowany do pakowania weterynaryjnego produktu leczniczego, z wyłączeniem opakowań zewnętrznych używanych do transportu lub wysyłki. Materiał opakowaniowy może odnosić się do opakowania bezpośredniego lub opakowania zewnętrznego;
- 10) „kontrole wewnątrzprocesowe” oznaczają czynności kontrolne przeprowadzane podczas produkcji w celu monitorowania i, w razie potrzeby, dostosowania procesu tak, aby zapewnić zgodność produktu z wymaganymi specyfikacjami. Monitoring środowiska i kontrola sprzętu stanowią elementy kontroli wewnątrzprocesowej;
- 11) „kwalifikacja” oznacza proces wykazywania, że podmioty, pomieszczenia, sprzęt, instalacje wspomagające, systemy lub materiały są odpowiednie do zamierzonego zadania i mogą przynieść oczekiwane wyniki;
- 12) „walidacja” oznacza proces wykazywania, że dana metoda lub dany proces są odpowiednie do zamierzonego zastosowania;
- 13) „próbka referencyjna” oznacza próbkę serii materiałów użytych w procesie wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego lub produktu gotowego, która jest przechowywana do celów analizy, jeżeli zaistnieje taka potrzeba w okresie trwałości danej serii;
- 14) „próbka archiwalna” oznacza próbkę całkowicie zapakowanej jednostki z serii produktu gotowego, która jest przechowywana do celów identyfikacji;
- 15) „powtórne przetwarzanie” oznacza poddanie całości lub części serii produktu o nieakceptowalnej jakości, pochodzącej z określonego etapu produkcji, działaniom mającym na celu poprawę jakości tego produktu poprzez wykonanie jednej lub większej liczby dodatkowych operacji, tak aby jego jakość stała się akceptowalna;
- 16) „obszar” oznacza określoną przestrzeń. Za pojedynczy obszar uznaje się określony zestaw pomieszczeń w budynku związanych z wytwarzaniem co najmniej jednego produktu i posiadających wspólną centralę wentylacyjną;
- 17) „obszar czysty” oznacza obszar zaprojektowany, utrzymywany i kontrolowany w celu zapobiegania zanieczyszczeniom cząstkami i zanieczyszczeniom mikrobiologicznym;
- 18) „obszar chroniony” oznacza obszar, który jest zaprojektowany (z uwzględnieniem odpowiedniej wentylacji i filtracji powietrza), utrzymywany i kontrolowany w taki sposób, aby zapobiec zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne lub inne substancje pochodzące z tego obszaru;
- 19) „obszar wydzielony” oznacza obszar w obrębie miejsca wytwarzania, który posiada oddzielne miejsca przechowywania, oddzielny ciąg produkcyjny z niezależnym systemem HVAC (ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji), specjalny sprzęt przeznaczony wyłącznie do wytwarzania jednego rodzaju produktu o szczególnym profilu ryzyka i ograniczenia dotyczące przemieszczania się personelu i przemieszczania sprzętu;

- 20) „śluz” oznacza zamkniętą przestrzeń z blokadą jednoczesnego otwarcia drzwi, wykonaną w celu utrzymania kontroli ciśnienia powietrza pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami (zazwyczaj o różnych klasach czystości powietrza). Celem śluzy jest uniemożliwienie przedostawania się zanieczyszczeń cząstkami stałymi i mikroorganizmami z obszaru o niższym poziomie kontroli. Okno przelotowe ma takie samo znaczenie jak „śluz”, ale jest zwykle mniejszych rozmiarów;
- 21) „system zamknięty” oznacza system zaprojektowany i obsługiwany w taki sposób, aby uniknąć narażenia produktu lub materiału na działanie środowiska pomieszczenia. Materiały mogą być wprowadzane do systemu zamkniętego, jednak dodawanie ich musi odbywać się w sposób zapobiegający narażeniu produktu na kontakt ze środowiskiem pomieszczenia (np. za pomocą sterylnych złączy lub systemów zgrzewania). Może zaistnieć potrzeba otwarcia systemu zamkniętego (np. w celu zainstalowania filtra lub wykonania połączenia), ale przed użyciem go w procesie musi on zostać przywrócony do stanu zamkniętego poprzez etap sanityzacji lub sterylizacji;
- 22) „zanieczyszczenie krzyżowe” oznacza zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 23) „izolator” oznacza obudowę, której wewnątrz można poddawać powtarzalnej dekontaminacji biologicznej, z wewnętrzną strefą roboczą spełniającą warunki klasy A, która zapewnia nienaruszalną, ciągłą izolację jej wnętrza od środowiska zewnętrznego (np. otaczającego powietrza w pomieszczeniu czystym i personelu). Istnieją dwa główne rodzaje izolatorów:
 - a) izolatory typu zamkniętego, w których, aby zapobiec zewnętrznemu zanieczyszczeniu wnętrza izolatora, transfer materiałów odbywa się przez połączenie aseptyczne ze sprzętem pomocniczym, zamiast korzystania z otworów łączących izolator z otaczającym środowiskiem. Systemy zamknięte pozostają uszczelnione przez cały czas trwania operacji;
 - b) izolatory typu otwartego, które zaprojektowano w taki sposób, aby umożliwić ciągłe lub okresowe dodawanie lub wyprowadzanie materiałów przez jeden lub więcej otworów technologicznych podczas prowadzenia operacji. Otwory są zaprojektowane w taki sposób, aby wykluczyć wnikanie zanieczyszczeń z zewnątrz do izolatora (np. przez zapewnienie nadciśnienia w sposób ciągły);
- 24) „wytwarzanie kampanijne” oznacza wytwarzanie serii tego samego produktu jedna po drugiej w określonym czasie, po którym następuje ścisłe przestrzeganie wcześniej ustalonych środków kontroli przed przystąpieniem do wytwarzania kolejnego produktu. Podczas wytwarzania kampanijnego można wykorzystywać ten sam sprzęt do wytwarzania odrębnych produktów pod warunkiem zastosowania odpowiednich środków kontroli;
- 25) „przetwarzanie aseptyczne/wytwarzanie aseptyczne” oznacza działania w zakresie przetwarzania lub wytwarzania prowadzone w warunkach zapobiegających zanieczyszczeniu;
- 26) „kwarantanna” oznacza izolację – fizyczną lub za pomocą innych skutecznych środków – materiałów, produktów pośrednich, produktów luzem lub produktów gotowych w oczekiwaniu na decyzję o ich zwolnieniu lub odmowie zwolnienia;
- 27) „uzgodnienie” oznacza porównanie – z uwzględnieniem dopuszczalnych zmian – pomiędzy teoretyczną a faktyczną wytworzoną lub zużytą ilością produktu lub materiałów;
- 28) „reguły określania grup” oznaczają podejście do walidacji polegające na tym, że badane lub walidowane są tylko serie z niektórymi skrajnymi, wcześniej ustalonymi parametrami. Podejście to zakłada, że walidacja poziomów pośrednich jest przeprowadzana poprzez badania lub walidację wartości skrajnych;
- 29) „reguły określania macierzy” oznaczają podejście, w którym w określonym punkcie czasowym badany jest wybrany podzbiór wszystkich możliwych kombinacji próbek, a w kolejnym punkcie czasowym badany jest inny podzbiór tych kombinacji. Zakłada się, że wyniki każdego podzbioru próbek są reprezentatywne dla wszystkich próbek w danym momencie;
- 30) „podpisano” oznacza zapis dotyczący osoby, która wykonała określoną czynność lub dokonała określonego przeglądu. Zapis ten może mieć postać inicjałów, pełnego własnoręcznego podpisu, osobistej pieczęci lub zaawansowanego podpisu elektronicznego zdefiniowanego w art. 3 pkt 11 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 910/2014 ⁽³⁾.

⁽³⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 910/2014 z dnia 23 lipca 2014 r. w sprawie identyfikacji elektronicznej i usług zaufania w odniesieniu do transakcji elektronicznych na rynku wewnętrznym oraz uchylające dyrektywę 1999/93/WE (Dz.U. L 257 z 28.8.2014, s. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Artykuł 3

Rola posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do dobrej praktyki wytwarzania

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby specyfikacje i instrukcje przedłożone producentowi były zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Producent jest niezwłocznie powiadamiany o zmianach w specyfikacjach lub instrukcjach wymaganych w celu dostosowania się do zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie przekazuje producentowi wszelkie informacje istotne dla procesu wytwarzania, a także te, które mogą mieć wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego. Z kolei producent przekazuje posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszelkie informacje istotne z punktu widzenia jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego zebrane w kontekście działań w zakresie wytwarzania.
3. W przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest innym podmiotem niż producent, ocenia on wyniki przeglądu jakości produktu, o którym mowa w art. 6, i ocenia, czy należy wdrożyć odpowiednie środki.
4. Obowiązki posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i producenta oraz tych podmiotów wobec siebie nawzajem określa się w formie pisemnej.

ROZDZIAŁ II

SYSTEM JAKOŚCI FARMACEUTYCZNEJ

Artykuł 4

Wdrożenie systemu jakości farmaceutycznej

1. Producenci posiadają kompleksowy system jakości farmaceutycznej zaprojektowany w celu zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych.
2. Zgodność z dobrą praktyką wytwarzania i warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi zasadniczy element systemu jakości farmaceutycznej.

Artykuł 5

Wymogi dotyczące systemu jakości farmaceutycznej

1. Projekt systemu jakości farmaceutycznej opiera się na następujących zasadach zarządzania ryzykiem:
 - a) ocena ryzyka w zakresie jakości opiera się na wiedzy naukowej, doświadczeniu związanym z procesem i ostatecznie wiąże się z ochroną użytkownika i bezpieczeństwem leczonych zwierząt;
 - b) poziom zaangażowania, formalności i dokumentowanie procesu zarządzania ryzykiem w zakresie jakości są współmierne do poziomowi ryzyka.
2. Chociaż niektóre aspekty mogą dotyczyć całego przedsiębiorstwa, system jakości farmaceutycznej należy opracować i wdrożyć na poziomie miejsca wytwarzania.
3. Przy opracowywaniu systemu jakości farmaceutycznej lub modyfikacji istniejącego systemu bierze się pod uwagę wielkość przedsiębiorstwa i złożoność odpowiednich działań. Kadra kierownicza najwyższego szczebla ponosi ostateczną odpowiedzialność za zapewnienie skuteczności systemu jakości farmaceutycznej i w tym celu zapewnia przydzielenie odpowiednich zasobów.
4. System jakości farmaceutycznej jest należycie dokumentowany, a jego skuteczność jest monitorowana.

5. System jakości farmaceutycznej zapewnia, aby:
- a) dysponowano odpowiednią liczbą pracowników o niezbędnych kwalifikacjach i z odpowiednim przeszkoleniem oraz aby istniał wyraźny podział obowiązków, w tym obowiązków kierowniczych;
 - b) pomieszczenia i sprzęt były odpowiednie do zamierzonego zastosowania oraz odpowiednio utrzymywane;
 - c) istniał odpowiedni system dokumentacji, który zapewnia ustanowienie właściwych specyfikacji dotyczących materiałów stosowanych do wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego, produktu pośredniego, produktu luzem i produktu gotowego, jednoznaczne zdefiniowanie procedur wytwarzania i kontroli jakości, a także właściwe prowadzenie zapisów;
 - d) wprowadzono ustalenia dotyczące wyboru i monitorowania dostawców;
 - e) proces wytwarzania był systematycznie poddawany przeglądowi w celu zapewnienia jego zdolności do konsekwentnego dostarczania produktu o wymaganej jakości, zgodnie z odpowiednimi specyfikacjami i warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - f) przeprowadzano odpowiednie kontrole produktów pośrednich oraz wszelkie inne kontrole wewnątrzprocesowe i walidacje;
 - g) weterynaryjne produkty lecznicze nie podlegały sprzedaży ani dostawie przed uzyskaniem certyfikatu wystawianego przez osobę wykwalifikowaną potwierdzającego, że każda seria produkcyjna została wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i dobrą praktyką wytwarzania;
 - h) wyniki monitorowania produktu i procesu były uwzględniane przy zwalnianiu serii oraz podczas postępowań wyjaśniających dotyczących odchyień;
 - i) jak najszybciej zidentyfikowano wady jakościowe, odchylenia oraz inne problemy lub nietypowe zdarzenia, które mogą mieć wpływ na jakość weterynaryjnego produktu leczniczego, zbadano ich przyczyny oraz wprowadzono odpowiednie środki naprawcze lub zapobiegawcze. Skuteczność takich środków podlega monitorowaniu i ocenie;
 - j) wprowadzono ustalenia dotyczące prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzania przed wdrożeniem, z uwzględnieniem mających zastosowanie wymogów regulacyjnych, a także oceny wprowadzonych zmian (system kontroli zmian);
 - k) wdrożono procesy zapewniające odpowiednie zarządzanie działaniami zlecanymi na zewnątrz;
 - l) wiedza związana z produktem i jego wytwarzaniem była należycie zarządzana przez cały cykl życia weterynaryjnego produktu leczniczego, a w szczególności w kontekście przekazywania działań i wprowadzania zmian do procesu wytwarzania lub procedur kontrolnych;
 - m) wdrożono proces inspekcji wewnętrznej lub kontroli jakości, w ramach którego regularnie ocenia się skuteczność systemu jakości farmaceutycznej.

Artykuł 6

Przeglądy jakości produktu

1. Przeglądy jakości produktu są przeprowadzane i dokumentowane corocznie w odniesieniu do każdego weterynaryjnego produktu leczniczego, z uwzględnieniem poprzednich przeglądów, i obejmują co najmniej przegląd następujących elementów:
- a) materiałów stosowanych w procesie wytwarzania, w szczególności pochodzących z nowych źródeł;
 - b) identyfikowalności łańcucha dostaw substancji czynnych;
 - c) krytycznych kontroli wewnątrzprocesowych i wyników dla produktu gotowego;
 - d) wszystkich serii, które nie spełniły ustalonych specyfikacji, i związanych z tym postępowań wyjaśniających;
 - e) znaczących odchyień lub niezgodności, związanych z nimi postępowań wyjaśniających oraz skuteczności podjętych w związku z tym działań naprawczych i zapobiegawczych;
 - f) zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania lub metodach analitycznych;
 - g) zmian warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mających wpływ na jakość, które zostały przedłożone, zatwierdzone lub odrzucone, a także przeglądu obowiązków po wprowadzeniu do obrotu mających wpływ na jakość, w tym obowiązków istotnych dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie na wywóz;

- h) wyników programu monitorowania stabilności i wszelkich niekorzystnych trendów;
 - i) związanych z jakością zwrotów, skarg i przypadków wycofania z używania oraz postępowań wyjaśniających przeprowadzonych w tym czasie;
 - j) adekwatności wszelkich innych wcześniejszych działań naprawczych dotyczących produktów, procesów lub sprzętu;
 - k) statusu kwalifikacji odpowiedniego sprzętu i instalacji wspomagających, takich jak systemy HVAC, woda czy sprężone gazy;
 - l) wszelkich ustaleń umownych dotyczących działań zleconych na zewnątrz w celu zapewnienia ich aktualności.
2. Ustanawia się procedury przeprowadzania i oceny przeglądów jakości produktu, a ich skuteczność jest weryfikowana podczas inspekcji wewnętrznych, o których mowa w art. 7. Przeglądy jakości produktu można pogrupować według rodzaju produktu (np. stałe postacie farmaceutyczne, płynne postacie farmaceutyczne, produkty sterylne), jeżeli jest to naukowo uzasadnione.
3. Wyniki przeglądu jakości produktu zostają ocenione i sprawdzone pod kątem konieczności przeprowadzenia działań naprawczych lub zapobiegawczych lub ponownej walidacji. W stosownych przypadkach należy rozważyć możliwości poprawy jakości.

Artykuł 7

Inspekcja wewnętrzna

1. Inspekcje wewnętrzne są przeprowadzane w celu monitorowania wdrażania ustaleń dotyczących personelu, pomieszczeń, sprzętu, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, zwolnienia serii oraz ustaleń w odniesieniu do rozpatrywania skarg dotyczących jakości i przypadków wycofania produktu z używania oraz w celu weryfikacji czy ustalenia te są odpowiednie do zapewnienia, aby weterynaryjne produkty lecznicze spełniały wymagane normy jakości i były zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz z dobrą praktyką wytwarzania.
2. Inspekcje wewnętrzne przeprowadzane są w określonych z góry odstępach czasu przez osoby niezaangażowane w działania objęte audytem.
3. Inspekcje wewnętrzne są dokumentowane. Sprawozdania zawierają zgłoszone uwagi oraz, w stosownych przypadkach, propozycje środków naprawczych. Dokumentowane są również działania podjęte w późniejszym terminie.

Artykuł 8

Przegląd zarządzania

Przeprowadza się okresowy przegląd funkcjonowania systemu jakości farmaceutycznej z udziałem kadry kierowniczej najwyższego szczebla, aby określić możliwości ulepszenia weterynaryjnych produktów leczniczych, procesu wytwarzania i samego systemu.

ROZDZIAŁ III

PERSONEL

Artykuł 9

Ogólne wymogi dotyczące personelu

1. Każde miejsce wytwarzania musi dysponować wystarczającą liczbą personelu posiadającego niezbędne kwalifikacje i doświadczenie praktyczne, odpowiednie do planowanych działań. Indywidualne obowiązki pracowników muszą zostać jasno określone.
2. Personel kluczowy, w tym osoby wykwalifikowane, o których mowa w art. 97 rozporządzenia (UE) 2019/6, kierownik produkcji, kierownik ds. kontroli jakości oraz, w stosownych przypadkach, kierownik ds. zapewniania jakości lub kierownik jednostki ds. jakości, jest powoływany przez kadrę kierowniczą najwyższego szczebla. Zapewnia się im wystarczające zasoby do wykonywania swoich obowiązków.

3. Obowiązki kluczowego personelu muszą być jasno określone w opisach stanowisk pracy. Zależności służbowe określa się w schemacie organizacyjnym. Nie mogą występować żadne luki w obowiązkach ani ich nieuzasadnione nakładanie się. Kierownik produkcji przyjmuje na siebie odpowiedzialność za działania określone w rozdziale VI, a także za szkolenie personelu oraz kwalifikację i konserwację sprzętu i pomieszczeń wykorzystywanych do produkcji. Kierownik ds. kontroli jakości jest odpowiedzialny za działania w zakresie kontroli jakości określone w rozdziale VII oraz za szkolenie personelu.

4. Kierownik produkcji i kierownik kontroli jakości są od siebie niezależni. W dużych organizacjach konieczne może okazać się delegowanie niektórych z przypisanych im zadań. Takie przekazanie zadań nie oznacza jednak przekazania odpowiedzialności. Ponadto, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa, może zostać powołany odrębny kierownik ds. zapewniania jakości lub kierownik jednostki ds. jakości. W takim przypadku obowiązki kierownika produkcji i kierownika ds. kontroli jakości mogą być dzielone z kierownikiem ds. zapewniania jakości lub kierownikiem jednostki ds. jakości.

5. Konsultanci muszą posiadać odpowiednie wykształcenie, przeszkolenie oraz doświadczenie w zakresie doradztwa w dziedzinie, w której zostali zatrudnieni. Należy prowadzić zapisy dotyczące kwalifikacji i rodzaju usług świadczonych przez konsultantów.

Artykuł 10

Szkolenia

1. Cały personel przechodzi szkolenie wstępne i okresowe związane z przydzielonymi zadaniami. Szkolenie w zakresie systemu jakości farmaceutycznej i dobrej praktyki wytwarzania zapewnia się pracownikom, którzy wykonują swoje obowiązki w obszarze produkcyjnym i obszarze przechowywania lub w laboratoriach kontrolnych, oraz innym pracownikom, których działania mogą mieć wpływ na jakość produktu. Personel pracujący w obszarach, w których zanieczyszczenie stanowi zagrożenie, takich jak obszary czyste lub obszary, w których wykorzystuje się wysoce aktywne, toksyczne, zakaźne lub uczulające materiały, przechodzi specjalne szkolenie. Szkolenie obejmuje również programy higieny, o których mowa w art. 11.

2. Praktyczna skuteczność szkolenia podlega okresowej ocenie. Należy przechowywać zapisy szkoleń.

Artykuł 11

Higiena

1. Ustanawia się szczegółowe programy higieny dostosowane do poszczególnych potrzeb w miejscu wytwarzania. Takie programy obejmują procedury odnoszące się do zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Szczególną uwagę zwraca się na środki higieny niezbędne do wytwarzania sterylnych i biologicznych produktów leczniczych. Każda osoba wchodząca do obszaru produkcyjnego i obszaru kontrolowanego musi ściśle przestrzegać procedur dotyczących higieny.

2. Personelowi zapewnia się badanie lekarskie przy zatrudnieniu oraz późniejsze monitorowanie stanu zdrowia, proporcjonalne do ryzyka wynikającego ze specyfiki wytwarzanego produktu oraz wykonywanych zadań. Zachęca się personel do zgłaszania producentowi dolegliwości zdrowotnych, które mogą mieć znaczenie dla jakości produktów.

3. W miarę możliwości żadna osoba dotknięta chorobą zakaźną lub posiadająca otwarte zmiany skórne na odsłoniętej powierzchni ciała nie uczestniczy w wytwarzaniu weterynaryjnych produktów leczniczych.

4. Każda osoba wchodząca do obszarów wytwarzania musi nosić odzież ochronną odpowiednią do wykonywanych czynności, którą zmienia w razie potrzeby. Odzież i jej jakość muszą być dostosowane do procesu i klasy czystości obszaru roboczego. Odzież ta musi być noszona w taki sposób, aby chronić operatora i produkt przed zanieczyszczeniem.

5. Operator musi unikać bezpośredniego kontaktu rąk z odsłoniętym produktem oraz z każdą częścią sprzętu mającą kontakt z produktem.

6. Zabrania się jedzenia, picia, żucia lub palenia lub przechowywania żywności, napojów, materiałów dla palaczy lub leków osobistych w obszarze produkcyjnym i obszarze przechowywania. Zakazuje się również wszelkich niehigienicznych praktyk w obrębie obszaru wytwarzania lub w jakimkolwiek innym obszarze, w którym właściwości produktu mogą ulec pogorszeniu.

7. Odwiedzający lub nieprzeszkoleni pracownicy zasadniczo nie mogą być wpuszczani do obszaru produkcyjnego ani obszaru kontroli jakości. Jeżeli jest to nieuniknione, odwiedzający lub nieprzeszkoleni pracownicy otrzymują z wyprzedzeniem odpowiednie informacje, w szczególności dotyczące higieny osobistej i przepisowej odzieży ochronnej, oraz są ściśle nadzorowani.

ROZDZIAŁ IV

POMIESZCZENIA I SPRZĘT

Artykuł 12

Ogólne wymogi dotyczące pomieszczeń

1. Pomieszczenia wykorzystywane do wytwarzania lub przywozu weterynaryjnych produktów leczniczych muszą być odpowiednie do zamierzonych działań. W szczególności pomieszczenia muszą być zaprojektowane lub dostosowane, wyposażone, eksploatowane, czyszczone i konserwowane w sposób minimalizujący możliwość zanieczyszczeń zewnętrznych, zanieczyszczeń krzyżowych, ryzyko błędów oraz wszelkiego niekorzystnego wpływu na jakość produktów.
2. Pomieszczenia są zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby zapewniały maksymalną ochronę przed owadami lub innymi zwierzętami. Należy wdrożyć środki zapobiegające wejściu osób nieupoważnionych.
3. Obszar produkcyjny oraz obszary przechowywania i kontroli jakości nie mogą być wykorzystywane jako ciągi komunikacyjne przez personel, który w nich nie pracuje.

Artykuł 13

Obszary produkcyjne

1. Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym poprzez odpowiednie projektowanie pomieszczeń produkcyjnych i korzystanie z nich. Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym muszą być proporcjonalne do ryzyka. Do oceny i kontroli ryzyka mają zastosowanie zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości.
2. W zależności od poziomu ryzyka i w oparciu o wyniki oceny zarządzania ryzykiem w zakresie jakości konieczne może być wyznaczenie pomieszczeń i wskazanie sprzętu na potrzeby prowadzenia działań wytwórczych lub działań związanych z pakowaniem konkretnego produktu lub klasy produktów. W przypadku gdy odpowiednia kontrola ryzyka nie jest możliwa za pomocą środków operacyjnych lub technicznych, należy wydzielić specjalne pomieszczenia.
3. Układ pomieszczeń musi umożliwiać prowadzenie produkcji w obszarach połączonych w logiczny sposób, odpowiadający kolejności wykonywanych operacji oraz wymaganym klasom czystości.
4. Rozmieszczenie przestrzeni roboczej i służącej do przechowywania produktów w trakcie procesu musi być odpowiednie do tego, by zminimalizować ryzyko pomylenia różnych produktów oraz ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych oraz zminimalizować ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregoś z etapów wytwarzania lub kontroli.
5. Jeżeli materiały wykorzystywane do produkcji weterynaryjnego produktu leczniczego, produktu pośredniego lub produktu luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie obszaru (ściany, podłogi i sufity) muszą być gładkie, pozbawione pęknięć i otwartych spoin, nie mogą stanowić źródła cząstek stałych, i muszą być łatwe do skutecznego czyszczenia, a w razie potrzeby także do dezynfekcji.

6. Rurociągi, oświetlenie i punkty wentylacyjne oraz inne instalacje muszą być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie powstawały trudne do czyszczenia zagłębienia. W miarę możliwości, muszą one być dostępne z zewnątrz obszarów wytwarzania do celów konserwacji.
7. Odpływy kanalizacyjne muszą mieć odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. W miarę możliwości należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, muszą być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.
8. Obszary produkcyjne muszą być skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i w razie potrzeby wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.
9. Podczas procesów, w których powstaje pył (podczas pobierania próbek, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów suchych) stosuje się specjalne zabezpieczenia zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.

Artykuł 14

Obszary kontroli jakości

1. Obszary kontroli jakości muszą być zasadniczo oddzielone od obszarów produkcyjnych. Laboratoria do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i izotopów promieniotwórczych muszą również być od siebie oddzielone. Kontrola wewnątrzprocesowa może być przeprowadzana w obszarach produkcyjnych, jednak pod warunkiem, że nie stwarza ryzyka dla produktów.
2. Obszary kontroli jakości muszą być zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Muszą być one wystarczającej wielkości, tak aby można było uniknąć pomyłek i zanieczyszczeń krzyżowych. Musi znajdować się w nich odpowiednie miejsce do przechowywania próbek oraz zapisów. W razie potrzeby wydziela się również osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czułych urządzeń pomiarowych przed drganiami, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią lub wszelkimi innymi warunkami, które mogą mieć negatywny wpływ na ich działanie.
3. W obszarach kontroli jakości, w których znajdują się substancje niebezpieczne, takie jak próbki biologiczne, stosuje się specjalne środki ostrożności.

Artykuł 15

Obszary przechowywania

1. Obszary przechowywania muszą mieć wystarczającą pojemność, aby umożliwić uporządkowane przechowywanie poszczególnych kategorii materiałów i produktów, w tym produktów objętych kwarantanną, oraz produktów zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z użycia.
2. Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty muszą być zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Obszary odbioru muszą być zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby umożliwiać czyszczenie pojemników z przychodzącymi materiałami, w razie potrzeby przed rozpoczęciem ich przechowywania.
3. Materiały lub produkty stwarzające określone ryzyko muszą być przechowywane w obszarach bezpiecznych i chronionych.
4. Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych obszarach, wówczas obszary te muszą być wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Jakikolwiek system zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne musi zapewniać równoważny stopień zabezpieczenia.
5. Materiały lub produkty odrzucone, wycofane z użycia lub zwrócone muszą być przechowywane w oddzielonych obszarach. W przypadku gdy pobieranie próbek odbywa się w obszarze przechowywania, należy przeprowadzić je w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom lub zanieczyszczeniom krzyżowym.

Artykuł 16

Obszary pomocnicze

1. Obszary przeznaczone do wypoczynku i spożywania posiłków muszą być oddzielone od obszarów produkcyjnych, obszarów przechowywania i obszarów kontroli jakości. Toalety nie mogą mieć bezpośrednich połączeń z obszarami produkcyjnymi, obszarami przechowywania lub obszarami kontroli jakości.

2. Warsztaty konserwacyjne, na ile to możliwe, muszą być oddzielone od obszarów produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w obszarze produkcyjnym, należy je przechowywać w specjalnie do tego przeznaczonych pomieszczeniach lub schowkach.
3. Zwierzęta muszą być trzymane w wydzielonych obszarach z oddzielnym wejściem i wyposażonych w niezależny system wentylacji.

Artykuł 17

Kontrola temperatury i środowiska

1. Warunki pod względem oświetlenia, temperatury, wilgotności i wentylacji muszą być odpowiednie i nie mogą wywierać – bezpośrednio ani pośrednio – negatywnego wpływu na weterynaryjne produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania ani na prawidłowe działanie sprzętu. W przypadku gdy wymagane są szczególne warunki (np. temperatura, wilgotność), należy je zapewnić, kontrolować i monitorować.
2. W miejscu wytwarzania stosuje się odpowiednie środki w celu monitorowania kluczowych parametrów środowiskowych.

Artykuł 18

Sprzęt

1. Sprzęt służący do wykonywania czynności produkcyjnych lub kontrolnych musi być odpowiedni do zamierzonego zastosowania i nie może stwarzać zagrożenia dla produktów. Części sprzętu produkcyjnego mające kontakt z produktem nie mogą wykazywać niepożądanych właściwości w zakresie reaktywności, uwalniania, adsorpcji ani absorpcji, które mogłyby wpłynąć na jakość produktu.
2. Sprzęt mający kluczowe znaczenie dla jakości produktów podlega odpowiedniej kwalifikacji.
3. Wagi i urządzenia pomiarowe muszą mieć odpowiedni zakres pomiarowy i być wystarczająco precyzyjne, aby zapewnić dokładność czynności ważenia.
4. Sprzęt musi być eksploatowany i konserwowany w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko błędów i uniknąć zanieczyszczenia, zanieczyszczenia krzyżowego i ogólnie wszelkiego negatywnego wpływu na jakość produktu.
5. Sprzęt jest w stosownych przypadkach odpowiednio kalibrowany, kontrolowany lub sprawdzany w określonych odstępach czasu, aby zapewnić odpowiednie działanie. W przypadku systemów skomputeryzowanych kontrole obejmują ocenę zdolności systemu do zapewnienia spójności danych. Prowadzi się odpowiednie zapisy tych kontroli. Dodatkowe wymogi dotyczące korzystania z systemów skomputeryzowanych określono w załączniku IV.
6. Sprzęt musi być odpowiednio czyszczony w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia produktów. Procedury czyszczenia lub dekontaminacji muszą być wyszczególnione na piśmie, tak aby sprzęt czyszczący nie stał się źródłem zanieczyszczenia. Sprzęt należy przechowywać wyłącznie w stanie czystym i suchym.
7. Lokalizacja i instalacja sprzętu muszą być odpowiednie, aby zminimalizować ryzyko błędów lub zanieczyszczenia. Co do zasady sprzętu, w tym sprzętu laboratoryjnego, nie przemieszcza się pomiędzy obszarami wysokiego ryzyka. W przypadku przenoszenia sprzętu pomiędzy obszarami wysokiego ryzyka należy zastosować odpowiednie środki w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. W stosownych przypadkach należy również ponownie ocenić status kwalifikacji przeniesionego sprzętu.
8. Zamontowane na stałe rurociągi muszą być wyraźnie oznakowane w celu wskazania ich zawartości oraz, w stosownych przypadkach, kierunku przepływu.
9. Woda do użytku farmaceutycznego oraz, w stosownych przypadkach, inne rury wodne poddaje się sanitzacji zgodnie z pisemnymi procedurami, które określają limity działania w odniesieniu do zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz środki, jakie należy wprowadzić.
10. Wadliwy sprzęt należy usunąć z obszaru produkcyjnego i obszaru kontroli jakości lub, jeżeli jego usunięcie nie jest możliwe, należy go wyraźnie oznakować jako wadliwy.

*Artykuł 19***Kwalifikacja pomieszczeń i sprzętu**

1. Pomieszczenia i sprzęt wykorzystywane do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym instalacje wspomagające i systemy, muszą być odpowiednio kwalifikowane, aby zapewnić ich przydatność do zamierzonych operacji. Kwalifikację przeprowadza się zgodnie z wymogami określonymi w załączniku V.
2. Decyzje dotyczące zakresu i stopnia kwalifikacji podejmuje się na podstawie oceny ryzyka, która musi być udokumentowana.
3. Przed rozpoczęciem wytwarzania nowego rodzaju weterynaryjnego produktu leczniczego w pomieszczeniach, które zostały już zakwalifikowane, producent ocenia, czy istnieje potrzeba ponownej kwalifikacji, uwzględniając specyficzne ryzyka i cechy nowego procesu wytwarzania lub nowego produktu.
4. Pomieszczenia i sprzęt poddaje się ponownej ocenie w odpowiednich odstępach czasu, aby potwierdzić ich adekwatność do zamierzonych operacji.

ROZDZIAŁ V

DOKUMENTACJA*Artykuł 20***System dokumentacji**

1. Ustanawia się i utrzymuje system dokumentacji odpowiedni do osiągnięcia celów systemu jakości farmaceutycznej.
2. System dokumentacji obejmuje w sposób kompleksowy instrukcje i specyfikacje, jak również inną dokumentację istotną dla systemu jakości farmaceutycznej, a także służy do prowadzenia zapisów dotyczących działań, które mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na jakość weterynaryjnych produktów leczniczych.
3. Treść dokumentów musi być jednoznaczna i aktualizowana na bieżąco.
4. Dokumentacja może być przechowywana w różnych formach, a wymogi określone w niniejszym rozdziale mają zastosowanie niezależnie od formy. W przypadku korzystania z nośników elektronicznych, fotograficznych, nagrań wideo lub innych systemów przetwarzania danych w pierwszej kolejności walidacji poddaje się odpowiednie systemy, aby zagwarantować, że są one odpowiednie do prawidłowego przechowywania danych przez wymagany okres.

*Artykuł 21***Specyfikacje i instrukcje**

1. Specyfikacje i instrukcje muszą być sporządzone w uporządkowany sposób oraz jasno sformułowane.
2. Specyfikacje dotyczące materiałów stosowanych w produkcji weterynaryjnych produktów leczniczych oraz produktu gotowego, jak również instrukcje wytwarzania muszą być odpowiednie, aby zapewnić zgodność z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wymaganym poziomem jakości. W szczególności należy dokumentować się:
 - a) specyfikacje dla substancji czynnych i innych substancji stosowanych do wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego oraz materiałów opakowania bezpośredniego, uwzględniając następujące elementy:
 - opis użytych substancji czynnych lub innych substancji, w tym wszelkie istotne informacje wymagane w celu uniknięcia ryzyka błędów (np. stosowanie kodów wewnętrznych) oraz identyfikację zatwierdzonego dostawcy (zatwierdzonych dostawców). W stosownych przypadkach należy podać odniesienie do monografii farmakopei,

- wymagania jakościowe i ilościowe oraz kryteria akceptacji, jeśli mają zastosowanie,
 - instrukcje dotyczące pobierania próbek i badania, stosownie do przypadku,
 - warunki przechowywania oraz, w stosownych przypadkach, wszelkie szczególne środki ostrożności,
 - maksymalny okres przechowywania;
- b) specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem, w tym kryteria zwolnienia i maksymalny okres przechowywania – określa się dla etapów krytycznych oraz w przypadku zakupu lub wysyłki tych produktów;
- c) specyfikacje produktów gotowych, w szczególności:
- nazwę lub identyfikator produktu oraz, w stosownych przypadkach, kod referencyjny,
 - opis postaci farmaceutycznej i opakowania,
 - instrukcje dotyczące pobierania próbek i badania,
 - wymogi jakościowe i ilościowe z dopuszczalnymi limitami,
 - warunki przechowywania oraz, w stosownych przypadkach, wszelkie szczególne środki ostrożności,
 - okres trwałości;
- d) instrukcje wytwarzania (w tym opis głównego sprzętu, który ma być użyty) oraz kontrole wewnątrzprocesowe, w tym:
- nazwę produktu wraz z kodem referencyjnym produktu odnoszącym się do jego specyfikacji,
 - opis postaci farmaceutycznej, mocy produktu i wielkości serii,
 - wykaz wszystkich materiałów, które mają być użyte, oraz odpowiednie ilości każdego z nich,
 - wskazanie oczekiwanej wydajności końcowej z dopuszczalnymi limitami oraz, w stosownych przypadkach, odpowiedniej wydajności pośredniej,
 - wskazanie miejsca, w którym należy przeprowadzić odpowiedni etap, oraz głównego sprzętu, który ma być użyty,
 - wskazanie metod, które mają być stosowane do przygotowania sprzętu o krytycznym znaczeniu (np. czyszczenie, montaż, kalibracja, sterylizacja), lub odniesienie do takich metod,
 - szczegółowe instrukcje krok po kroku, których należy przestrzegać (np. sprawdzenie, czy sprzęt i stanowisko pracy są wolne od poprzednich produktów, kontrole materiałów, obróbka wstępna, kolejność dodawania materiałów, krytyczne parametry procesu, takie jak czas, temperatura itp.),
 - instrukcje kontroli wewnątrzprocesowych wraz z ich dopuszczalnymi limitami,
 - w razie potrzeby, wymogi dotyczące przechowywania produktów luzem, w tym odnoszące się do pojemnika, oznakowania opakowania oraz, w stosownych przypadkach, specjalnych warunków przechowywania,
 - wszelkie szczególne środki ostrożności, których należy przestrzegać;
- e) instrukcje pakowania dla każdego weterynaryjnego produktu leczniczego i wielkości opakowania, w tym:
- nazwę produktu oraz numer serii produktu luzem i produktu gotowego,
 - opis postaci farmaceutycznej i mocy, w stosownych przypadkach,
 - wielkość opakowania wyrażoną liczbą, wagą lub objętością produktu w pojemniku końcowym,
 - pełny wykaz wszystkich wymaganych materiałów opakowaniowych, w tym ilości, rozmiarów i rodzajów opakowań, wraz z kodem lub numerem referencyjnym odnoszącym się do specyfikacji każdego materiału opakowaniowego,

- odpowiednie instrukcje ze wskazaniem sprzętu, który ma być użyty, oraz odpowiednie środki ostrożności, w tym konieczność dokładnej kontroli obszaru i sprzętu w celu potwierdzenia, że linia produkcyjna została przygotowana do nowej serii przed rozpoczęciem działań,
 - szczegółowe informacje na temat kontroli wewnątrzprocesowych wraz z instrukcjami pobierania próbek i dopuszczalnymi limitami.
3. Dokumenty zawierające specyfikacje i instrukcje, w tym wszelkie ich zmiany, muszą zostać zatwierdzone, podpisane i opatrzone datą przez osoby upoważnione, a data wejścia w życie musi zostać określona. Należy podjąć działania w celu zapewnienia, aby używana była wyłącznie aktualna wersja dokumentu.

Artykuł 22

Zapisy

1. Należy prowadzić odpowiednie zapisy umożliwiające prześledzenie całej historii serii. Należy udokumentować co najmniej następujące elementy:
- a) zapisy dotyczące odbioru każdej dostawy materiałów użytych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym produktów luzem, produktów pośrednich i materiałów opakowaniowych. Zapisy dotyczące odbioru zawierają:
 - nazwę materiału w specyfikacji wysyłkowej i na pojemnikach, a także, w stosownych przypadkach, nazwę wewnętrzną lub kod wewnętrzny,
 - nazwę dostawcy i producenta,
 - numer serii lub numer referencyjny dostawcy,
 - całkowitą ilość i liczbę otrzymanych pojemników,
 - datę odbioru,
 - numer serii nadany po odbiorze,
 - wszelkie istotne uwagi,
 - b) zapisy przetwarzania serii, które zawierają następujące informacje:
 - nazwę produktu i numer serii,
 - daty i godziny rozpoczęcia, krytycznych etapów pośrednich i zakończenia produkcji,
 - numer serii lub numer kontroli analitycznej i ilości faktycznie zważone każdego użytego materiału,
 - dane identyfikacyjne (np. za pomocą inicjałów lub innego odpowiedniego systemu) operatora, który wykonał każdy znaczący etap, oraz, w stosownych przypadkach, osoby, która sprawdziła te czynności,
 - dokumentację kontroli wewnątrzprocesowych oraz inicjały operatora, który je przeprowadził,
 - szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych działań wytwórczych oraz numer identyfikacyjny głównego użytego sprzętu,
 - informacje na temat wydajności produktu uzyskanej na odpowiednich etapach wytwarzania,
 - uwagi dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń nietypowych, które mogą mieć wpływ na jakość produktu, zawierające odpowiednie szczegóły, wraz z podpisanym zatwierdzeniem dla każdego odstępstwa od instrukcji wytwarzania,
 - zatwierdzenie zapisów przetwarzania serii przez osobę odpowiedzialną za operacje przetwarzania.

W przypadku gdy zwalidowany proces jest stale monitorowany i kontrolowany, zapisy produkcji serii można ograniczyć do automatycznie generowanych raportów zawierających podsumowanie zgodności oraz do raportów zawierających dane na temat wyjątków lub danych niezgodnych ze specyfikacją;

- c) zapisy pakowania serii, która zawiera następujące informacje:
- nazwę produktu i numer serii,
 - daty i godziny działań związanych z pakowaniem,
 - dane identyfikacyjne (np. za pomocą inicjałów lub innego odpowiedniego systemu) operatora, który wykonał każdy znaczący etap, oraz, w stosownych przypadkach, osoby, która sprawdziła te czynności,
 - zapisy kontroli zgodności z instrukcją pakowania, w tym wyniki kontroli wewnątrzprocesowej,
 - szczegóły przeprowadzonych działań związanych z pakowaniem oraz numer identyfikacyjny głównego sprzętu i używanych linii pakowania,
 - w miarę możliwości, próbki użytych zadrukowanych materiałów opakowaniowych, zawierających kod serii, datę ważności i wszelkie dodatkowe nadruki,
 - uwagi dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń nietypowych, które mogą mieć wpływ na jakość produktu, zawierające odpowiednie szczegóły, wraz z podpisanym zatwierdzeniem dla każdego odstępstwa od instrukcji pakowania,
 - ilości i numer referencyjny lub identyfikacyjny wszystkich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i produktów luzem wydanych, zużytych, zniszczonych lub zwróconych do magazynu oraz ilości uzyskanego produktu – w celu zapewnienia odpowiedniego uzgodnienia. Informacje te można pominąć, jeżeli zastosowano elektroniczne systemy kontroli,
 - zatwierdzenie zapisów pakowania serii przez osobę odpowiedzialną za działania związane z pakowaniem.
2. Sporządzanie lub uzupełnianie zapisów odbywa się w momencie wykonywania każdej czynności oraz w sposób zapewniający identyfikowalność wszystkich istotnych działań związanych z wytwarzaniem weterynaryjnych produktów leczniczych.
3. Dzienniki prowadzi się w odniesieniu do głównych lub krytycznych badań analitycznych, sprzętu produkcyjnego oraz obszarów, w których przetwarzano produkt. Wykorzystuje się je do dokumentowania w porządku chronologicznym, w stosownych przypadkach, informacji na temat każdego użytkownika obszaru, sprzętu lub metody, kalibracji, konserwacji, czyszczenia lub naprawy, w tym dat i tożsamości osób, które przeprowadziły takie operacje.
4. Odpowiednie zapisy stanowią podstawę oceny odpowiedniości do certyfikacji i zwolnienia danej serii.

Artykuł 23

Inna dokumentacja

1. Instrukcje i procedury stosowane w celu ochrony jakości produktu muszą być należycie udokumentowane, z uwzględnieniem m.in.:
- a) szkoleń;
 - b) walidacji procesu wytwarzania i odpowiednich metod analitycznych;
 - c) kwalifikacji pomieszczeń i sprzętu (w tym instalacji wspomagających i systemów);
 - d) procedur lub instrukcji postępowania z materiałami i produktami;
 - e) procedur zwalniania i odrzucania materiałów i produktów;
 - f) procedur czyszczenia i ich walidacji, które muszą być zgodne z wymogami określonymi w załączniku V;
 - g) procedur odnoszących się do kontroli jakości;
 - h) konserwacji i kalibracji sprzętu;

- i) monitoringu środowiska;
 - j) postępowań wyjaśniających dotyczących odchyień i niezgodności;
 - k) procedur rozpatrywania skarg dotyczących jakości oraz wycofywania produktów z używania lub zwrotu produktów;
 - l) procedur zarządzania zmianami w procesie wytwarzania (system kontroli zmian);
 - m) audytów wewnętrznych oraz audytów dostawców i podwykonawców;
 - n) transferu technologii, w stosownych przypadkach.
2. Dla głównego sprzętu produkcyjnego i kontrolnego udostępnia się jasne procedury operacyjne.
 3. Dla każdego miejsca wytwarzania, w którym wytwarza się weterynaryjne produkty lecznicze, należy przygotować plan technologii zakładu, który zawiera szczegółowy opis pomieszczeń, działalności prowadzonej w miejscu wytwarzania oraz wdrożonego systemu jakości. Wzór planu określono w załączniku VI.

Artykuł 24

Okresy przechowywania

1. Dokumentację serii przechowuje się przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związana, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez osobę wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy.
2. Dokumentację krytyczną, która potwierdza informacje zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, przechowuje się przez cały okres obowiązywania pozwolenia, w tym odpowiednie surowe dane, takie jak dane związane z walidacją lub stabilnością. Można uznać za dopuszczalne wycofanie niektórych dokumentów, takich jak surowe dane stanowiące podstawę raportów walidacyjnych lub raportów stabilności produktu, w przypadku gdy dane zostały zastąpione pełnym zestawem nowych danych. Uzasadnienie musi być udokumentowane i uwzględnić wymogi dotyczące przechowywania dokumentacji serii. W przypadku danych dotyczących walidacji procesu towarzyszące surowe dane przechowuje się co najmniej tak długo, jak długo przechowuje się zapisy dotyczące wszystkich serii, których zwolnienie zostało poparte wynikami przeprowadzonej walidacji.
3. W przypadku innych rodzajów dokumentacji okres przechowywania zależy od działalności gospodarczej, której dotyczy dokumentacja.

Artykuł 25

Spójność danych

1. Należy wdrożyć odpowiednie środki w celu zapewnienia spójności danych od momentu ich wygenerowania i przez cały odpowiedni okres ich przechowywania, w tym:
 - a) środki zabezpieczające dane przed przypadkową utratą lub przypadkowym uszkodzeniem poprzez odpowiednie metody, takie jak powielanie lub tworzenie kopii zapasowych i przekazywanie ich do innego systemu przechowywania;
 - b) środki zabezpieczające dane przed ingerencją lub nieupoważnioną manipulacją. W przypadku systemów skomputeryzowanych należy wprowadzić odpowiednie zabezpieczenia, które umożliwią dostęp tylko osobom upoważnionym, takie jak korzystanie z kluczy, kart wstępu, kodów osobistych z hasłami, danych biometrycznych lub ograniczonego dostępu do sprzętu komputerowego i obszarów przechowywania danych. Rodzaj zastosowanych zabezpieczeń musi być dostosowany do poziomu krytyczności systemu skomputeryzowanego;
 - c) środki zapewniające dokładność, kompletność, dostępność i czytelność dokumentów przez cały okres przechowywania. Własnoręczne wpisy muszą być dokonywane w sposób czytelny, przejrzysty i trwały.

Wdrożone środki muszą być proporcjonalne do poziomu ryzyka i krytyczności danych.

2. Wydawanie, korygowanie, zastępowanie i wycofywanie wszystkich dokumentów podlega kontroli przez prowadzenie dokumentacji wszystkich zmian (historie zmian).
3. Każda zmiana dokonana we wpisie na dokumencie musi być opatrzona podpisem i datą. Zmiana musi umożliwiać odczytanie pierwotnej informacji. W stosownych przypadkach odnotowuje się powód wprowadzenia zmiany.

ROZDZIAŁ VI

PRODUKCJA

Artykuł 26

Ogólne wymogi dotyczące produkcji

1. Działania wytwórcze (w tym działania związane z pakowaniem) i kontrole prowadzi się zgodnie z jasno określonymi procedurami opracowanymi w celu zapewnienia jakości produktu oraz zgodności z wymaganiami określonymi w odpowiednim pozwoleniu na wytwarzanie i pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
2. Etapy wytwarzania, które mogą mieć wpływ na jakość lub odtwarzalność produkcji, w tym ich istotne zmiany, podlegają walidacji. Wymagana jest okresowa rewalidacja w celu zapewnienia, aby procesy wytwarzania stale umożliwiały osiągnięcie zamierzonych rezultatów. Walidacja procesu musi spełniać wymogi określone w załączniku V.
3. Procesy wytwarzania są należycie dokumentowane i poddawane regularnym przeglądom oraz, w stosownych przypadkach, ulepszone. Wpływ zmian w procesie wytwarzania na jakość produktu gotowego oraz konieczność zapewnienia spójności produkcji musi zostać rozważony przed wdrożeniem jakichkolwiek zmian. Żadna zmiana w specyfikacjach ani procesach opisanych w dokumentacji towarzyszącej pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu nie może zostać wdrożona przed uzyskaniem odpowiedniego zatwierdzenia od właściwych organów, z wyjątkiem zmian niewymagających oceny zgodnie z art. 61 rozporządzenia (UE) 2019/6.
4. Udostępnia się odpowiednie i wystarczające zasoby na potrzeby kontroli wewnątrzprocesowej.
5. W miarę możliwości należy unikać wszelkich odchyień od instrukcji lub procedur. W przypadku wystąpienia odchylenia dokonuje się oceny jego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu, w stosownych przypadkach, z udziałem osoby wykwalifikowanej, a następnie musi ono zostać zatwierdzone na piśmie przez osobę odpowiedzialną. Odchylenia są badane w celu ustalenia przyczyny źródłowej oraz wdrożenia odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych.
6. Producent zgłasza posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszelkie ograniczenia dotyczące działań wytwórczych, które mogą skutkować nietypowym ograniczeniem dostępności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Artykuł 27

Postępowanie z materiałami i produktami

1. Postępowanie z materiałami i produktami – w tym kwestie związane z odbiorem, kwarantanną, pobieraniem próbek, przechowywaniem, oznakowaniem i pakowaniem – odbywa się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami oraz jest odpowiednio dokumentowane.
2. Wszystkie przychodzące materiały podlegają kontroli w celu zapewnienia zgodności przesyłki z zamówieniem.
3. Pojemniki czyści się w razie potrzeby. Przeprowadza się badanie uszkodzeń pojemników i wszelkich innych problemów (np. dowodów naruszenia uszczelnienia lub integralności opakowania), które mogą mieć negatywny wpływ na jakość materiału, oraz dokumentuje się je i zgłasza do działu odpowiedzialnego za kontrolę jakości.
4. Warunki transportu produktów luzem, produktów pośrednich i próbek podlegają weryfikacji w celu zapewnienia zgodności z określonymi wymaganiami.
5. Przychodzące materiały poddaje się fizycznej lub administracyjnej kwarantannie natychmiast po ich odbiorze, do czasu uzyskania zgody osoby odpowiedzialnej na ich zwolnienie, po sprawdzeniu zgodności z odpowiednimi specyfikacjami. Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, każda seria jest traktowana oddzielnie na potrzeby pobierania próbek, badań i zwolnienia.

6. Wszystkie materiały przechowywane się w odpowiednich warunkach, aby zapewnić ich jakość, oraz w uporządkowany sposób umożliwiający segregację serii (fizyczną lub elektroniczną) i rotację zapasów.
7. Pojemniki muszą być odpowiednio oznakowane przy użyciu m.in. następujących informacji:
 - a) nazwy produktu i wewnętrznego kodu referencyjnego, w stosownych przypadkach;
 - b) numeru serii nadanego przy odbiorze;
 - c) w stosownych przypadkach, statusu zawartości (np. objęte kwarantanną, w trakcie badań, zwolnione, odrzucone);
 - d) w stosownych przypadkach, daty ważności, po której przekroczeniu konieczne jest ponowne badanie.

W przypadku stosowania w pełni skomputeryzowanych systemów przechowywania żadna z informacji, o których mowa w lit. a)–d), nie musi być w sposób czytelny umieszczona na oznakowaniu.

8. Na każdym etapie procesu wytwarzania wszystkie wykorzystywane materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy sprzętu oraz, w stosownych przypadkach, pomieszczenia są oznakowane lub w inny sposób identyfikowane ze wskazaniem przetwarzanego produktu lub materiału, jego mocy (jeśli dotyczy) oraz numeru serii. W stosownych przypadkach oznaczenie to zawiera również informację o etapie produkcji.
9. Podejmuje się szczególne środki ostrożności podczas postępowania z materiałami lub produktami suchymi, aby zapobiec powstawaniu i rozprzestrzenianiu się pyłu, zwłaszcza w przypadku substancji silnie czynnych lub uczulających.

Artykuł 28

Kwalifikacja dostawców i zgodność ze specyfikacjami

1. Dostawcy materiałów wykorzystywanych do wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego podlegają zatwierdzeniu po zweryfikowaniu ich odpowiedniości do pełnienia tej roli. W przypadku materiałów krytycznych wymagana jest kwalifikacja dostawców. Poziom nadzoru nad dostawcami jest proporcjonalny do stwarzanego przez poszczególne materiały ryzyka dla jakości produktu.
2. Wymagania jakościowe (specyfikacje) dotyczące materiałów stosowanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych podlegają uzgodnieniu z dostawcą oraz są dokumentowane.
3. Zgodność z wymogami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu weryfikuje się za pomocą odpowiednich badań. Wymagany poziom nadzoru i kolejnych badań musi być proporcjonalny do poziomu ryzyka. Strategia badań musi być uzasadniona i – jako minimum – należy przeprowadzić test tożsamości każdej serii za pomocą badań próbek pobranych ze wszystkich pojemników. Pobieranie próbek z części pojemników jest dopuszczalne wyłącznie wtedy, gdy wdrożono zwalidowane procedury oparte na zasadach zarządzania ryzykiem w zakresie jakości, które zapewniają prawidłowe oznakowanie pojemników oraz uwzględniają potencjalne ryzyko dla jakości – na przykład poprzez kwalifikację dostawcy.

W odpowiednich odstępach czasu, uwzględniając czynniki ryzyka, przeprowadza się pełną analizę substancji czynnych i innych materiałów krytycznych, a wyniki porównuje się z certyfikatem analitycznym producenta lub dostawcy w celu sprawdzenia wiarygodności tego ostatniego. Badania mogą być zlecane na zewnątrz. Jeżeli w wyniku tego badania zostanie wykryta jakakolwiek rozbieżność, przeprowadza się postępowanie wyjaśniające i wprowadza się odpowiednie środki. Do czasu wdrożenia tych środków zaprzestaje się przyjmowania certyfikatów analitycznych od producenta lub dostawcy materiałów.

4. Przed ograniczeniem zakresu badań wewnętrznych wymagane jest wystarczające doświadczenie z odpowiednim dostawcą lub producentem substancji czynnych, w tym ocena uprzednio otrzymanych serii i historia zgodności. Wszelkie istotne zmiany w procesach wytwarzania lub badania substancji czynnych również uznaje się za istotny czynnik.
5. Audyty w zakładach producentów i dystrybutorów substancji czynnych przeprowadza się w odpowiednich odstępach czasu zgodnie z podejściem opartym na analizie ryzyka w celu potwierdzenia, że przestrzegają oni dobrej praktyki wytwarzania i dobrej praktyki dystrybucji oraz dostarczonych specyfikacji. Szczególną uwagę należy zwrócić na potencjalne zanieczyszczenie krzyżowe innymi materiałami znajdującymi się na terenie zakładu. Niezgodności muszą być jednoznacznie zidentyfikowane, a w stosownych przypadkach należy wdrożyć działania naprawcze i zapobiegawcze.

Artykuł 29

Zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu

1. Zasadniczo unika się produkcji produktów innych niż produkty lecznicze w obszarach przeznaczonych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych oraz przy użyciu sprzętu przeznaczonego do wytwarzania takich produktów, chyba że w skuteczny sposób stosowane są środki zapobiegające zanieczyszczeniu krzyżowemu. W szczególności unika się produkcji lub przechowywania substancji chemicznych stosowanych w produktach biobójczych i środkach ochrony roślin w obszarach wykorzystywanych do wytwarzania lub przechowywania weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem przypadków, w których ta sama substancja i o tej samej klasie jest również wykorzystywana do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.
2. W przypadku gdy weterynaryjne produkty lecznicze są wytwarzane w obszarze wspólnym z produktami innymi niż produkty lecznicze, w obszarze tym wdraża się dobrą praktykę wytwarzania produktów leczniczych.
3. Czynności na różnych produktach nie mogą być wykonywane jednocześnie ani kolejno po sobie w tym samym pomieszczeniu, chyba że nie występuje ryzyko pomyłek lub zanieczyszczenia krzyżowego.
4. Przed rozpoczęciem jakichkolwiek działań wytwórczych należy podjąć kroki w celu zapewnienia, aby obszar pracy i sprzęt były czyste i wolne od wszelkich materiałów, produktów, pozostałości produktów lub dokumentów, które nie są wymagane do bieżącej operacji. Należy zapobiegać przypadkowej zamianie materiałów.
5. Na każdym etapie produkcji należy chronić produkty i materiały przed różnymi rodzajami zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeniem mikrobiologicznym. Ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego ocenia się, uwzględniając charakterystykę produktu i procesu wytwarzania. Ocenia się ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego wynikającego z niekontrolowanego uwalniania pyłu, gazów, oparów, aerozoli, materiału genetycznego lub organizmów z substancji czynnych lub innych materiałów wykorzystywanych w produkcji, z pozostałości na sprzęcie i z odzieży operatora.
6. Należy wprowadzić środki zapobiegające zanieczyszczeniu krzyżowemu zidentyfikowanemu na podstawie zasad zarządzania ryzykiem w zakresie jakości. Środki, które można rozważyć w celu zapobiegania zanieczyszczeniu krzyżowemu, obejmują:
 - a) przeznaczenie całego miejsca wytwarzania lub samodzielnego obszaru produkcyjnego do prowadzenia produkcji kampanijnej (separacja w czasie), po której następuje proces czyszczenia o zwalidowanej skuteczności;
 - b) wykorzystanie obszarów wydzielonych;
 - c) stosowanie systemów zamkniętych przetwarzania i transferu materiałów lub produktów;
 - d) stosowanie śluz i kaskady ciśnień w celu ograniczenia potencjalnych zanieczyszczeń przenoszonych drogą powietrzną w określonym obszarze;
 - e) stosowanie systemów barier fizycznych, w tym izolatorów, jako środków zapobiegających zanieczyszczeniom krzyżowym;
 - f) przeznaczenie określonego sprzętu lub niektórych jego części (np. filtrów) do danego rodzaju produktu o szczególnym profilu ryzyka;
 - g) wykorzystanie technologii jednorazowego użytku;
 - h) wdrożenie zwalidowanych procedur czyszczenia lub dekontaminacji dostosowanych do szczególnych cech produktu i procesu wytwarzania. Niezbędne procedury czyszczenia lub dekontaminacji, w tym ich częstotliwość, określa się na podstawie oceny ryzyka;
 - i) inne odpowiednie środki organizacyjne, takie jak: korzystanie ze specjalnej odzieży ochronnej w obszarach, w których przetwarzane są produkty o wysokim ryzyku zanieczyszczenia, wdrażanie odpowiednich środków postępowania z odpadami, zanieczyszczoną wodą do płukania i zabrudzoną odzieżą ochronną lub nałożenie ograniczeń na przemieszczanie się personelu.
7. Strategia kontroli dotyczy wszystkich potencjalnych zagrożeń, obejmując środki na poziomie pomieszczeń, sprzętu i personelu, kontrolę materiałów użytych do wytwarzania, wdrażanie skutecznych procedur sterylizacji i sanizacji oraz odpowiednie systemy monitorowania. Całokształt zastosowanych środków musi zapewnić brak zanieczyszczenia produktów wytwarzanych w miejscu wytwarzania. Nie można polegać wyłącznie na jakimkolwiek procesie końcowym ani badaniu produktu gotowego.

8. Skuteczność wdrożonych środków podlega ocenie zgodnie z ustalonymi procedurami. Ocena ta prowadzi do wdrożenia działań naprawczych i zapobiegawczych, w stosownych przypadkach.

Artykuł 30

Działania związane z pakowaniem

1. Na każdym stanowisku lub linii pakowania wskazuje się nazwę i numer serii produktu, którego dotyczy dany proces.
2. Pojemniki przeznaczone do napełniania muszą być czyste przed ich napełnieniem. Oznakowanie następuje jak najszybciej po napełnieniu i uszczelnieniu opakowań. Jeżeli nie ma takiej możliwości, należy zastosować odpowiednie procedury pozwalające uniknąć pomyłek lub błędnego oznakowania.
3. Poprawność operacji drukowania (na przykład numery kodów, daty ważności) podlega sprawdzeniu i udokumentowaniu. Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych muszą być wyraźne i odporne na blaknięcie lub zmywanie.
4. Przeprowadza się kontrole celem sprawdzenia, czy wszelkie elektroniczne czytniki kodów, liczniki oznakowań lub podobne urządzenia działają prawidłowo.
5. Wdraża się odpowiednie środki w celu uniknięcia pomyłek, takie jak przechowywanie i transportowanie ciętych oznakowań i innych materiałów drukowanych luzem w oddzielnych zamkniętych pojemnikach. Używanie ciętych oznakowań i wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie oznakowań w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie oznakowań ciętych ze względu na mniejsze ryzyko pomyłek.
6. Kontrola produktów na linii podczas działań związanych z pakowaniem obejmuje sprawdzanie:
 - a) ogólnego wyglądu opakowań;
 - b) kompletności opakowań;
 - c) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych;
 - d) prawidłowości nadruków;
 - e) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania.

Próbki pobrane z linii pakowania nie są ponownie dołączane do serii.

7. Wszelkie istotne lub nietypowe rozbieżności zaobserwowane podczas uzgadniania ilości produktu luzem i materiałów opakowaniowych z liczbą wyprodukowanych jednostek muszą zostać zbadane i wyjaśnione przed zwolnieniem produktu.

8. Nieaktualne lub przestarzałe materiały opakowania bezpośredniego lub zadrukowane materiały opakowaniowe niszczy się, a fakt ten należy udokumentować. Przy zwracaniu do magazynu materiałów drukowanych nieoznakowanych numerem serii postępuje się zgodnie z udokumentowaną procedurą.

Artykuł 31

Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone

1. Materiały odrzucone wyraźnie oznakowuje się i przechowuje oddzielnie w wyznaczonych obszarach. Zwraca się je dostawcy albo, w stosownych przypadkach, powtórnie przetwarza lub niszczy. Każde z powyższych działań podlega zatwierdzeniu i udokumentowaniu przez upoważnionych pracowników.
2. Powtórne przetwarzanie odrzuconych materiałów może być dopuszczone jedynie w wyjątkowych przypadkach, pod warunkiem że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego oraz że spełnione zostaną wymagania specyfikacji określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Odzysk materiałów zgodnych z wymaganiami zawartymi w specyfikacjach z odrębnej serii jest możliwy wyłącznie po przeprowadzeniu oceny ryzyka, łącznie z możliwym wpływem na okres trwałości. Przechowuje się zapisy z tych operacji.
3. Dział kontroli jakości ocenia potrzebę przeprowadzenia dodatkowego badania każdego powtórnie przetwarzanego produktu gotowego lub produktu gotowego, do wytworzenia którego wykorzystano materiał odzyskany.

4. Produkty zwrócone, których producent nie kontrolował, zostają zniszczone, z wyjątkiem sytuacji, w których ich jakość zostanie potwierdzona przez dział kontroli jakości. Ocena uwzględnia charakter produktu, jego stan i historię, wszelkie specjalne warunki przechowywania, a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiegokolwiek wątpliwości co do jakości produktu, nie uznaje się go za odpowiedni do ponownego zwolnienia do obrotu lub ponownego użycia. Wszystkie podjęte w działania muszą być udokumentowane.

Artykuł 32

Stosowanie promieniowania jonizującego

Stosowanie promieniowania jonizującego do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych podlega dodatkowym wymogom określonym w załączniku VII.

ROZDZIAŁ VII

KONTROLA JAKOŚCI

Artykuł 33

Wymogi ogólne dotyczące kontroli jakości

1. Ustanawia się i utrzymuje dział kontroli jakości niezależny od innych działów.
2. Działowi kontroli jakości przydziela się odpowiednie zasoby, w tym w zakresie personelu, pomieszczeń i sprzętu, aby zapewnić możliwość skutecznego przeprowadzenia kontroli jakości z uwzględnieniem charakteru i skali działań wytwórczych.
3. Dział kontroli jakości dopilnowuje, aby przeprowadzane były odpowiednie badania oraz aby materiały nie były zwalniane do użytku, a produkty do sprzedaży lub dystrybucji do czasu uznania ich jakości za zadowalającą. Obowiązki działu kontroli jakości obejmują co najmniej:
 - a) ustanawianie, walidowanie i wdrażanie procedur kontroli jakości;
 - b) nadzorowanie kontroli próbek referencyjnych i archiwalnych materiałów i produktów, w stosownych przypadkach;
 - c) zapewnienie prawidłowego oznakowania pojemników z materiałami i produktami;
 - d) zapewnienie monitorowania stabilności produktów;
 - e) udział w postępowaniach wyjaśniających w związku ze skargami dotyczącymi jakości produktu.

Wszystkie działania, o których mowa w akapicie pierwszym lit. a)–e), przeprowadza się zgodnie z pisemnymi procedurami i, w razie potrzeby, podlegają one udokumentowaniu.

4. Kierownik ds. kontroli jakości nadzoruje wszystkie procedury kontroli jakości. W szczególności odpowiada za następujące zadania:
 - a) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania próbek, metod badawczych i innych procedur kontroli jakości;
 - b) zapewnienie przeprowadzenia wymaganych badań i oceny związanych z nimi zapisów;
 - c) zapewnienie, aby przeprowadzono odpowiednie walidacje;
 - d) zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów stosowanych w produkcji, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów gotowych;
 - e) zapewnienie kwalifikacji i konserwacji pomieszczeń i sprzętu wykorzystywanych do kontroli jakości;
 - f) zatwierdzanie i monitorowanie analityków kontraktowych.

5. Personel zaangażowany w kontrolę jakości ma dostęp do obszarów produkcyjnych i do wszystkich dokumentów niezbędnych do oceny kontroli jakości, w tym do:

- a) specyfikacji;
- b) procedur opisujących pobieranie próbek i badania;
- c) sprawozdań z badań i certyfikatów analitycznych;
- d) procedur kalibracji i kwalifikacji przyrządów pomiarowych oraz konserwacji sprzętu i odpowiednich zapisów;
- e) zapisów dotyczących walidacji metod badawczych, w stosownych przypadkach;
- f) danych z monitoringu środowiska w odniesieniu do powietrza, wody i innych mediów, tam gdzie jest to wymagane;
- g) procedur opisujących postępowania wyjaśniające związane z wynikami poza specyfikacją i poza trendem.

6. Odpowiednie dane dotyczące kontroli jakości, takie jak wyniki badań, wydajność i dane środowiskowe, ocenia się w sposób umożliwiający ocenę trendu. W przypadku wystąpienia wyników poza specyfikacją lub znaczących nietypowych trendów należy ocenić ich możliwy wpływ na dane serie znajdujące się w obrocie. W przypadku gdy w następstwie tej oceny zostanie stwierdzone, że mogą one mieć wpływ na jakość weterynaryjnego produktu leczniczego znajdującego się w obrocie lub że można spodziewać się niedoborów w dostawach, należy poinformować o tym właściwe organy.

7. Kontrolę jakości przeprowadza się przed zwolnieniem do sprzedaży lub dystrybucji gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego. Kontrola ta obejmuje wszystkie istotne czynniki, w tym warunki produkcji, wyniki badań wewnątrzprocesowych, przegląd dokumentacji wytwórczej (w tym pakowania), zgodność ze specyfikacją produktu gotowego oraz ocenę końcowego opakowania produktu.

8. Działania w zakresie kontroli jakości mogą być zlecane na zewnątrz pod warunkiem przestrzegania wymogów określonych w art. 43. W przypadku gdy badania materiałów użytych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych są zlecane na zewnątrz, audyty przeprowadza producent lub osoba trzecia, aby zapewnić zgodność z odpowiednimi wymaganiami dobrej praktyki wytwarzania oraz z przekazanymi specyfikacjami lub metodami.

Artykuł 34

Pobieranie próbek

1. Ustanawia się plan pobierania próbek, który uwzględnia ryzyko dla jakości weterynaryjnego produktu leczniczego i obejmuje poszczególne materiały stosowane w procesie wytwarzania, jak również poszczególne etapy produkcji.

2. Próbkę muszą być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z których zostały pobrane. Pobieranie próbek odbywa się zgodnie z pisemnymi procedurami, które opisują co najmniej następujące elementy:

- a) ilość próbki do pobrania;
- b) sprzęt i pojemniki, które mają zostać użyte;
- c) środki ostrożności, których należy przestrzegać, aby zapobiec zanieczyszczeniu;
- d) inne środki ostrożności, które należy zachować, w szczególności w przypadku materiałów sterylnych lub szkodliwych;
- e) warunki przechowywania pobranych próbek;
- f) instrukcje czyszczenia używanego sprzętu.

3. Personel odpowiedzialny za pobieranie próbek przechodzi szkolenie w zakresie:

- a) technik pobierania próbek i sprzętu do ich pobierania;
- b) ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego;
- c) środków ostrożności, które należy zachować w odniesieniu do substancji niestabilnych lub sterylnych;
- d) konieczności dokumentowania wszelkich nieoczekiwanych lub nadzwyczajnych okoliczności;
- e) innych aspektów związanych z wdrażaniem procedur pobierania próbek.

4. Pojemniki na próbki muszą być oznakowane ze wskazaniem zawartości, numeru serii, daty pobrania próbek oraz pojemników, z których pobrano próbki. W przypadku gdy pojemniki są zbyt małe, można rozważyć zastosowanie kodów kreskowych lub innych metod umożliwiających dostęp do wymaganych informacji.

Postępowanie z pojemnikami na próbki oraz ich przechowywanie odbywa się w sposób minimalizujący ryzyko pomylenia próbek lub pogorszenia ich jakości. Stosuje się warunki przechowywania określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

5. Próbki przechowuje się do dyspozycji właściwych organów przez następujące okresy:

a) próbki referencyjne lub próbki archiwalne pochodzące z każdej serii produktu gotowego przechowuje się przez okres co najmniej jednego roku od daty ważności. Próbkę referencyjną umieszcza się w gotowym opakowaniu bezpośrednim.

W przypadku produktów leczniczych w dużych objętościach, gdy nie jest możliwe zachowanie próbek z każdej serii w opakowaniu końcowym, producent zapewnia, aby zachowano wystarczającą liczbę reprezentatywnych próbek z każdej serii oraz aby pojemnik używany do przechowywania był z tego samego materiału co pojemnik bezpośredni, w którym produkt jest wprowadzany do obrotu;

b) próbki referencyjne materiałów użytych do wytworzenia weterynaryjnych produktów leczniczych, innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda, przechowuje się przez okres co najmniej dwóch lat po zwolnieniu produktu. Okres ten może zostać skrócony, jeżeli okres stabilności materiału, wskazany w odpowiedniej specyfikacji, jest krótszy;

c) próbki materiałów opakowaniowych przechowuje się przez okres trwałości danego produktu gotowego. W tym celu dopuszcza się również zachowanie materiałów drukowanych jako części próbek referencyjnych lub archiwalnych.

W przypadku produktów gotowych próbki referencyjne i próbki archiwalne można uznać za zamienne.

6. Próbki referencyjne muszą mieć wystarczający rozmiar, aby umożliwić przeprowadzenie co najmniej dwóch pełnych kontroli analitycznych danej serii, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

7. W przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest podmiotem odpowiedzialnym za zwolnienie serii lub gdy za produkcję lub zwolnienie serii odpowiedzialne jest kilka miejsc wytwarzania produktu, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie próbek referencyjnych i archiwalnych określa się na piśmie.

8. Zapewnia się możliwość przeprowadzenia odpowiednich badań przez cały okres trwałości weterynaryjnego produktu leczniczego.

Artykuł 35

Badania

1. Badania przeprowadza się w celu zapewnienia, aby każda seria produktu gotowego odpowiadała odpowiednim specyfikacjom i była zgodna z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Badania przeprowadza się na odpowiednich etapach produkcji w celu kontroli warunków, które są istotne dla jakości produktu. Metody badawcze podlegają walidacji.

2. W związku z przeprowadzonymi badaniami przechowuje się zapisy zawierające następujące informacje:

a) nazwę materiału lub produktu oraz, w stosownych przypadkach, postać farmaceutyczną;

b) numer serii oraz, w stosownych przypadkach, nazwę producenta lub dostawcy;

c) odniesienia do odpowiednich specyfikacji i procedur badawczych;

d) wyniki badań, w tym obserwacje i obliczenia, oraz odniesienia do wszelkich certyfikatów analitycznych;

e) daty wykonania badania;

f) dane identyfikacyjne osób, które przeprowadziły badania;

g) dane identyfikacyjne osób, które zweryfikowały badania i obliczenia, w stosownych przypadkach;

- h) wyraźne oświadczenie o zatwierdzeniu lub odrzuceniu (lub innej decyzji dotyczącej statusu) oraz opatrzony datą podpis osoby odpowiedzialnej;
- i) odniesienie do użytego sprzętu.

3. Wzorce odniesienia muszą być odpowiednie do ich zamierzonego zastosowania. Ich kwalifikacja lub status certyfikacji podlegają udokumentowaniu. W każdym przypadku gdy istnieją farmakopealne wzorce odniesienia pochodzące z oficjalnie uznanego źródła, najlepiej stosować je jako pierwotne wzorce odniesienia, o ile nie ma odpowiedniego uzasadnienia dla odstępstwa. Należy udokumentować stosowanie wtórnych wzorców odniesienia i wykazać ich identyfikowalność w stosunku do pierwotnych wzorców odniesienia. Materiały farmakopealne stosuje się do celów opisanych w odpowiedniej monografii, chyba że odpowiedni właściwy organ wyda zezwolenie na inne zastosowanie.

4. Materiały stosowane do badań kontroli jakości, takie jak odczynniki, pożywki, szkło laboratoryjne i wzorce odniesienia, muszą być odpowiedniej jakości i muszą być stosowane zgodnie z instrukcjami producenta, chyba że inne postępowanie jest uzasadnione naukowo. Na oznakowaniu podaje się datę ważności odczynników i pożywek wraz ze szczególnymi warunkami przechowywania. W stosownych przypadkach należy rozważyć przeprowadzenie weryfikacji tożsamości lub badania tożsamości przy ich odbiorze lub przed użyciem.

5. W stosownych przypadkach zwierzęta używane do badania komponentów, materiałów lub produktów poddaje się kwarantannie przed ich wykorzystaniem. Utrzymuje się je i kontroluje w sposób zapewniający ich odpowiedniość do zamierzonego zastosowania. Ponadto nadaje się im identyfikatory i prowadzi się odpowiednie zapisy historii ich użycia.

6. Wykorzystane pożywki i szczepy mikrobiologiczne odkaża się zgodnie ze standardową procedurą i usuwa w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu krzyżowemu.

Artykuł 36

Program ciągłego badania stabilności

1. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wdraża się program mający na celu sprawdzenie, czy weterynaryjny produkt leczniczy przechowywany w odpowiednich warunkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w opakowaniu przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu, pozostaje zgodny ze specyfikacjami w okresie trwałości („program ciągłego badania stabilności”).

2. Program ciągłego badania stabilności opisuje się w pisemnym protokole, w którym określa się między innymi liczbę serii, metody badawcze, które mają być zastosowane, kryteria akceptacji oraz odstępstwa czasu pomiędzy badaniami. Metodyka stosowana w programie ciągłego badania stabilności może różnić się od podejścia zastosowanego w celu uzyskania danych dotyczących stabilności przedstawionych we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (np. różna częstotliwość badań), pod warunkiem że jest to uzasadnione.

3. Ciągłe badania stabilności przeprowadza się zasadniczo na produkcie gotowym zwolnionym do obrotu przez producenta, chyba że należy uzasadnić inne podejście. W przypadku gdy produkty pośrednie lub produkty luzem są przechowywane przez dłuższy czas, należy rozważyć włączenie do programu ciągłego badania stabilności serii wytworzonych z materiałów przechowywanych przez dłuższy czas. Badania stabilności produktu po rekonstrukcji nie muszą być przeprowadzane w ramach programu ciągłego badania stabilności.

4. Liczba serii i częstotliwość badań muszą być odpowiednie, aby umożliwić analizę trendów, i uwzględnić ryzyko, takie jak znaczące zmiany w produkcji, znaczne odchylenia, przeróbki lub operacje powtórnego przetwarzania. W programie ciągłego badania stabilności uwzględnia się co najmniej jedną serię produktu dla każdej mocy i każdego rodzaju opakowania rocznie, chyba że żadna seria nie została wyprodukowana w danym roku lub uzasadniona jest inna częstotliwość. Częstotliwość badań może zostać dostosowana w szczególności w przypadku, gdy ciągłe monitorowanie stabilności wymaga badań z użyciem zwierząt i nie są dostępne odpowiednie alternatywne techniki. Można stosować reguły określania grup i macierzy, jeżeli są one naukowo uzasadnione w protokole.

5. Wyniki ciągłych badań stabilności podlegają okresowym przeglądom i są udostępniane kluczowemu personelowi, a w szczególności osobie wykwalifikowanej. Należy przechowywać podsumowanie wszystkich wygenerowanych danych.

*Artykuł 37***Transfer techniczny metod badawczych**

1. Przed transferem metody badawczej zakład dokonujący transferu sprawdza, czy dana metoda badawcza spełnia warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i odpowiednie wymogi regulacyjne.
2. Transfer metod badawczych z jednego laboratorium (laboratorium przekazującego) do innego laboratorium (laboratorium przyjmującego) musi zostać opisany w szczegółowym protokole.
3. Protokół obejmuje m.in. następujące elementy:
 - a) określenie badań, które mają zostać przeprowadzone, oraz odpowiedniej metody badawczej podlegającej transferowi;
 - b) określenie wszelkich szczególnych wymagań w zakresie szkoleń;
 - c) określenie wzorców i prób podlegających badaniom;
 - d) określenie wszelkich szczególnych warunków transportu i przechowywania badanych materiałów;
 - e) kryteria akceptacji.
4. Odchylenia od protokołu bada się przed zamknięciem procesu transferu technicznego. Sprawozdanie z transferu technicznego dokumentuje porównawcze wyniki procesu oraz wskazuje obszary wymagające ponownej walidacji metod badawczych, w stosownych przypadkach.

ROZDZIAŁ VIII

CERTYFIKACJA I ZWOLNIENIE SERII*Artykuł 38***Osoba wykwalifikowana**

1. Każde miejsce wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych w Unii musi dysponować co najmniej jedną osobą wykwalifikowaną.
2. Aby wypełnić obowiązek określony w art. 97 ust. 6 rozporządzenia (UE) 2019/6, osoba wykwalifikowana weryfikuje co najmniej, czy:
 - a) źródło i specyfikacje materiałów użytych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych i materiałów opakowaniowych są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - b) substancje czynne zostały wyprodukowane zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania i są dystrybuowane zgodnie z dobrą praktyką dystrybucyjną;
 - c) w stosownych przypadkach, bezpieczeństwo wirusowe i mikrobiologiczne oraz status TSE (przenośnych encefalopatii gąbczastych) wszystkich materiałów użytych do wytwarzania są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - d) wszystkie etapy wytwarzania, w tym kontrole i badania zostały przeprowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu i w zatwierdzonym w nim miejscu wytwarzania oraz zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania;
 - e) wszystkie wymagane kontrole wewnętrzne i inspekcje, w tym monitoring środowiska, zostały przeprowadzone i istnieją odpowiednie zapisy na ich potwierdzenie;
 - f) dane z badań kontroli jakości produktu gotowego wykazują zgodność z odpowiednimi specyfikacjami lub, w stosownych przypadkach, z programem badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym;
 - g) bieżące dane dotyczące stabilności nadal stanowią podstawę certyfikacji;
 - h) wpływ wszelkich odchyień od procesu wytwarzania lub badań został oceniony, a wszelkie dodatkowe kontrole i badania zostały zakończone;
 - i) wpływ wszelkich zmian w procesie wytwarzania lub badaniach został oceniony i wszelkie dodatkowe kontrole i badania zostały zakończone;

- j) audyty miejsc wytwarzania i miejsc uczestniczących w wytwarzaniu lub badaniu substancji czynnych umożliwiają certyfikację serii;
- k) wdrożono środki związane z realizacją wytwarzania lub badań, które zlecono na zewnątrz, przewidziane w ustaleniach dotyczących podwykonawstwa;
- l) wszystkie postępowania wyjaśniające dotyczące kwestii mogących wpłynąć na jakość serii podlegającej certyfikacji zostały zakończone w wystarczającym stopniu, aby umożliwić certyfikację tej serii;
- m) program inspekcji wewnętrznej jest realizowany.

Osoba wykwalifikowana – odpowiedzialna za przeprowadzenie weryfikacji określonych w akapicie pierwszym – może powierzyć te zadania odpowiednio przeszkolonemu personelowi lub osobom trzecim.

3. Osoba wykwalifikowana ma dostęp do wszelkiej dokumentacji dotyczącej etapów, za które ponosi odpowiedzialność, w tym szczegółów pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezbędnych do oceny zgodności z odpowiednimi wymaganiami oraz odpowiednich danych dotyczących całego procesu wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym ewentualnych działań związanych z przywozem.

4. W przypadku gdy w ocenie jednej serii weterynaryjnego produktu leczniczego uczestniczy więcej niż jedna osoba wykwalifikowana, podział obowiązków między nimi, w tym szczegółowy podział zadań dotyczących oceny wszelkich odchyżeń, zostaje jasno określony w formie pisemnej.

5. Osoba wykwalifikowana może polegać na audytach przeprowadzonych przez osoby trzecie, potwierdzających zgodność z dobrą praktyką wytwarzania w określonych miejscach wytwarzania. W takich przypadkach zastosowanie mają wymogi określone w art. 43. Osoba wykwalifikowana ma dostęp do wszelkiej dokumentacji, która jest istotna dla przeglądu wyników audytu.

W celu zatwierdzenia sprawozdania z audytu osoba wykwalifikowana bierze pod uwagę:

- a) czy sprawozdanie z audytu uwzględnia ogólne wymogi dobrej praktyki wytwarzania, takie jak system zarządzania jakością oraz procedury produkcji i kontroli jakości związane z dostarczaniem produktem, w sposób wystarczająco szczegółowy, aby można było stwierdzić, że odpowiednie działania objęte audytem są zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu i dobrą praktyką wytwarzania;
- b) w przypadku działań zleconych na zewnątrz – czy przeprowadzono weryfikację zgodności z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu i dobrą praktyką wytwarzania.

Artykuł 39

Certyfikacja i zwolnienie serii

1. Serie weterynaryjnych produktów leczniczych mogą zostać zwolnione do sprzedaży lub obrotu jedynie wówczas, gdy osoba wykwalifikowana zaświadczy – na podstawie sprawozdania z kontroli – że każda seria weterynaryjnego produktu leczniczego została wytworzona i zbadana zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i dobrej praktyki wytwarzania. Certyfikację może przeprowadzić wyłącznie osoba wykwalifikowana z ramienia producenta wymieniona w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Wzór certyfikatu zwolnienia serii znajduje się w załączniku VIII.

2. Osoba wykwalifikowana może polegać na badaniu warunkującym zwolnienie wykonywanym w czasie rzeczywistym lub na zwalnianiu parametrycznym wyłącznie wówczas, gdy spełnione są warunki i wymogi określone w załączniku IX.

3. Dowód certyfikacji, o której mowa w ust. 1, zostaje udokumentowany przez osobę wykwalifikowaną w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu. Wspomniany rejestr lub równoważny dokument jest na bieżąco aktualizowany i pozostaje do dyspozycji właściwego organu przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związany, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez osobę wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy.

4. Osoba wykwalifikowana, która przeprowadza certyfikację serii weterynaryjnego produktu leczniczego, może przyjąć pełną odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania serii lub dzielić tę odpowiedzialność z innymi osobami wykwalifikowanymi, które potwierdziły zgodność poszczególnych etapów wytwarzania i kontroli serii.

Jeżeli miejsce wytwarzania prowadzi działania wytwórcze jedynie częściowo, osoba wykwalifikowana w tym miejscu potwierdza co najmniej, że działania podjęte w tym miejscu wytwarzania zostały przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania i warunkami pisemnej umowy określającej szczegółowo działania, za które odpowiada dane miejsce wytwarzania. Wytwarzanie częściowe odbywa się wyłącznie w miejscu wytwarzania zatwierdzonym zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wzór potwierdzenia wytwarzania częściowego znajduje się w załączniku VIII.

5. W przypadku gdy różne serie produktu gotowego pochodzą z tej samej serii produktu luzem, certyfikacja poszczególnych serii produktu gotowego może opierać się na badaniu w ramach kontroli jakości uprzednio certyfikowanej serii, pod warunkiem że jest to uzasadnione w oparciu o zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości. Osoba wykwalifikowana weryfikuje co najmniej, czy:

- a) spełnione zostały odpowiednie wymogi dotyczące przechowywania produktu luzem przed pakowaniem;
- b) seria produktu gotowego jest przechowywana i, w stosownych przypadkach, przewożona w wymaganych warunkach;
- c) przesyłka pozostaje zabezpieczona i nie ma dowodów na naruszenie jej integralności podczas przechowywania lub transportu;
- d) produkt został jednoznacznie zidentyfikowany;
- e) badane próbki są reprezentatywne dla wszystkich serii produktu gotowego pochodzących z danej serii produktu luzem.

6. W przypadku gdy osoba wykwalifikowana certyfikuje serię weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z ust. 1, przypisuje ona tej serii status „zwolniona” w drodze formalnego i jednoznacznego powiadomienia miejsca wytwarzania zwalniającego produkt.

7. Do czasu przyznania statusu „zwolniona”, o którym mowa w ust. 6, seria pozostaje w miejscu wytwarzania lub zostaje wysłana w ramach kwarantanny do innego zatwierdzonego do tego celu miejsca wytwarzania. Należy wprowadzić zabezpieczenia w celu zapewnienia, aby serie bez certyfikacji nie zostały zwolnione. Zabezpieczenia te mogą mieć charakter fizyczny (poprzez stosowanie segregacji i oznakowania) lub elektroniczny (poprzez stosowanie zwalidowanych systemów skomputeryzowanych). W przypadku przemieszczania serii bez certyfikacji pomiędzy zatwierdzonymi miejscami wytwarzania należy utrzymać zabezpieczenia zapobiegające przedwczesnemu zwolnieniu serii.

Artykuł 40

Dodatkowe uwagi dotyczące przywozu weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Aby wypełnić obowiązek określony w art. 97 ust. 7 rozporządzenia (UE) 2019/6, certyfikacja dokonywana przez osobę wykwalifikowaną może nastąpić wyłącznie po dokonaniu fizycznego przywozu. Miejsce fizycznego przywozu i miejsce, w którym znajduje się osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację/potwierdzenie, muszą być zatwierdzone zgodnie z art. 88 ust. 1 rozporządzenia (UE) 2019/6.

2. Próbki produktu przywożonego muszą być w pełni reprezentatywne dla serii. Próbki wymagane do przeprowadzenia badań przywożonej serii, jak również próbki referencyjne lub próbki archiwalne mogą być pobierane po dostarczeniu serii do Unii albo do miejsca wytwarzania w państwie trzecim zgodnie z udokumentowaną procedurą. Obowiązki związane z pobieraniem próbek określa się w pisemnej umowie między miejscami wytwarzania. Wszelkie próbki pobrane poza terytorium Unii przesyła się w równoważnych warunkach transportu co seria, którą reprezentują.

3. W przypadku gdy pobieranie próbek odbywa się w miejscu wytwarzania w państwie trzecim, udokumentowaną procedurę, o której mowa w ust. 2, uzasadnia się zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości i musi ona obejmować co najmniej następujące elementy:

- a) audyty działań w zakresie wytwarzania, w tym pobieranie próbek, w miejscu wytwarzania w państwie trzecim oraz ocenę kolejnych etapów transportu zarówno serii, jak i próbek w celu zapewnienia reprezentatywności próbek dla przywożonej serii;

- b) kompleksową analizę potwierdzającą wniosek, że próbki pobrane w państwie trzecim są reprezentatywne dla serii po przywozie, i obejmującą co najmniej następujące elementy:
- opis procesu pobierania próbek,
 - opis warunków transportu próbki i przywożonej serii; wszelkie różnice należy uzasadnić,
 - analizę porównawczą próbek pobranych w państwie trzecim i próbek pobranych po przywozie. Rozbieżności lub wyniki poza trendem muszą być udokumentowane i zbadane,
 - uwzględnienie odstępu czasowego między pobraniem próbek a przywozem serii oraz wygenerowanie danych w celu potwierdzenia, że przestrzegane są odpowiednie określone limity;
- c) należy przeprowadzić wyrywkową analizę okresową próbek pobranych po przywozie, aby uzasadnić dalsze poleganie na próbkach pobranych w państwie trzecim;
- d) warunki przechowywania i transportu produktu gotowego i próbek należy sprawdzić przed certyfikacją danej serii;
- e) dokumentacja serii dostarczana przez miejsce wytwarzania w państwie trzecim musi być sporządzona w formacie i języku zrozumiałym dla importera;
- f) odpowiednia dokumentacja dotycząca zamówień i dostawy musi być dostępna do wglądu w miejscu wytwarzania odpowiedzialnym za certyfikację;
- g) w przypadku gdy serie są podzielone, a częściowe ilości przywożone oddzielnie, uzgodnienie ilości podlega weryfikacji i udokumentowaniu. Wszelkie rozbieżności są badane na odpowiedzialność osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii;
- h) miejsce wytwarzania odpowiedzialne za certyfikację dba o realizację programu ciągłego badania stabilności oraz pobranie próbek referencyjnych i archiwalnych. Program ciągłego badania stabilności można realizować w miejscu wytwarzania znajdującym się w państwie trzecim.
4. Miejsce wytwarzania odpowiedzialne za certyfikację kwalifikuje producenta z państwa trzeciego i prowadzi okresowe monitorowanie, w tym poprzez audyty na miejscu, w celu zapewnienia zgodności z dobrą praktyką wytwarzania i warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Artykuł 41

Działania związane z przepakowywaniem

Osoba wykwalifikowana w miejscu wytwarzania, w którym wykonuje się wyłącznie działania związane z przepakowywaniem, poświadczają, że przepakowywanie zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wymogami dobrej praktyki wytwarzania.

Artykuł 42

Postępowanie w przypadku nieplanowanych odchyień

W przypadku wystąpienia nieplanowanego odchylenia związanego z procesem wytwarzania lub metodami kontroli analitycznej osoba wykwalifikowana może potwierdzić zgodność lub certyfikować serię tylko wtedy, gdy spełnione są następujące warunki:

- a) zachowana jest zgodność ze specyfikacjami substancji czynnych, substancji pomocniczych, materiałów opakowaniowych i produktu gotowego;
- b) przeprowadzono dogłębną ocenę wpływu odchylenia, która potwierdza wniosek, że wystąpienie odchylenia nie ma negatywnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo ani skuteczność produktu;
- c) w stosownych przypadkach, oceniono potrzebę włączenia serii, których odchylenie dotyczy, do programu ciągłego badania stabilności.

ROZDZIAŁ IX

DZIAŁANIA ZLECANE NA ZEWNĄTRZ

Artykuł 43

Wymogi dotyczące działań zleczanych na zewnątrz

1. Zlecenie na zewnątrz działań związanych z wytwarzaniem lub kontrolą weterynaryjnych produktów leczniczych odbywa się na podstawie pisemnej umowy, która jasno określa obowiązki każdej ze stron.
2. Producent („zleceniodawca”) ocenia odpowiedniość wykonawcy („zleceniobiorca”) do wykonywania zleczanych działań.
3. Zleceniodawca zapewnia przekazanie zleceniobiorcy odpowiednich informacji na potrzeby realizacji zleczonych działań oraz upewnia się, że zleceniobiorca jest świadomy potencjalnych problemów związanych z produktem lub działaniami, które mogą stanowić zagrożenie dla pomieszczeń, sprzętu, personelu, innych materiałów lub innych produktów.
4. W umowie należy uwzględnić następujące dodatkowe kwestie:
 - a) zleceniobiorca zobowiązuje się do przestrzegania zasad dobrej praktyki wytwarzania;
 - b) zleceniobiorca zezwala na przeprowadzanie audytów lub inspekcji przez zleceniodawcę i właściwe organy w związku ze zleczanymi działaniami;
 - c) wszystkie zapisy dotyczące zleczonych działań, jak również próbki referencyjne są przekazywane zleceniodawcy albo, ewentualnie, zleceniodawcy przyznaje się do nich dostęp;
 - d) zleceniobiorca nie może podzlecać zadań powierzonych mu w ramach umowy bez pisemnej zgody zleceniodawcy.
5. Zleceniodawca dokonuje przeglądu i oceny zapisów oraz wyników związanych ze zleczonymi działaniami oraz, w stosownych przypadkach, podejmuje odpowiednie działania.

ROZDZIAŁ X

WADY JAKOŚCIOWE I WYCOFANIE PRODUKTÓW Z UŻYWANIA

Artykuł 44

Wady jakościowe

1. Wprowadza się system zapewniający, by wszystkie skargi dotyczące jakości, otrzymane ustnie lub pisemnie, były rejestrowane i dokładnie wyjaśniane w drodze postępowań wyjaśniających oraz aby podjęto odpowiednie działania, w tym, w stosownych przypadkach, wycofanie weterynaryjnego produktu leczniczego z użytkowania.
2. Personel odpowiedzialny za zarządzanie skargami dotyczącymi jakości i prowadzenie postępowań wyjaśniających dotyczących wad jakościowych musi być niezależny od działów marketingu i sprzedaży, chyba że istnieje uzasadnienie dla takiej zależności. Jeżeli osoba wykwalifikowana zaangażowana w certyfikację danych serii nie uczestniczy w postępowaniu, musi zostać o nim poinformowana w odpowiednim czasie.
3. Opracowuje się procedury operacyjne opisujące działania, które należy podjąć po otrzymaniu skargi dotyczącej jakości. Procedury operacyjne obejmują co najmniej następujące elementy:
 - a) określenie zakresu wady jakościowej;
 - b) ocenę ryzyka stwarzanego przez wadę jakościową;
 - c) określenie potencjalnych przyczyn źródłowych wady jakościowej lub, w przypadku gdy ustalenie takiej przyczyny jest niemożliwe, najbardziej prawdopodobnego powodu wystąpienia wady;
 - d) potrzebę zastosowania odpowiednich środków minimalizacji ryzyka;

- e) potrzebę zastosowania środków naprawczych lub zapobiegawczych;
 - f) ocenę wpływu, jaki każde działanie związane z wycofaniem z używania może mieć na dostępność weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - g) komunikację wewnętrzną i zewnętrzną, która ma być prowadzona.
4. Jeżeli zarządzanie skargami dotyczącymi jakości i podejrzaniem wad jakościowych odbywa się na szczeblu centralnym w organizacji, należy udokumentować odpowiednie role i obowiązki zainteresowanych stron.
5. Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy jest wytwarzany przez podmiot, który nie jest posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, rolę i obowiązki producenta, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i każdej innej odpowiedniej osoby trzeciej ustanawia się w formie pisemnej.
6. W przypadku wykrycia lub podejrzenia wady jakościowej w serii należy rozważyć, czy zachodzi potrzeba skontrolowania innych serii lub – w stosownych przypadkach – innych produktów w celu ustalenia, czy również one mogą być dotknięte tą wadą. Przeprowadza się postępowanie wyjaśniające dotyczące serii, które mogą zawierać części wadliwej serii lub składników.
7. Postępowania wyjaśniające dotyczące wad jakościowych obejmują przegląd poprzednich sprawozdań dotyczących wad jakościowych lub innych istotnych informacji wskazujących na konkretne lub powtarzające się problemy.
8. Priorytetem w trakcie postępowania jest zapewnienie wdrożenia odpowiednich środków minimalizacji ryzyka. Wszystkie przyjęte decyzje i środki muszą odzwierciedlać poziom ryzyka i podlegają udokumentowaniu. Skuteczność wdrożonych środków naprawczych i zapobiegawczych podlega monitorowaniu.
9. Wady jakościowe należy zgłaszać w odpowiednim czasie posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku potwierdzonej wady jakościowej, która może skutkować wycofaniem produktu z używania lub nietypowym ograniczeniem jego dostępności, należy również poinformować o tym fakcie właściwe organy. Nieplanowane odchylenia, o których mowa w art. 42, nie wymagają zgłoszenia.
10. Środki wprowadzone w celu usunięcia wad jakościowych muszą być proporcjonalne do ryzyka, przy czym nadrzędnym celem jest ochrona leczonych zwierząt oraz bezpieczeństwo użytkownika. W miarę możliwości działania, które należy podjąć, muszą być wcześniej omówione z zainteresowanymi właściwymi organami.

Artykuł 45

Wycofanie produktu z używania

1. Ustanawia się procedury wycofywania produktów z używania, określające sposób inicjowania wycofania, podmioty, które należy poinformować w przypadku wycofania z używania (w tym odpowiednie organy), oraz zasady postępowania z materiałem wycofanym z używania. Należy jasno określić rolę i zadania producenta i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do rozpoczęcia i organizacji wycofywania produktów z używania.
2. Wycofywanie produktu z używania można rozpocząć bezwzględnie i w dowolnym momencie. W pewnych przypadkach, w celu ochrony zdrowia konsumentów lub zwierząt, może zaistnieć konieczność wycofania produktów z używania przed ustaleniem przyczyny źródłowej wad jakościowych lub określeniem pełnego ich zakresu.
3. Skuteczność procedury wycofania z używania jest poddawana okresowej ocenie, zarówno w godzinach pracy, jak i poza normalnymi godzinami pracy. Należy rozważyć możliwość przeprowadzenia działań w formie próbnego wycofania produktu z używania, a wynik tej oceny podlega udokumentowaniu.
4. Produkty wycofane z używania muszą być identyfikowane i przechowywane oddzielnie w bezpiecznym obszarze do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu. Postępy w realizacji procedury wycofania z używania dokumentuje się aż do jej zakończenia i sporządzenia sprawozdania końcowego, które zawiera uzgodnienie dostarczonych i odzyskanych ilości danych produktów lub serii.
5. Przed rozpoczęciem procesu wycofywania z używania informuje się o tym fakcie wszystkie właściwe organy, chyba że konieczne jest podjęcie pilnych działań w celu ochrony zdrowia konsumentów lub zwierząt. Właściwe organy muszą zostać poinformowane również w sytuacjach, gdy nie wnioskowano o wycofanie z używania wadliwej serii z uwagi na upływanie jej terminu ważności.
6. Oprócz wycofania z używania istnieją inne działania zmniejszające ryzyko, które można rozważyć, w celu zarządzania ryzykiem związanym z wadami jakościowymi, takie jak przekazywanie odpowiednich informacji pracownikom opieki zdrowotnej. Takie postępowanie musi zostać omówione i uzgodnione z właściwymi organami.

ROZDZIAŁ XI
PRZEPISY KOŃCOWE

Artykuł 46

Wejście w życie i rozpoczęcie stosowania

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 16 lipca 2026 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 17 października 2025 r.

W imieniu Komisji
Przewodnicząca
Ursula VON DER LEYEN

ZAŁĄCZNIK I

PRODUKTY STERYLNE I WYTWARZANIE ASEPTYCZNE

SEKCJA I

ZAKRES

Dodatkowe wymogi określone w niniejszym załączniku mają zastosowanie do wytwarzania produktów sterylnych i produktów, w przypadku których wymagane jest wytwarzanie aseptyczne.

SEKCJA II

ZASADY OGÓLNE

- II.1. Wytwarzanie produktów sterylnych podlega szczególnym wymogom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz zanieczyszczenia cząsteczkami stałymi i endotoksynami/pirogenami. W szczególności uwzględnia się następujące aspekty:
- a) pomieszczenia, sprzęt i procesy muszą być odpowiednio projektowane, kwalifikowane lub walidowane oraz, w stosownych przypadkach, poddawane ciągłej weryfikacji. Rozważa się zastosowanie odpowiednich technologii (np. systemów barier o ograniczonym dostępie, izolatorów, systemów robotycznych, metod szybkich/alternatywnych i systemów stałego monitorowania) w celu zwiększenia ochrony produktu przed potencjalnymi zewnętrznymi źródłami zanieczyszczeń endotoksynami/pirogenami, cząstkami stałymi oraz zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi, a także pomocy w szybkim wykrywaniu potencjalnych zanieczyszczeń w środowisku i produkcji;
 - b) personel musi posiadać odpowiednie kwalifikacje, doświadczenie oraz przeszkolenie, ze szczególnym uwzględnieniem zasad dotyczących ochrony produktów sterylnych;
 - c) procesy i systemy monitorowania służące do wytwarzania produktów sterylnych muszą być projektowane, uruchamiane, kwalifikowane, monitorowane oraz regularnie poddawane przeglądowi przez personel posiadający odpowiednią wiedzę (w tym na temat aspektów związanych z procesem oraz odpowiednią wiedzę inżynierską i mikrobiologiczną);
 - d) surowce i materiały opakowaniowe muszą być odpowiednio kontrolowane i badane w celu zapewnienia, by poziom obciążenia biologicznego i endotoksyny/pirogenu był odpowiedni do ich zastosowania;
 - e) procesy związane z wykańczaniem i przechowywaniem produktów sterylnych nie mogą zagrażać sterylności produktu. Kwestie, które należy wziąć pod uwagę w tym względzie, obejmują integralność pojemnika oraz utrzymanie odpowiednich warunków przechowywania;
 - f) wszystkie niezgodności, takie jak niepowodzenia badania sterylności, odchylenia od parametrów monitoringu środowiska lub odchylenia od ustalonych procedur, muszą zostać odpowiednio zbadane przed certyfikacją/zwolnieniem serii. W ramach badania określa się potencjalny wpływ na proces i jakość produktu, jak również możliwość oddziaływania na inne procesy lub serie. Powód włączenia lub wyłączenia produktu lub serii z zakresu badania musi być wyraźnie uzasadniony i udokumentowany.
- II.2. Zarządzanie procesami, sprzętem, pomieszczeniami i działaniami w zakresie wytwarzania odbywa się zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości w celu aktywnego identyfikowania, oceniania i kontrolowania potencjalnego ryzyka w zakresie jakości. Samo monitorowanie lub badanie nie jest uznawane za wystarczające do zapewnienia sterylności.
- II.3. Producent opracowuje strategię kontroli zanieczyszczeń i wdraża ją w zakładzie. Strategia kontroli zanieczyszczeń ma na celu zapobieganie zanieczyszczeniu poprzez określenie wszystkich krytycznych punktów kontroli i ocenę skuteczności wszystkich kontroli (projektowych, proceduralnych, technicznych i organizacyjnych), jak również środków monitorowania wdrożonych w celu zarządzania ryzykiem. Skuteczność strategii kontroli zanieczyszczeń podlega okresowym przeglądom i, w stosownych przypadkach, jest aktualizowana, wspierając także ciągłe doskonalenie metod wytwarzania i kontroli.

- II.4. Chociaż strategia kontroli zanieczyszczeń obejmuje szereg wzajemnie powiązanych środków, które zazwyczaj są oceniane, kontrolowane i monitorowane indywidualnie, ich skuteczność ocenia się w ujęciu całościowym.
- II.5. Opracowanie strategii kontroli zanieczyszczeń wymaga szczegółowej wiedzy technicznej oraz znajomości procesów. Potencjalnymi źródłami zanieczyszczeń są gruz mikrobiologiczny i komórkowy (np. pirogeny, endotoksyny), a także cząstki stałe (np. szkło oraz inne widoczne i niewidoczne cząstki stałe). Elementy, które należy uwzględnić w strategii kontroli zanieczyszczeń, obejmują między innymi:
- projekt zakładu i procesów, wraz z powiązaną dokumentacją,
 - pomieszczenia i sprzęt,
 - personel,
 - instalacje wspomagające,
 - kontrole surowców, w tym kontrole wewnątrzprocesowe,
 - pojemniki na produkty i zamknięcia,
 - zatwierdzanie dostawców kluczowych komponentów i dostawców najważniejszych usług,
 - zarządzanie działaniami zlecanymi na zewnątrz oraz dostępność/przekazywanie najważniejszych informacji między stronami,
 - walidację procesu, w tym walidację procesów sterylizacji,
 - zapobiegawcze środki konserwacji: utrzymanie sprzętu, instalacji wspomagających i pomieszczeń (planowana i nieplanowana konserwacja) w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia,
 - czyszczenie i dezynfekcję,
 - systemy monitorowania, w tym ocenę wykonalności wprowadzenia naukowo uzasadnionych, alternatywnych metod, które optymalizują wykrywanie zanieczyszczenia środowiskowego,
 - mechanizmy zapobiegawcze: analizę trendu, dokładne badanie, analizę przyczyn źródłowych, działania naprawcze i zapobiegawcze oraz potrzebę opracowania kompleksowych narzędzi na potrzeby badań,
 - ciągłe doskonalenie w oparciu o informacje uzyskane na podstawie powyższych elementów.
- II.6. Zmiany w istniejących systemach ocenia się pod kątem ich wpływu na strategię kontroli zanieczyszczeń przed ich wdrożeniem oraz po nim.
- II.7. Producent podejmuje wszelkie kroki i wprowadza środki ostrożności, aby zapewnić sterylność produktów wytwarzanych w pomieszczeniach. Nie można polegać wyłącznie na jakimkolwiek procesie końcowym ani badaniu produktu gotowego.

SEKCJA III

POMIESZCZENIA

- III.1. **Wymogi ogólne**
- III.1.1. Wytwarzanie produktów sterylnych odbywa się w odpowiednich pomieszczeniach czystych, do których wejście prowadzi przez przebiegające pełniące funkcję śluz zarówno dla personelu, jak i dla sprzętu oraz materiałów.
- III.1.2. Pomieszczenia czyste i przebiegające muszą być utrzymane w odpowiednich standardach czystości i zasilane powietrzem, które jest dostarczane przez filtry o odpowiedniej efektywności. Kontrole i monitorowanie są naukowo uzasadnione i umożliwiają skuteczną ocenę warunków środowiskowych w pomieszczeniach czystych, śluzach i oknach przelotowych.

- III.1.3. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu oraz napełnianiem przeprowadza się w pomieszczeniu czystym lub pomieszczeniach z użyciem odpowiednich środków technicznych i funkcjonalnego rozdzielania czynności, tak aby zapobiec pomyłkom i zanieczyszczeniu.
- III.1.4. Systemy barier o ograniczonym dostępie (RABS) ⁽¹⁾ lub izolatory mogą zminimalizować zanieczyszczenie mikrobiologiczne związane z bezpośrednimi interwencjami człowieka w strefie krytycznej ⁽²⁾. Ich użycie rozważa się zatem w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń; stosowanie metod alternatywnych musi być uzasadnione.
- III.1.5. Stosuje się następujące klasy pomieszczeń czystych/stref:
- klasa A: w przypadku operacji wysokiego ryzyka, takich jak linia aseptycznego wytwarzania, strefa napełniania, obszar zamykania opakowań korkami, obszar, gdzie znajdują się otwarte opakowania podstawowe, lub obszar wykonywania połączeń aseptycznych pod ochroną pierwszego powietrza ⁽³⁾.
Warunki klasy A zazwyczaj zapewnia się poprzez miejscową ochronę nawiewanego powietrza, taką jak stanowiska pracy z jednokierunkowym przepływem powietrza ⁽⁴⁾ w RABS lub izolatorach. Utrzymanie jednokierunkowego przepływu powietrza wykazuje się i poddaje kwalifikacji w całym obszarze klasy A. Bezpośrednia interwencja operatorów w obszarze klasy A (np. bez zabezpieczenia w postaci technologii barierowych i portów z rękawicami) zostaje zminimalizowana;
 - klasa B: jest to pomieszczenie czyste służące jako otoczenie pomieszczenia klasy A wykorzystywanego do aseptycznego przygotowywania i napełnienia (z wyjątkiem izolatorów). Różnice ciśnienia powietrza są stale monitorowane. W przypadku zastosowania technologii izolatora można rozważyć wykorzystanie pomieszczenia czystego o klasie niższej niż klasa B (zob. sekcja III.3.3 niniejszego załącznika);
 - klasy C i D: w przypadku mniej krytycznych etapów wytwarzania produktów sterylnych napełnionych aseptycznie lub jako otoczenie dla izolatorów. Mogą one być również stosowane do przygotowania/napełnienia produktów sterylizowanych finalnie.
- III.1.6. W pomieszczeniach czystych i strefach krytycznych wszelkie odkryte powierzchnie są gładkie, szczelne i nieuszkodzone, aby zminimalizować rozsiewanie lub gromadzenie się cząstek stałych lub mikroorganizmów.
- III.1.7. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia nie może być miejsc trudno dostępnych do skutecznego czyszczenia. W związku z tym ogranicza się do minimum liczbę wystających krawędzi, półek, szafek i sprzętu. Drzwi muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć elementów, których nie można wyczyścić. Z tego powodu niewskazane są drzwi rozsuwane.
- III.1.8. Materiały stosowane w pomieszczeniach czystych, zarówno konstrukcyjne, jak i inne przedmioty używane w pomieszczeniu, muszą być wybrane tak, aby ograniczyć uwalnianie się z nich cząstek stałych oraz umożliwić wielokrotne stosowanie środków czyszczących, dezynfekcyjnych i sporobójczych w razie potrzeby.
- III.1.9. Sufity muszą być skonstruowane i uszczelnione, aby zabezpieczyć pomieszczenia przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.
- III.1.10. W obszarach o klasach czystości A i B zabronione jest umieszczanie zlewów i odpływów. W pomieszczeniach czystych innych klas muszą zostać zainstalowane przerwy powietrzne pomiędzy urządzeniem lub zlewem a odpływem. Odpływy podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie muszą być wyposażone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody oraz muszą być regularnie czyszczone, dezynfekowane i konserwowane.

⁽¹⁾ Do celów niniejszego załącznika „system barier o ograniczonym dostępie” oznacza system, który zapewnia zamknięte, lecz nie w pełni uszczelnione środowisko, spełniające określone warunki jakości powietrza oraz wykorzystujący obudowę ze sztywnymi ścianami i zintegrowane rękawice w celu oddzielenia jego wnętrza od otoczenia środowiska pomieszczenia czystego. Wewnętrzne powierzchnie RABS są odkażane i poddawane dekontaminacji przy użyciu środka sporobójczego. Operatorzy używają rękawic, kombinezonów, systemów szybkiego transferu oraz innych zintegrowanych portów transferowych do wykonywania manipulacji lub przenoszenia materiałów do wnętrza RABS. W zależności od projektu drzwi są otwierane sporadycznie i tylko w ściśle określonych warunkach.

⁽²⁾ Do celów niniejszego załącznika „strefa krytyczna” oznacza wyznaczone miejsce w obszarze przetwarzania aseptycznego, w którym produkt i powierzchnie krytyczne są narażone na działanie środowiska.

⁽³⁾ Do celów niniejszego załącznika „pierwsze powietrze” oznacza przefiltrowane powietrze, którego przepływ nie został zakłócony przed kontaktem z eksponowanym produktem i powierzchniami kontaktującymi się z produktem.

⁽⁴⁾ Do celów niniejszego załącznika „jednokierunkowy przepływ powietrza” oznacza przepływ powietrza, w którym powietrze przepływa w jednym kierunku w sposób stały i jednorodny oraz z wystarczającą prędkością, aby w powtarzalny sposób usuwać cząstki stałe z krytycznego obszaru przetwarzania lub badania.

- III.1.11. Pomieszczenia czyste muszą być zasilane filtrowanym powietrzem, które utrzymuje nadciśnienie lub dodatni przepływ powietrza w stosunku do otaczającego środowiska o niższej klasie czystości we wszystkich warunkach operacyjnych, zapewniając skuteczną wymianę powietrza w obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnej klasie czystości musi wynosić co najmniej 10 Pa (wartość orientacyjna). Szczególną uwagę poświęca się ochronie strefy krytycznej.
- III.1.12. Wyżej wymienione wymogi dotyczące dostarczanego powietrza i różnic ciśnień można w razie potrzeby modyfikować, aby ograniczyć rozprzestrzenianie się określonych materiałów (np. produkty chorobotwórcze, o wysokiej toksyczności lub promieniotwórcze lub żywe kultury wirusowe lub bakteryjne). Modyfikacja może obejmować śluzy, w których panuje nadciśnienie lub podciśnienie i które zapobiegają zanieczyszczeniu otaczających obszarów niebezpiecznym materiałem. W przypadku gdy ze względu na zapewnienie ochrony konieczny jest przepływ powietrza do strefy krytycznej, źródło powietrza musi znajdować się w obszarze o tej samej lub wyższej klasie czystości.
- III.1.13. Dekontaminacja obiektów (np. pomieszczeń czystych oraz systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC)) oraz oczyszczanie powietrza opuszczającego obszar czysty mogą być konieczne w przypadku niektórych operacji na podstawie oceny ryzyka (np. w kontekście wytwarzania z wykorzystaniem materiałów chorobotwórczych, o wysokiej toksyczności, materiałów promieniotwórczych lub żywych kultur wirusowych lub bakteryjnych, gdy istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się do środowiska lub gdy wykryto zanieczyszczenie).
- III.1.14. Należy wizualizować schematy przepływu powietrza w pomieszczeniach czystych i strefach oraz wykazać, że powietrze nie przedostaje się z obszarów o niższej klasie czystości do obszarów o wyższej klasie czystości oraz nie przemieszcza się z mniej czystych obszarów (takich jak podłoga), od operatorów lub sprzętu, co może spowodować przeniesienie zanieczyszczenia do obszarów wyższej klasy. W szczególności zastosowanie mają następujące zasady:
- w przypadku gdy wymagany jest jednokierunkowy przepływ powietrza, przeprowadza się badania wizualizacji w celu potwierdzenia zgodności;
 - w przypadku gdy po napełnieniu zamknięte opakowania z produktem są przekazywane do sąsiedniego pomieszczenia czystego o niższej klasie czystości przez mały port wyjściowy, badania wizualizacji przepływu powietrza muszą wykazać, że powietrze nie przedostaje się z pomieszczeń czystych niższej klasy czystości do obszaru klasy B;
 - jeżeli wykazano, że ruch powietrza stwarza ryzyko zanieczyszczenia obszaru czystego lub strefy krytycznej, wdraża się działania naprawcze, takie jak poprawa projektu;
 - badania schematu przepływu powietrza przeprowadza się zarówno w stanie „w spoczynku”, jak i „w działaniu” (np. symulując interwencje operatora). Zachowuje się nagrania wideo schematów przepływu powietrza. Wyniki badań wizualizacji powietrza muszą być udokumentowane i należy je uwzględnić przy ustalaniu programu monitoringu środowiska w obiekcie.
- III.1.15. Między pomieszczeniami czystymi lub między izolatorami a ich otoczeniem montuje się wskaźniki różnicy ciśnień powietrza. Wartości zadane i krytyczność różnic ciśnienia powietrza uwzględnia się w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń. Różnice ciśnienia powietrza określone jako krytyczne muszą być stale monitorowane i rejestrowane. Musi istnieć system ostrzegania, który natychmiast wskazuje wszelkie awarie dotyczące dopływu powietrza lub zmniejszenia różnic ciśnień powietrza (poniżej ustalonych limitów dla wartości uznanych za krytyczne) oraz ostrzega o nich operatorów. Nie wolno ignorować sygnału ostrzegawczego bez przeprowadzenia oceny i musi być dostępna procedura określająca kroki, które należy podjąć w przypadku pojawienia się sygnału ostrzegawczego. W przypadku ustawienia opóźnień alarmów należy je ocenić i uzasadnić. Inne różnice ciśnienia powietrza muszą być monitorowane i rejestrowane w regularnych odstępach czasu.
- III.1.16. Obiekty muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby umożliwić obserwację działalności produkcyjnej spoza obszarów klasy A i B (np. przez instalację okien lub zdalnych kamer z pełnym widokiem na obszar i procesy, aby umożliwić obserwację i nadzór bez konieczności wchodzenia). Wymóg ten wdraża się przy projektowaniu nowych obiektów lub podczas modernizacji istniejących obiektów.

III.2. Transfer sprzętu i materiałów oraz przemieszczanie się personelu

- III.2.1. Transfer sprzętu i materiałów do pomieszczeń czystych i stref krytycznych oraz z pomieszczeń czystych i stref krytycznych jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń, w związku z czym wdraża się odpowiednie kontrole. W szczególności transfer materiałów, sprzętu i komponentów do obszarów klasy A lub B odbywa się w procesie jednokierunkowym. W miarę możliwości przedmioty są sterylizowane i przekazywane do tych obszarów za pośrednictwem sterylizatorów przelotowych umieszczonych w ścianie pomieszczenia (np. autoklawu dwudrzwiowego lub komory depirogenizacyjnej/tunelu depirogenizacyjnego). W przypadku gdy sterylizacja przedmiotów po dokonaniu transferu nie jest możliwa, wdraża się zwalidowaną procedurę umożliwiającą osiągnięcie tego samego celu, jakim jest zapobieganie wprowadzaniu zanieczyszczeń (np. skuteczny proces dezynfekcji podczas transferu, systemy szybkiego transferu do izolatorów lub zastosowanie filtra zatrzymującego bakterie w przypadku materiałów gazowych lub ciekłych). Usuwanie przedmiotów z obszarów klas A i B (np. materiałów, odpadów, próbek środowiskowych) odbywa się w odrębnym procesie jednokierunkowym. Jeżeli nie jest to możliwe, rozważa się rozłożenie przemieszczania w czasie (materiały przychodzące/wychodzące) oraz stosuje odpowiednie kontrole w celu uniknięcia potencjalnego zanieczyszczenia.
- III.2.2. Jedynie materiały i sprzęt, które zostały umieszczone w zatwierdzonym wykazie opracowanym na podstawie oceny przeprowadzonej podczas walidacji procesu transferu, są przenoszone przez służę lub okna przelotowe do obszarów klas A lub B. Wszelkie niezatwierdzone przedmioty, które wymagają przeniesienia, muszą być wstępnie zatwierdzone jako wyjątek.
- III.2.3. W ramach przemieszczania materiałów lub sprzętu z obszaru o niższej klasie czystości lub nieklasyfikowanego do obszarów o wyższej klasie czystości przeprowadza się czyszczenie i dezynfekcję proporcjonalnie do ryzyka. Sprzęt i materiały (przeznaczone do stosowania w obszarze klasy A) są chronione podczas tranzytu przez obszar klasy B. Stosuje się i rejestruje odpowiednie środki oceny i ograniczania ryzyka, w tym specjalny program dezynfekcji i monitorowania zatwierdzony przez dział odpowiedzialny za zapewnienie jakości.
- III.2.4. Śluzę projektuje się i stosuje w taki sposób, aby zapewnić fizyczne oddzielenie i zminimalizować zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia cząstkami stałymi poszczególnych obszarów, oraz stosuje się je w celu przekazywania materiałów i przemieszczania się personelu między obszarami różnych klas. Tam, gdzie jest to możliwe, śluzę stosowane do przemieszczania się personelu są oddzielone od śluz wykorzystywanych do przekazywania materiałów. Jeżeli nie jest to możliwe, rozważa się rozłożenie w czasie przemieszczania się i przekazywania (personel/materiały). Śluzy muszą być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem, aby zapewnić utrzymanie określonej klasy czystości pomieszczenia czystego. Ostatnia część śluz w stanie „w spoczynku” musi mieć taką samą klasę czystości (uwzględniając cząstki ożywione i całkowitą liczbę cząstek stałych) jak pomieszczenie czyste, do którego prowadzi. Wskazane jest korzystanie z oddzielnych przebieralni w celu wejścia do obszaru klasy B i wyjścia z niego. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozważyć rozłożenie tych działań w czasie (wejście/wyjście). Jeżeli ryzyko zanieczyszczenia jest wysokie, stosuje się oddzielne przebieralnie wejściowe i wyjściowe dla obszarów produkcyjnych.
- III.2.5. Śluzy muszą być zaprojektowane w następujący sposób:
- śluzy osobowe ⁽⁵⁾: ogólnie rzecz biorąc, urządzenia do mycia rąk zazwyczaj znajdują się wyłącznie w pierwszej części przebieralni i nie są obecne w przebieralniach bezpośrednio prowadzących do obszaru klasy B,
 - śluzy materiałowe ⁽⁶⁾: śluzy i okna przelotowe muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby chronić środowisko wyższej klasy, na przykład przez skuteczną wentylację dzięki aktywnemu dopływowi przefiltrowanego powietrza.
- Drzwi wejściowe i wyjściowe okien przelotowych oraz śluz (dla materiałów i personelu) nie mogą być otwierane jednocześnie. W przypadku śluz prowadzących do obszarów klas A i B stosuje się system blokujący. W przypadku śluz prowadzących do obszarów klas C i D wdraża się co najmniej wizualny lub dźwiękowy system ostrzegania. Jeżeli jest to konieczne do utrzymania rozdzielenia obszarów, ustala się opóźnienie czasowe między zamknięciem a otwarciem zablokowanych drzwi.

⁽⁵⁾ Do celów niniejszego załącznika „śluz osobowa” oznacza obszar o zwiększonej czystości wykorzystywany do wejścia personelu (np. z obszaru klasy D do obszaru klasy C lub z obszaru klasy C do obszaru klasy B).

⁽⁶⁾ Do celów niniejszego załącznika „śluz materiałowa” oznacza obszar wykorzystywany do transferu materiałów i sprzętu.

III.3. Technologie barierowe

III.3.1. Izolatory i RABS oraz powiązane procesy muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić ochronę przez oddzielenie środowiska klasy A od środowiska sąsiadującego pomieszczenia. Zagrożenia wynikające z wprowadzenia lub usunięcia przedmiotów podczas przetwarzania są minimalizowane przez wdrożenie odpowiednich technologii lub zwalidowanych systemów.

III.3.2. Projekt stosowanej technologii i procesów musi zapewniać utrzymanie odpowiednich warunków w strefie krytycznej w celu ochrony produktu narażonego na wpływ środowiska podczas operacji.

a) Wymogi dotyczące izolatorów:

- konstrukcja izolatorów typu otwartego musi gwarantować warunki klasy A z ochroną strefy krytycznej zapewnioną przez pierwsze powietrze i jednokierunkowy przepływ powietrza, które w trakcie przetwarzania omywa i osłania produkt narażony na wpływ środowiska,
- konstrukcja izolatorów typu zamkniętego musi zapewniać warunki klasy A odpowiednio chroniące produkt narażony na wpływ środowiska podczas przetwarzania. W izolatorach typu zamkniętego, w których są wykonywane proste operacje, przepływ powietrza może nie być w pełni jednokierunkowy. Jakikolwiek turbulentny przepływ powietrza⁽⁷⁾ nie może jednak zwiększać ryzyka zanieczyszczenia produktu narażonego na wpływ środowiska. W przypadku gdy w izolatorach typu zamkniętego znajdują się linie przetwarzania, zapewnia się warunki klasy A z ochroną strefy krytycznej zapewnioną przez pierwsze powietrze i jednokierunkowy przepływ powietrza, które w trakcie przetwarzania omywa i osłania produkt narażony na wpływ środowiska,
- izolatory pracujące w podciśnieniu stosuje się wyłącznie wtedy, gdy zabezpieczenie produktu uważa się za niezbędne (np. produkty radiofarmaceutyczne), a specjalistyczne środki kontroli ryzyka stosuje się w celu zapewnienia, by strefa krytyczna nie została zagrożona.

b) Wymogi dotyczące RABS: konstrukcja RABS musi zapewniać warunki klasy A z jednokierunkowym przepływem powietrza i ochroną zapewnioną przez pierwsze powietrze w strefie krytycznej. Konieczne jest utrzymanie dodatniego przepływu powietrza ze strefy krytycznej do otaczającego środowiska.

III.3.3. Środowisko otaczające izolatory lub RABS musi zapewnić minimalizację ryzyka przeniesienia zanieczyszczenia.

a) Wymogi dotyczące izolatorów:

- zastosowana klasyfikacja środowiska otaczającego opiera się na ocenie ryzyka i jest uzasadniona w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń. Środowisko otaczające izolator typu otwartego co do zasady odpowiada minimalnie klasie C, a środowisko otaczające izolator typu zamkniętego odpowiada minimalnie klasie D,
- kluczowe kwestie do rozważenia podczas przeprowadzania oceny ryzyka w kontekście strategii kontroli zanieczyszczeń w izolatorze obejmują program dekontaminacji biologicznej, zakres automatyzacji, wpływ manipulacji przy użyciu rękawic, które mogą potencjalnie zagrozić ochronie krytycznych punktów procesu zapewnianej przez pierwsze powietrze, wpływ potencjalnej utraty integralności bariery/rękawicy, stosowane mechanizmy transferu i działania takie jak konfiguracja lub konserwacja wymagające otwarcia drzwi przed końcową dekontaminacją biologiczną izolatora. W przypadku zidentyfikowania dodatkowego ryzyka w procesie wdraża się wyższą klasę czystości środowiska otaczającego, chyba że inne rozwiązanie zostanie odpowiednio uzasadnione w strategii kontroli zanieczyszczeń,
- badania schematu przepływu powietrza przeprowadza się na stykach izolatorów typu otwartego, aby wykazać brak wnikania powietrza do ich wnętrza.

⁽⁷⁾ Do celów niniejszego załącznika „turbulentny przepływ powietrza” oznacza powietrze, które nie jest jednokierunkowe. Turbulentny przepływ powietrza w pomieszczeniach czystych przepłykuje pomieszczenie czyste przez rozcieńczanie przepływu mieszanego i zapewnia utrzymanie akceptowalnej jakości powietrza.

- b) Wymogi dotyczące RABS: środowisko otaczające RABS stosowanego w procesach przetwarzania aseptycznego odpowiada co najmniej klasie B; przeprowadza się badania schematu przepływu powietrza, aby wykazać brak wnikania powietrza podczas interwencji, w tym podczas otwierania drzwi, jeśli ma to zastosowanie.
- III.3.4. Materiały stosowane w systemach rękawic (zarówno w przypadku izolatorów, jak i RABS) muszą mieć odpowiednią odporność mechaniczną i chemiczną. Częstotliwość wymiany rękawic określa się w strategii kontroli zanieczyszczeń.
- a) Wymogi dotyczące izolatorów:
- badanie szczelności systemu rękawic przeprowadza się z zastosowaniem odpowiedniej metodyki uwzględniającej zamierzone zastosowanie i związane z tym ryzyko. Badania przeprowadza się w określonych odstępach czasu. Ogólnie rzecz biorąc, test integralności rękawic przeprowadza się co najmniej na początku i na końcu każdej serii lub kampanii. W zależności od długości kampanii konieczne może być dodatkowe testowanie integralności rękawic.
- Monitorowanie integralności rękawic obejmuje kontrolę wzrokową przy każdym użyciu rękawic i po każdej manipulacji, która może mieć wpływ na integralność systemu.
- W przypadku ręcznego przetwarzania aseptycznego (tj. gdy operator ręcznie formułuje, napełnia, umieszcza lub uszczelnia otwarty pojemnik ze sterylnym produktem), podczas których wytwarzane są pojedyncze jednostki lub małe serie, częstotliwość weryfikacji integralności może opierać się na innych kryteriach, takich jak początek i koniec każdej sesji produkcyjnej,
- test integralności/szczelności izolatora przeprowadza się w określonych odstępach czasu.
- b) Wymogi dotyczące RABS: rękawice stosowane w obszarze klasy A są sterylizowane przed instalacją i sterylizowane lub skutecznie dekontaminowane zwalidowaną metodą przed każdym wytwarzaniem kampanijnym. Jeżeli w czasie używania rękawice są narażone na wpływ środowiska otaczającego, przeprowadza się dezynfekcję rękawic zatwierdzoną metodą po każdym narażeniu. Przy każdym użyciu należy dokładnie obejrzeć rękawice, a testy integralności rękawic przeprowadzać w określonych odstępach czasu.
- III.3.5. Metody dekontaminacji (czyszczenie i dekontaminacja biologiczna oraz, w stosownych przypadkach, inaktywacja materiałów biologicznych) muszą być należycie udokumentowane. Proces czyszczenia przed etapem dekontaminacji biologicznej ma zasadnicze znaczenie, ponieważ wszelkie pozostałości mogą osłabiać skuteczność procesu dekontaminacji. Należy wykazać, że stosowane środki czyszczące i środki do dekontaminacji biologicznej nie mają niekorzystnego wpływu na produkt wytwarzany w RABS lub izolatorze.
- a) Wymogi dotyczące izolatorów: proces dekontaminacji biologicznej wnętrza izolatora musi być zautomatyzowany, zwalidowany i kontrolowany w ramach określonych parametrów cyklu oraz obejmować środek sporobójczy w odpowiedniej postaci (np. w formie gazowej lub parowej). Rękawice muszą być odpowiednio rozciągnięte, a palce rękawic rozdzielone, aby zapewnić ich kontakt ze środkiem. Zastosowane metody (czyszczenie i dekontaminacja biologiczna z zastosowaniem środka sporobójczego) muszą sprawić, że powierzchnie wewnętrzne i strefa krytyczna izolatora są wolne od mikroorganizmów żywych.
- b) Wymogi dotyczące RABS: dezynfekcja sporobójcza obejmuje rutynowe stosowanie środka sporobójczego przy użyciu metody, która została zwalidowana i gwarantuje objęcie procesem dezynfekcji wszystkich obszarów powierzchni wewnętrznych oraz zapewnia odpowiednie środowisko do prowadzenia przetwarzania aseptycznego.

III.4. Kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste

III.4.1. Pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste, takie jak jednostki z jednokierunkowym przepływem powietrza⁽⁸⁾, RABS i izolatory, stosowane podczas wytwarzania produktów sterylnych/wytwarzania aseptycznego, muszą być kwalifikowane zgodnie z wymaganymi charakterystykami środowiska. Każde działanie wytwórcze wymaga odpowiedniego poziomu czystości środowiska w stanie „w działaniu”, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia wytwarzanego produktu lub stosowanych materiałów. Należy również zachować odpowiednie poziomy czystości w stanach „w spoczynku” i „w działaniu”.

III.4.2. Pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste kwalifikuje się zgodnie z załącznikiem V. Kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste pozwala ocenić poziom zgodności sklasyfikowanego pomieszczenia czystego lub urządzenia zapewniającego powietrze czyste z odpowiednimi wymaganiami, z uwzględnieniem zamierzonego zastosowania⁽⁹⁾. Poniższe elementy wchodzi w zakres wymogów dotyczących kwalifikacji (jeżeli mają zastosowanie do projektu/eksploatacji instalacji):

- badanie szczelności i testy integralności systemu zainstalowanych filtrów,
- badanie przepływu powietrza – objętości i prędkości,
- badanie różnicy ciśnień powietrza,
- badanie kierunku przepływu powietrza i wizualizacja,
- badanie zanieczyszczenia mikrobiologicznego powietrza i powierzchni,
- pomiar temperatury,
- badanie wilgotności względnej,
- badanie odzysku,
- badanie szczelności instalacji.

III.4.3. Klasyfikacja pomieszczeń czystych stanowi część kwalifikacji pomieszczeń czystych. Za pomocą klasyfikacji pomieszczeń czystych ocenia się poziom czystości powietrza poprzez pomiar całkowitego stężenia cząstek. Działania związane z klasyfikacją są planowane i wykonywane w taki sposób, aby uniknąć jakiegokolwiek wpływu na jakość procesu lub produktu. Na przykład klasyfikację wstępną przeprowadza się podczas symulowanych działań, a ponowną klasyfikację podczas symulowania działań lub podczas symulacji procesu aseptycznego.

III.4.4. W przypadku klasyfikacji pomieszczeń czystych mierzy się całkowitą liczbę cząstek stałych o wielkości równej lub większej niż 0,5 µm i 5 µm. Pomiaru tego dokonuje się zarówno w stanie „w spoczynku”, jak i podczas symulowania czynności zgodnie z limitami określonymi w tabeli 1.

- Stan „w spoczynku” to stan, w którym instalacja wszystkich instalacji wspomagających, w tym wszelkich funkcjonujących systemów HVAC, została zakończona, główny sprzęt produkcyjny został zainstalowany zgodnie ze specyfikacją, lecz jest wyłączony, a personel nie przebywa w pomieszczeniu.
- Limity całkowitej liczby cząstek podane w tabeli 1 dla stanu „w spoczynku” zostają osiągnięte po okresie „regeneracji” po zakończeniu działań oraz oczyszczeniu linii. Okres „regeneracji” (wartość orientacyjna wynosi poniżej 20 minut) jest ustalany podczas kwalifikacji pomieszczeń, dokumentowany i przestrzegany zgodnie z procedurami w celu przywrócenia kwalifikowanego stanu czystości, po tym jak zostanie on zakłócony w trakcie działań.

⁽⁸⁾ Do celów niniejszego załącznika „jednostka z jednokierunkowym przepływem powietrza” oznacza komorę zasilaną filtrowanym powietrzem o jednokierunkowym przepływie. Pojęcie to jest zamienne z „jednostką laminarnego przepływu powietrza”.

⁽⁹⁾ Należy zauważyć, że kwalifikacja pomieszczeń czystych jest innym procesem niż monitoring środowiska.

- Stan „w działaniu” to stan, w którym instalacja pomieszczenia czystego jest ukończona, system HVAC jest w pełni sprawny, sprzęt jest zainstalowany i działa w trybie pracy określonym przez producenta oraz jest obecna maksymalna liczba personelu wykonującego lub symulującego rutynowe działania.

Tabela 1

Maksymalne dopuszczalne stężenie całkowitej liczby cząstek stałych do celów klasyfikacji

Klasa	Maksymalne limity całkowitej liczby cząstek stałych $\geq 0,5 \mu\text{m}^3$		Maksymalne limity całkowitej liczby cząstek stałych $\geq 5 \mu\text{m}^3$	
	„w spoczynku”	„w działaniu”	„w spoczynku”	„w działaniu”
A	3 520	3 520	Nie określono ⁽¹⁾	Nie określono ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Nie określono ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nie określono z góry ⁽²⁾	29 300	Nie określono z góry ⁽²⁾

⁽¹⁾ Można rozważyć klasyfikację obejmującą cząstki stałe o wielkości $5 \mu\text{m}$, jeżeli wynika to ze strategii kontroli zanieczyszczeń lub z trendów historycznych.

⁽²⁾ W przypadku klasy D nie określono z góry limitów w stanie „w działaniu”. Producent określa odpowiednie limity w stanie „w działaniu” na podstawie oceny ryzyka i, w stosownych przypadkach, rutynowych danych.

- III.4.5. W celu klasyfikacji pomieszczeń czystych minimalną liczbę miejsc pobierania próbek i ich rozmieszczenie określono w normie ISO 14644 Część 1. W odniesieniu do obszaru przetwarzania aseptycznego i środowiska otaczającego ten obszar (odpowiednio obszary klasy A i klasy B) rozważa się w razie potrzeby dodatkowe miejsca poboru próbek z uwzględnieniem ryzyka oraz ocenia wszystkie krytyczne obszary przetwarzania, takie jak obszar napełniania i zasobniki podające zamknięcia do pojemników. Krytyczne miejsca przetwarzania określa się na podstawie udokumentowanej oceny ryzyka oraz wiedzy na temat procesu i działań wykonywanych na danym obszarze.
- III.4.6. Prędkość przepływu powietrza dostarczanego przez systemy z jednokierunkowym przepływem powietrza musi być wyraźnie uzasadniona w protokole z kwalifikacji, z podaniem miejsca pomiaru prędkości przepływu powietrza. Prędkość przepływu powietrza projektuje się, mierzy i utrzymuje w taki sposób, aby zagwarantować, że odpowiedni jednokierunkowy ruch powietrza zapewnia ochronę produktu i otwartych komponentów w miejscu pracy (np. tam, gdzie są wykonywane czynności wysokiego ryzyka i gdzie produkt lub komponenty są narażone na działanie środowiska). Systemy z jednokierunkowym przepływem powietrza muszą zapewniać jednorodność przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$ (wartość orientacyjna), chyba że w strategii kontroli zanieczyszczeń naukowo uzasadniono wyjście poza ten zakres. Badania wizualizacji przepływu powietrza muszą być skorelowane z pomiarem prędkości przepływu powietrza.
- III.4.7. Określenie poziomu zanieczyszczenia mikrobiologicznego pomieszczeń czystych jest elementem kwalifikacji pomieszczeń czystych. Liczba miejsc pobierania próbek wynika z udokumentowanej oceny ryzyka, wyników uzyskanych podczas kwalifikacji pomieszczeń, badań wizualizacji przepływu powietrza oraz wiedzy na temat procesów i działań wykonywanych w danym obszarze. Maksymalne limity zanieczyszczenia mikrobiologicznego w odniesieniu do każdej klasy wymagane podczas kwalifikacji podano w tabeli 2. Kwalifikacja obejmuje zarówno stan „w spoczynku”, jak i stan „w działaniu”.

Tabela 2

Maksymalny dopuszczalny poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego podczas kwalifikacji

Klasa	Próbka powietrza jtk (°)/m ³	Płytki sedymencyjne (średnica 90 mm) jtk/4 godziny (°)	Płytki odciskowe (średnica 55 mm) jtk/płytkę
A	Brak wzrostu		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) Do celów niniejszego załącznika „jednostka tworząca kolonię” lub „jtk” oznacza pojedynczą wykrywalną kolonię pochodzącą z jednego lub większej liczby mikroorganizmów. Jednostki tworzące kolonię są zazwyczaj wyrażane w jtk na ml w przypadku próbek w postaci płynnej, jtk na m³ w przypadku próbek powietrza i jtk na próbkę w przypadku próbek pobranych na podłożu stałym, takim jak płytki sedymencyjne lub odciskowe.

(²) Płytki sedymencyjne są wystawione na działanie powietrza przez czas trwania operacji i zmieniane zgodnie z wymogami po maksymalnie 4 godzinach. Czas ekspozycji opiera się na badaniach odzysku i nie pozwala na wysuszenie zastosowanych podłoży.

Uwaga 1: podczas kwalifikacji obszaru o określonej klasie czystości stosuje się wszystkie metody wskazane dla tej klasy. Jeżeli nie stosuje się jednej z metod wskazanych w tabeli lub stosuje się metody alternatywne, przyjęte podejście musi zostać odpowiednio uzasadnione.

Uwaga 2: w całym dokumencie limity określa się przy użyciu jednostki jtk. Jeżeli stosuje się inne lub nowe technologie, które przedstawiają wyniki w sposób inny niż przy użyciu jednostki jtk, producent ma obowiązek naukowo uzasadnić zastosowane limity i w miarę możliwości skorelować je z limitami wyrażonymi w jtk.

Uwaga 3: podczas kwalifikacji zmiany odzieży personelu zastosowanie mają limity dla płytek odciskowych i odcisków palców w rękawicach, podane w tabeli 6.

Uwaga 4: metody pobierania próbek nie mogą stwarzać ryzyka zanieczyszczenia podczas działań wytwórczych.

III.4.8. Ponowna kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste musi być przeprowadzana okresowo zgodnie z określonymi procedurami. Ponowna kwalifikacja obejmuje co najmniej następujące elementy:

- klasyfikację pomieszczeń czystych (stężenie całkowitej liczby cząstek stałych),
- testy integralności filtrów końcowych,
- pomiar objętości przepływu powietrza,
- weryfikację różnicy ciśnień powietrza między pomieszczeniami,
- badanie prędkości przepływu powietrza: badanie to jest wymagane w przypadku stref napełniania zasilanych jednokierunkowym przepływem powietrza (np. podczas napełniania produktów sterylizowanych finalnie lub w obszarze otaczającym strefę czystości klasy A i RABS). W przypadku obszarów klas B, C i D przeprowadzenie badania prędkości przepływu powietrza opiera się na ocenie ryzyka, która musi być udokumentowana jako część strategii kontroli zanieczyszczeń. Natomiast w przypadku klas z niejednokierunkowym przepływem powietrza badanie prędkości przepływu powietrza zastępuje się badaniem odzysku.

III.4.9. Maksymalny odstęp czasu dla ponownej kwalifikacji obszarów klasy A i klasy B wynosi 6 miesięcy, a dla obszarów klasy C i klasy D – 12 miesięcy.

Ponadto odpowiednią ponowną kwalifikację, obejmującą co najmniej wyżej wymienione badania, przeprowadza się również po zakończeniu działań naprawczych wdrożonych w celu usunięcia niezgodności stanu sprzętu lub pomieszczeń lub, w stosownych przypadkach, po wprowadzeniu zmian w sprzęcie, pomieszczeniach lub procesach. Przykłady zmian wymagających ponownej kwalifikacji obejmują zakłócenie ruchu powietrza mające wpływ na pracę instalacji, zmianę projektu pomieszczenia czystego lub parametrów ustawień operacyjnych systemu HVAC lub czynności konserwacyjne mające wpływ na działanie instalacji (np. wymiana filtrów końcowych).

III.5. **Dezynfekcja**

- III.5.1. Szczególną uwagę poświęca się dezynfekcji pomieszczeń czystych. W szczególności pomieszczenia czyste muszą być dokładnie czyszczone i dezynfekowane zgodnie z pisemnym programem. Stosuje się więcej niż jeden rodzaj środka dezynfekcyjnego, aby zagwarantować, że w przypadku, gdy mają one różne sposoby działania, ich łączne zastosowanie będzie skuteczne przeciwko bakteriom i grzybom. Dezynfekcja obejmuje okresowe stosowanie środka sporobójczego. Konieczne jest regularne monitorowanie w celu oceny skuteczności programu dezynfekcji oraz wykrywania zmian w rodzajach mikroflory (np. organizmów odpornych na obecnie stosowany program dezynfekcji).

Aby dezynfekcja była skuteczna, konieczne jest wcześniejsze czyszczenie w celu usunięcia zanieczyszczeń powierzchni. Ponadto w niektórych przypadkach wdraża się proces czyszczenia w celu skutecznego usunięcia pozostałości środków dezynfekcyjnych.

- III.5.2. Proces dezynfekcji podlega walidacji. Badania walidacyjne muszą wykazać odpowiedniość i skuteczność środków dezynfekcyjnych w konkretnym sposobie ich stosowania oraz na danym rodzaju materiału powierzchniowego lub, w uzasadnionych przypadkach, na materiale reprezentatywnym, a także potwierdzać terminy ważności przygotowanych roztworów w odniesieniu do ich użytkowania.
- III.5.3. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w obszarach klasy A i klasy B muszą być sterylne przed ich użyciem. Środki dezynfekcyjne stosowane w obszarach klas C i D również mogą wymagać zapewnienia sterylności, jeżeli zostanie to uznane za właściwe w strategii kontroli zanieczyszczeń. W przypadku gdy środki dezynfekcyjne i detergenty są rozcieńczane/przygotowywane przez producenta produktu sterylnego, powinien on przeprowadzić to w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu i monitorować sytuację pod kątem zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Rozcieńczone środki i detergenty przechowuje się w uprzednio oczyszczonych pojemnikach (i w stosownych przypadkach – wysterylizowanych) wyłącznie przez odpowiedni określony czas. Jeżeli środki dezynfekcyjne i detergenty są dostarczane w postaci gotowej do użycia, wówczas mogą zostać zaakceptowane wyniki certyfikatów analitycznych lub certyfikatów zgodności, pod warunkiem pomyślnego ukończenia odpowiedniej kwalifikacji sprzedawcy.
- III.5.4. W przypadku stosowania fumigacji lub dezynfekcji parowej (np. nadtlenkiem wodoru w postaci pary) pomieszczeń czystych i powiązanych powierzchni skuteczność środka do fumigacji i zastosowanego systemu dyspergującego musi być zrozumiała i zostać zwalidowana.

SEKCJA IV

SPRZĘT

- IV.1. Dostępny musi być pisemny, szczegółowy opis sprzętu (w tym, w stosownych przypadkach, schematy procesu i oprzyrządowania). Stanowi on część pakietu kwalifikacji wstępnej i musi być na bieżąco aktualizowany.
- IV.2. W ramach kwalifikacji ustanawia się wymogi dotyczące monitorowania sprzętu. Zdarzenia alarmowe dotyczące procesu i sprzętu należy odnotowywać i oceniać pod kątem trendów. Częstotliwość oceny alarmów opiera się na ich krytyczności (alarmy krytyczne niezwłocznie poddaje się przeglądowi).
- IV.3. W miarę możliwości sprzęt, instalacje i usługi projektuje się i instaluje w taki sposób, aby działania, konserwacja i naprawy mogły być wykonywane spoza pomieszczenia czystego. Jeżeli konserwacja musi być przeprowadzona w pomieszczeniu czystym, a spełnienie wymaganych norm czystości lub utrzymanie aseptyki może nie być zapewnione, rozważa się wprowadzenie odpowiednich środków ostrożności, takich jak ograniczenie dostępu do obszaru roboczego do określonego personelu, ustalenie jasnych protokołów roboczych i procedur konserwacji. Rozważa się również dodatkowe czyszczenie, dezynfekcję i monitoring środowiska. Jeżeli wymagana jest sterylizacja sprzętu, przeprowadza się ją, w miarę możliwości, po całkowitym ponownym montażu.
- IV.4. Proces czyszczenia musi zostać zwalidowany jako umożliwiający usunięcie wszelkich pozostałości lub zanieczyszczeń, które miałyby szkodliwy wpływ na skuteczność zastosowanego środka dezynfekcyjnego, oraz zminimalizowanie pochodzącego z procesu i okresu przed dezynfekcją zanieczyszczenia chemicznego i mikrobiologicznego oraz zanieczyszczenia cząstkami stałymi produktu.

- IV.5. W przypadku procesów aseptycznych części bezpośrednio i pośrednio kontaktujące się z produktem poddaje się sterylizacji. Do celów spełnienia tego wymogu „części bezpośrednio kontaktujące się z produktem” oznaczają te części sprzętu, przez które przechodzi produkt, takie jak igły napelniające lub pompy, natomiast „części pośrednio kontaktujące się z produktem” oznaczają te części sprzętu, które nie stykają się z produktem, ale mogą mieć kontakt z innymi sterylizowanymi powierzchniami, które mają kluczowe znaczenie dla ogólnej sterylności produktu (np. sterylizowane przedmioty, takie jak obszar zamykania opakowań korkami i prowadnice korków oraz sterylizowane komponenty).
- IV.6. Cały sprzęt – taki jak sterylizatory, systemy dostarczania powietrza (w tym do filtrowania powietrza) i systemy wodne – podlega kwalifikacji, monitorowaniu i planowanej konserwacji. Po zakończeniu konserwacji zatwierdza się możliwość jego ponownego użycia.
- IV.7. W przypadku gdy sprzęt o krytycznym znaczeniu dla sterylności produktu ma być poddany nieplanowanej konserwacji, przeprowadza się i dokumentuje ocenę potencjalnego wpływu konserwacji na sterylność produktu.
- IV.8. Taśma przenośnikowa nie może przechodzić przez przegrodę między obszarem klasy A lub B a obszarem przetwarzania o niższej klasie czystości powietrza, chyba że sama taśma jest stale sterylizowana (np. w tunelu sterylizacyjnym).
- IV.9. Liczniki cząstek stałych, w tym przewody do pobierania próbek, muszą być kwalifikowane. Uwzględnia się zalecane przez producenta specyfikacje dotyczące średnicy przewodu i promieni zgięcia. Długość przewodu zwykle nie może przekraczać 1 m, chyba że jest to uzasadnione, a liczbę zgięć należy zminimalizować. Do celów klasyfikacji stosuje się przenośne liczniki cząstek stałych o krótkiej długości przewodów do pobierania próbek. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza używa się izokinetycznych głowic próbkujących⁽¹⁰⁾. Muszą one być odpowiednio ukierunkowane i umieszczone jak najbliżej krytycznego obszaru, aby zapewnić reprezentatywność próbek.

SEKCJA V

INSTALACJE WSPOMAGAJĄCE

- V.1. **Wymogi ogólne**
- V.1.1. Charakter i zakres kontroli stosowanych w odniesieniu do instalacji wspomagających muszą być proporcjonalne do ryzyka, które stwarza dana instalacja dla jakości produktu. Wpływ tej instalacji na jakość produktu określa się w drodze oceny ryzyka i dokumentuje w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń.
- Następujące instalacje wspomagające można zasadniczo uznać za obciążone wyższym ryzykiem:
- instalacje wspomagające, które mają bezpośredni kontakt z produktem, np. woda do czyszczenia i płukania, gazy i para wodna do sterylizacji,
 - materiały kontaktujące się z produktem, które ostatecznie staną się częścią produktu,
 - powierzchnie kontaktujące się z produktem,
 - instalacje wspomagające, które w inny sposób bezpośrednio wpływają na produkt.
- V.1.2. Instalacje wspomagające muszą być projektowane, instalowane, kwalifikowane, obsługiwane, konserwowane i monitorowane w sposób zapewniający funkcjonowanie systemu instalacji wspomagających zgodnie z oczekiwaniami.
- V.1.3. Wyniki parametrów krytycznych i krytycznych cech jakości związanych z instalacjami wspomagającymi wysokiego ryzyka podlegają regularnej analizie trendów, aby zagwarantować, że odpowiednia sprawność systemu jest zachowana.

⁽¹⁰⁾ Do celów niniejszego załącznika „izokinetyczna głowica próbkująca” oznacza głowicę próbkującą zaprojektowaną tak, aby w jak najmniejszym stopniu zakłócać ruch powietrza, żeby do dyszy przedostawały się te same cząstki stałe, które przeszłyby przez dany obszar, gdyby dyszy tam nie było (tj. warunki pobierania próbek, w których średnia prędkość powietrza wchodzącego do wlotu sondy próbkującej jest niemal taka sama ($\pm 20\%$) jak średnia prędkość przepływu powietrza w tym miejscu).

- V.1.4. Zapisy dotyczące systemu instalacji wspomagających są przechowywane przez cały cykl życia systemu i obejmują m.in. rysunki i schematy, wykazy materiałów konstrukcyjnych i specyfikacje systemu. Ważne informacje, które należy przechowywać, obejmują:
- kierunek przepływu, nachylenia, średnicę i długość rurociągu,
 - dane dotyczące zbiornika,
 - zawory, filtry, odpływy, punkty pobierania próbek i punkty użytkowania.
- V.1.5. W pomieszczeniach czystych nie mogą znajdować się rury, kanały i inne instalacje wspomagające. Jeżeli nie jest to możliwe, należy je zainstalować w taki sposób, aby nie tworzyły wgłębień, niezamkniętych otworów lub powierzchni, które są trudne do czyszczenia. Ponadto instalacja musi umożliwiać czyszczenie i dezynfekcję zewnętrznej powierzchni rur.
- V.2. **Systemy wodne** ⁽¹⁾
- V.2.1. Stacje uzdatniania wody i systemy dystrybucji są projektowane, konstruowane, instalowane, uruchamiane, kwalifikowane, monitorowane i konserwowane w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu i zapewniający niezawodne źródło wody o odpowiedniej jakości. W szczególności wprowadza się środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka występowania cząstek stałych, zanieczyszczenia mikrobiologicznego/prolifracji oraz endotoksyn/pirogenów (np. poprzez nachylenie rurociągów zapewniające całkowity drenaż i unikanie martwych odnóg ⁽¹²⁾). W przypadku gdy w systemie znajdują się filtry, szczególną uwagę zwraca się na ich monitorowanie i konserwację.
- V.2.2. W celu utrzymania odpowiednich poziomów kontroli fizycznej, chemicznej i mikrobiologicznej systemy wodne są kwalifikowane i walidowane z uwzględnieniem wpływu zmienności sezonowej.
- V.2.3. Przepływ wody przez rury w systemach dystrybucji musi być turbulentny, aby zminimalizować ryzyko adhezji mikroorganizmów i powstawania biofilmu. Natężenie przepływu określa się podczas kwalifikacji i rutynowo monitoruje.
- V.2.4. Woda do wstrzykiwań jest produkowana z wody, która spełnia specyfikacje określone podczas procesu kwalifikacji, oraz jest przechowywana i dystrybuowana w sposób minimalizujący ryzyko wzrostu mikroorganizmów (np. poprzez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70 °C). Ponadto woda do wstrzykiwań jest wytwarzana w drodze destylacji lub procesu oczyszczania równoważnego z destylacją, takiego jak osmoza odwrócona w połączeniu z innymi odpowiednimi technikami, takimi jak elektrodejonizacja (EDI), ultrafiltracja lub nanofiltracja.
- V.2.5. Jeżeli zbiorniki do przechowywania wody do wstrzykiwań są wyposażone w przeciwbakteryjne, hydrofobowe filtry oddechowe, filtry te nie mogą być źródłem zanieczyszczenia, a ich integralność bada się przed instalacją i po użyciu. Wprowadza się środki kontroli, aby zapobiec tworzeniu się kondensatu na filtrze (np. poprzez ogrzewanie).
- V.2.6. W celu zminimalizowania ryzyka powstawania biofilmu sterylizację, dezynfekcję lub regenerację systemów wodnych przeprowadza się zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem, a także jako działanie naprawcze w przypadku uzyskania wyników poza limitem lub specyfikacją. W przypadku stosowania substancji chemicznych do dezynfekcji systemu wodnego przeprowadza się następnie zwalidowaną procedurę płukania. Ponadto po dezynfekcji/regeneracji wodę poddaje się badaniu. Wyniki badań chemicznych zatwierdza się przed ponownym przywróceniem systemu wodnego do użytkowania i sprawdza się, czy wyniki badań mikrobiologicznych/endotoksyn są zgodne ze specyfikacją, zanim serie wytworzone przy użyciu wody z tego systemu zostaną poddane certyfikacji/zwolnione.

⁽¹⁾ Do celów niniejszego załącznika „system wodny” oznacza system wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody, zwykle zgodny z wymogami określonymi w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei (np. woda oczyszczona i woda do wstrzykiwań).

⁽¹²⁾ Do celów niniejszego załącznika „martwa odnoga” oznacza długość rury większą niż 3 średnice wewnętrzne, w której nie jest zapewniona cyrkulacja płynu (gdzie płyn może pozostać w stanie statycznym).

- V.2.7. Prowadzi się regularny monitoring chemiczny i mikrobiologiczny systemów wodnych w celu zapewnienia, aby woda stale spełniała wymogi określone w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei. Limity alarmowe ustala się na podstawie danych dotyczących kwalifikacji wstępnej, a następnie okresowo poddaje się je ponownej ocenie na podstawie danych uzyskanych podczas kolejnych ponownych kwalifikacji, rutynowego monitorowania i badań. Dokonuje się przeglądu bieżących danych z monitorowania w celu zidentyfikowania wszelkich negatywnych trendów w działaniu systemu. Programy pobierania próbek opierają się na danych dotyczących kwalifikacji i uwzględniają potencjalne najgorsze miejsca pobierania próbek, zapewniając, aby każdego dnia uwzględniono co najmniej jedną reprezentatywną próbkę wody wykorzystywanej w procesach wytwarzania, a także wszelkie inne dodatkowe wymogi, które mogą być konieczne zgodnie ze strategią kontroli zanieczyszczeń. W celu zapewnienia regularnego pobierania reprezentatywnych próbek wody do analizy programy pobierania próbek muszą obejmować wszystkie punkty wylotowe i punkty poboru w określonych odstępach czasu.
- V.2.8. Przekroczenia limitu alarmowego są dokumentowane i poddawane przeglądowi oraz badane w celu ustalenia, czy przekroczenie stanowi pojedyncze (odosobnione) zdarzenie lub czy wyniki wskazują na negatywny trend lub pogorszenie funkcjonowania systemu. Każde przekroczenie limitu działania jest badane w celu określenia jego prawdopodobnych przyczyn źródłowych oraz oceny potencjalnego wpływu na jakość produktów i procesów wytwarzania.
- V.2.9. Systemy wody do wstrzykiwań obejmują systemy ciągłego monitorowania parametrów, takich jak ogólny węgiel organiczny (OWO) i przewodność, ponieważ mogą one lepiej wskazywać ogólną sprawność systemu niż pobieranie próbek chwilowych. Umieszczenie czujników wynika z analizy ryzyka.
- V.2.10. Woda używana w procesie wytwarzania musi być zgodna z obowiązującą monografią odpowiedniej farmakopei.
- V.3. **Para wodna używana jako bezpośredni środek sterylizujący**
- V.3.1. Woda zasilająca wytwornicę pary czystej jest odpowiednio oczyszczona. Wytwornice pary czystej są projektowane, kwalifikowane i używane w sposób zapewniający, aby jakość wytwarzanej pary odpowiadała określonym poziomom chemicznym i endotoksyn.
- V.3.2. Para wykorzystywana jako bezpośredni środek sterylizujący musi być odpowiedniej jakości i nie może zawierać dodatków na poziomie, który mógłby spowodować zanieczyszczenie produktu lub sprzętu. W przypadku stosowania wytwornic dostarczających parę czystą do bezpośredniej sterylizacji materiałów lub powierzchni w bezpośrednim kontakcie z produktem (np. porowate elementy stanowiące wsad sterylizatora) kondensat pary musi spełniać wymogi obowiązującej monografii w zakresie wody do wstrzykiwań zawarte w odpowiedniej farmakopei (badanie mikrobiologiczne nie jest obowiązkowe w przypadku kondensatu pary wodnej). Należy również ustalić odpowiedni harmonogram pobierania próbek w celu zapewnienia regularnego uzyskiwania reprezentatywnej pary czystej do analizy. Inne cechy jakościowe pary czystej stosowanej do sterylizacji poddaje się okresowej ocenie w odniesieniu do zwalidowanych parametrów, w tym – o ile nie uzasadniono inaczej – gazów niekondensujących, zawartości suchej pozostałości i przegrzania.
- V.4. **Gazy i systemy próżniowe**
- V.4.1. Gazy bezpośrednio kontaktujące się z produktem lub powierzchniami pojemnika podstawowego muszą mieć odpowiednią jakość chemiczną, mikrobiologiczną i dotyczącą cząstek stałych. Wszystkie istotne parametry, w tym zawartość oleju i wody, określa się z uwzględnieniem zastosowania i rodzaju gazu, konstrukcji systemu wytwarzania gazu oraz, w stosownych przypadkach, muszą być one zgodne z obowiązującą monografią odpowiedniej farmakopei lub wymogiem dotyczącym jakości produktu.

- V.4.2. Gazy stosowane w procesach aseptycznych filtruje się w punkcie użycia przez filtr sterylizujący⁽¹³⁾ (o nominalnej wielkości porów wynoszącej maksymalnie 0,22 µm). Jeżeli filtr jest stosowany do wytwarzania serii (np. do filtrowania gazu stosowanego jako atmosfera dla produktów napełnionych aseptycznie) lub jako filtr oddechowy zbiornika produktu, wyniki testu integralności poddaje się przeglądowi w ramach procesu certyfikacji/zwolnienia serii. Wszelkie rurociągi lub węże przesyłowe, które znajdują się za końcowym filtrem sterylizującym, muszą być sterylizowane. W przypadku gdy w procesie wykorzystuje się gazy monitorowanie mikrobiologiczne gazu przeprowadza się okresowo w punkcie użycia.
- V.4.3. Stosuje się mechanizmy zapobiegające przepływowi zwrotnemu, gdy próżnia lub system ciśnieniowy jest wyłączony i przepływ zwrotny z próżni lub systemu ciśnieniowego potencjalnie stwarza zagrożenie dla produktu.
- V.5. **Systemy ogrzewania i chłodzenia oraz systemy hydrauliczne**
- V.5.1. Główne elementy sprzętu związane z systemem hydraulicznym oraz systemami ogrzewania i chłodzenia muszą, w miarę możliwości, znajdować się poza pomieszczeniem napełniania. Wprowadza się odpowiednie środki kontroli w celu ograniczenia wszelkich rozlań lub zanieczyszczeń krzyżowych powodowanych przez płyny pochodzące z tych systemów.
- V.5.2. Wprowadza się odpowiednie systemy zapewniające wykrycie wszelkich wycieków z tych systemów, które mogłyby stanowić zagrożenie dla produktu (np. system wykrywania wycieków).

SEKCJA VI

PERSONEL

- VI.1. Producent zapewnia wystarczającą liczbę członków personelu posiadających odpowiednie kwalifikacje, przeszkolenie oraz doświadczenie w wytwarzaniu i badaniu produktów sterylnych oraz w każdej ze specyficznych technologii wytwarzania stosowanych podczas działań wytwórczych w danym zakładzie.
- VI.2. W pomieszczeniach czystych znajduje się jedynie minimalna wymagana liczba członków personelu. Określa się i dokumentuje maksymalną liczbę operatorów w pomieszczeniach czystych. Podczas takich działań jak kwalifikacja wstępna i symulacja procesu aseptycznego odpowiednio uwzględnia się maksymalną liczbę operatorów, którzy mogą przebywać w pomieszczeniu czystym, tak aby nie zagrażała zapewnieniu sterylności.
- VI.3. Cały personel – w tym osoby zajmujące się czyszczeniem, konserwacją i monitorowaniem oraz osoby, które mają dostęp do pomieszczeń czystych – odbywa regularne szkolenia w zakresie kwestii związanych z wytwarzaniem produktów sterylnych/wytwarzaniem aseptycznym, w tym w zakresie odzieży, podstawowych zasad mikrobiologii i higieny, ze szczególnym uwzględnieniem praktyk stosowanych w pomieszczeniach czystych, kontroli zanieczyszczeń, technik aseptycznych i ochrony produktów sterylnych (w przypadku operatorów wchodzących do pomieszczeń czystych klasy B lub dokonujących interwencji w klasie A) oraz potencjalnych konsekwencji dla leczonych zwierząt, jeżeli produkt nie jest sterylny/nie spełnia wymaganych specyfikacji jakości. Poziom szkolenia opiera się na krytyczności stanowiska danej osoby i obszarze, w którym pracuje personel.
- VI.4. Personel mający dostęp do obszarów klas A i B musi zostać przeszkolony w zakresie aseptycznej zmiany odzieży i aseptycznego zachowania się. Zgodność z procedurami aseptycznej zmiany odzieży musi zostać potwierdzona w drodze oceny przed objęciem stanowiska i podlega okresowej ponownej ocenie (co najmniej raz w roku). Proces oceny obejmuje zarówno ocenę wizualną, jak i mikrobiologiczną (uwzględniającą monitorowanie takich punktów jak palce rękawic, przedramiona, klatka piersiowa i kaptur (osłona twarzy/czoła)).

⁽¹³⁾ Do celów niniejszego załącznika „filtr sterylizujący” oznacza filtr, który po odpowiednim zwalidowaniu jest w stanie usunąć określone obciążenie mikrobiologiczne z płynu lub gazu, tworząc sterylny odpływ. Zazwyczaj takie filtry mają wielkość porów równą lub mniejszą niż 0,22 µm.

- VI.5. Dostęp bez nadzoru do obszarów klas A i B, w których są lub będą prowadzone operacje aseptyczne, musi być ograniczony do odpowiednio wykwalifikowanego personelu, który pomyślnie przeszedł ocenę zmiany odzieży i uczestniczył w udanej symulacji procesu aseptycznego.

Niewykwalifikowany personel nie może wchodzić do pomieszczeń czystych klas B ani A podczas pracy w trybie „w działaniu”. Jeżeli jest to konieczne w wyjątkowych przypadkach, producenci ustanawiają pisemne procedury określające proces, zgodnie z którym niewykwalifikowany personel może zostać włączony do działań w obszarach klas B i A. Osoba upoważniona przez producenta nadzoruje niewykwalifikowany personel podczas jego działalności i ocenia wpływ tych działań na czystość obszaru. Dostęp tych osób jest oceniany i rejestrowany.

- VI.6. Wprowadza się proces wyłączenia personelu z wykonywania prac oparty na kryteriach bieżącej oceny lub identyfikacji negatywnego trendu wynikającego z programu monitorowania personelu lub w następstwie uczestnictwa w nieudanej symulacji procesu aseptycznego. Po wyłączeniu operatora przeprowadza się ponowne szkolenie i ponowną kwalifikację przed zezwoleniem mu na dalszy udział w praktykach aseptycznych. W przypadku operatorów wchodzących do pomieszczeń czystych klasy B lub dokonujących interwencji w klasie A zaleca się, aby ponowna kwalifikacja obejmowała udział w udanej symulacji procesu aseptycznego.

- VI.7. Zasadnicze znaczenie mają wysokie standardy higieny osobistej i czystości. W przypadku zgłoszenia przez odpowiedni personel lub ujawnienia w inny sposób choroby, która może stanowić nadmierne zagrożenie mikrobiologiczne, dostęp do pomieszczenia czystego zostaje zablokowany. Choroby i działania, które należy podjąć w odniesieniu do personelu mogącego stwarzać nadmierne zagrożenie mikrobiologiczne, są dokumentowane w ramach odpowiednich procedur.

- VI.8. Personel zajmujący się obsługą/przetwarzaniem materiałów pochodzenia ludzkiego/zwierzęcego lub kultur mikroorganizmów innych niż te wykorzystywane w obecnym procesie wytwarzania lub wykonujący inne działania, które mogą mieć negatywny wpływ na jakość (np. zanieczyszczenie mikrobiologiczne), nie może wchodzić do obszarów czystych, chyba że zastosowano i udokumentowano jasno określone i skuteczne procedury dekontaminacji i wejścia.

- VI.9. Zegarki na rękę, makijaż, biżuteria i inne przedmioty osobiste, takie jak telefony komórkowe, oraz inne zbędne przedmioty są niedozwolone w obszarach czystych. Urządzenia elektroniczne stosowane w pomieszczeniach czystych, np. telefony komórkowe i tablety, dostarczane przez producenta wyłącznie do użytku w pomieszczeniach czystych, mogą być dopuszczalne, jeżeli są odpowiednio zaprojektowane w sposób umożliwiający czyszczenie i dezynfekcję współmierne do klasy czystości, w której są używane. W strategii kontroli zanieczyszczeń uwzględnia się stosowanie i dezynfekcję takiego sprzętu.

- VI.10. Zmiana odzieży i mycie rąk w pomieszczeniu czystym przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami opracowanymi w celu zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych lub zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do obszarów czystych.

- VI.11. Odzież i jej jakość muszą być dostosowane do procesu i klasy czystości obszaru roboczego. Taka odzież jest noszona w taki sposób, aby chronić produkt przed zanieczyszczeniem. Jeżeli wymagany rodzaj odzieży musi chronić operatora przed produktem, należy również zagwarantować, że ochrona produktu przed zanieczyszczeniem pozostaje nienaruszona.

Odzież sprawdza się wizualnie pod kątem czystości i integralności bezpośrednio przed jej założeniem i po założeniu. Integralność odzieży sprawdza się również przy wyjściu. Przed użyciem odzieży i osłon oczu wymagających sterylizacji sprawdza się, czy zostały one poddane procesowi sterylizacji, czy nie przekroczono określonego czasu przechowywania i czy opakowanie nie zostało naruszone. Odzież wielokrotnego użytku (w tym osłony oczu) wymienia się w przypadku stwierdzenia uszkodzenia lub z określoną częstotliwością ustaloną podczas badań kwalifikacyjnych. Przy kwalifikacji odzieży uwzględnia się wszelkie niezbędne wymogi dotyczące badań odzieży, w tym uszkodzenia odzieży, których nie można zidentyfikować wyłącznie na podstawie kontroli wzrokowej.

VI.12. Poniżej przedstawiono opis odzieży zwykle wymaganej dla każdej klasy czystości:

- a) klasa B (w tym dostęp do klasy A/interwencje w klasie A):
- przed zmianą odzieży zakłada się odpowiednią odzież przeznaczoną do stosowania pod wysterylizowanym kombinezonem,
 - podczas zakładania wysterylizowanej odzieży nakłada się odpowiednie rękawice – wysterylizowane, bezpudrowe, gumowe lub z tworzyw sztucznych,
 - sterylne nakrycia głowy muszą całkowicie przykrywać włosy (w tym zarost na twarzy) oraz, jeżeli są oddzielone od reszty odzieży, wsuwa się je pod kołnierz sterylnego kombinezonu,
 - nosi się sterylną maskę twarzową i sterylne osłony oczu (np. gogle) w celu zakrycia i osłonięcia całej skóry twarzy oraz zapobieżenia rozsiewaniu kropelek i cząstek stałych,
 - nosi się odpowiednie wysterylizowane obuwie (np. długie ochraniacze),
 - nogawki spodni muszą być wsunięte do wnętrza obuwia, a rękawy odzieży schowane w drugiej parze sterylnych rękawic nałożonych na parę założoną podczas zakładania odzieży,
 - odzież ochronna musi minimalizować rozsiewanie się włókien lub cząstek stałych i zatrzymywać cząstki stałe pochodzące z ciała człowieka. Podczas kwalifikacji odzieży ocenia się poziom rozsiewania cząstek stałych i skuteczność odzieży w ich zatrzymywaniu,
 - odzież jest pakowana i składana w taki sposób, aby umożliwić operatorom założenie odzieży bez kontaktu z jej zewnętrzną powierzchnią oraz aby zapobiec dotknięciu przez nią podłogi;
- b) klasa C:
- włosy, broda oraz wąsy muszą być zakryte,
 - nosi się jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach, z wysokim kołnierzem i z odpowiednio zdezynfekowanymi butami lub ochraniaczami na buty, odzież i obuwie ograniczają do minimum rozsiewanie się włókien lub cząstek stałych,
 - podczas wykonywania czynności stwarzających ryzyko zanieczyszczenia w obszarach klasy C może być wymagana dodatkowa odzież, w tym rękawice i maski;
- c) klasa D:
- włosy, broda oraz wąsy muszą być zakryte,
 - nosi się zwykły kombinezon ochronny oraz odpowiednio zdezynfekowane buty lub ochraniacze na buty,
 - wprowadza się odpowiednie środki w celu uniknięcia przedostawania się zanieczyszczeń spoza obszaru czystego,
 - podczas wykonywania czynności stwarzających ryzyko zanieczyszczenia na obszarach klasy D może być wymagana dodatkowa odzież, w tym rękawice i maski.

VI.13. Zmiana odzieży w pomieszczeniach czystych odbywa się w przebieralniach o odpowiedniej klasie czystości, aby utrzymać status czystości odzieży. Odzież zewnętrzna wraz z skarpetami (inna niż bielizna osobista) nie może być wnoszona do przebieralni prowadzących bezpośrednio do obszarów klas B i C. Ponadto przed wejściem do przebieralni dla obszarów klas B i C zakłada się jedno- lub dwuczęściową odzież ochronną ze spodniami, zakrywającą całą długość ramion i nóg oraz skarpety zakrywające stopy. Odzież ochronna i skarpety ochronne nie mogą stwarzać ryzyka zanieczyszczenia tych obszarów zmiany odzieży lub procesów.

- VI.14. Każdy operator, za każdym razem wchodząc do obszarów klas B lub A, zakłada czystą, wysterylizowaną odzież ochronną (w tym osłony oczu i maski) o odpowiednim rozmiarze. Maksymalny okres, przez który można nosić wysterylizowaną odzież przed jej wymianą w czasie zmiany, określa się w ramach kwalifikacji odzieży.
- VI.15. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas wykonywania czynności. Odzież i rękawice są natychmiast zmieniane, jeżeli ulegną uszkodzeniu lub stwarzają ryzyko zanieczyszczenia produktu.
- VI.16. Odzież wielokrotnego użytku przeznaczona do noszenia w obszarach czystych jest prana w pralni odpowiednio oddzielonej od obszaru, w którym wykonywane są operacje produkcyjne, przy zastosowaniu kwalifikowanego procesu gwarantującego, że podczas wielokrotnych procesów prania odzież nie zostanie uszkodzona ani zanieczyszczona włóknami lub cząstkami stałymi. Wyposażenie pralni nie może stwarzać ryzyka zanieczyszczenia ani zanieczyszczenia krzyżowego. Po praniu i przed zapakowaniem odzieży sprawdza się ją wizualnie pod kątem uszkodzeń i czystości. Procesy zarządzania odzieżą ustanawia się jako część programu kwalifikacji odzieży i określają one maksymalną liczbę cykli prania i sterylizacji.
- VI.17. Czynności wykonywane w obszarach czystych, które nie mają krytycznego znaczenia dla procesów produkcji, są ograniczone do minimum, zwłaszcza gdy prowadzone są czynności aseptyczne. Ruch personelu musi być powolny, kontrolowany i przemyślany, aby uniknąć nadmiernego rozsiewania cząstek stałych i organizmów. Operatorzy wykonujący czynności aseptyczne przez cały czas przestrzegają techniki aseptycznej, aby zapobiec zmianom w przepływie powietrza, które mogą wprowadzać powietrze o niższej jakości do strefy krytycznej. Ponadto ogranicza się ruch w sąsiedztwie strefy krytycznej i unika zakłóceń drogi jednokierunkowego przepływu powietrza (pierwsze powietrze).

SEKCJA VII

PRODUKCJA I SPECYFICZNE TECHNOLOGIE

VII.1. **Produkty sterylizowane finalnie** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Przygotowanie komponentów i materiałów odbywa się w pomieszczeniu czystym co najmniej klasy D w celu ograniczenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz zanieczyszczenia endotoksynami/pirogenami i cząstkami stałymi, tak aby produkt był odpowiednio przygotowany do sterylizacji. Jeżeli jednak produkt jest narażony na wysokie lub nietypowe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego (np. produkt aktywnie wspiera wzrost mikroorganizmów, produkt musi być przechowywany przez długi czas przed napełnieniem lub produkt nie jest przetwarzany głównie w zamkniętych zbiornikach), wówczas przygotowanie przeprowadza się w środowisku co najmniej klasy C. Przygotowanie maści, kremów, zawiesin i emulsji przed sterylizacją finalną również odbywa się w środowisku co najmniej klasy C.

Na zasadzie odstępstwa od środowiska klasy C, jak przewidziano powyżej, w wyjątkowych przypadkach, np. gdy proces wytwarzania obejmuje wytwarzanie proszku/pyłu, któremu nie można zapobiec za pomocą rozsądnych środków, przygotowanie produktów przeznaczonych do sterylizacji finalnej może odbywać się w środowisku klasy D. W celu wdrożenia klasy D w tym wyjątkowym przypadku producent jest zobowiązany do przeprowadzenia oceny ryzyka i zastosowania odpowiednich środków w celu zapewnienia, aby nie miało to negatywnego wpływu na jakość produktu. Działanie to musi zostać udokumentowane w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń.

- VII.1.2. Pojemniki i komponenty pełniące funkcję opakowania podstawowego są czyszczone przy zastosowaniu zwalidowanych procesów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli cząstek stałych, endotoksyn/pirogenów i obciążenia biologicznego.

⁽¹⁴⁾ Do celów niniejszego załącznika „sterylizacja finalna” oznacza zastosowanie letalnego środka sterylizującego lub letalnych warunków do produktu w jego pojemniku końcowym w celu osiągnięcia ustalonego z góry poziomu zapewnienia sterylności wynoszącego 10^{-6} lub mniej (np. teoretyczne prawdopodobieństwo obecności pojedynczego żywego mikroorganizmu na wysterylizowanej jednostce lub w wysterylizowanej jednostce jest równe lub mniejsze niż 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Napełnianie pojemników produktami do sterylizacji finalnej odbywa się w środowisku co najmniej klasy C. Jeżeli jednak produkt jest narażony na nietypowe ryzyko zanieczyszczenia pochodzącego ze środowiska (na przykład ze względu na powolny proces napełniania, dużą średnicę otworów szyjek pojemników lub z konieczności upływu więcej niż kilku sekund pomiędzy napełnieniem pojemników a ich zamknięciem), wówczas produkt napełnia się w środowisku klasy A w otoczeniu co najmniej klasy C, chyba że wdrożone zostaną dodatkowe środki zapewniające brak negatywnego wpływu na jakość produktu, w którym to przypadku czynność napełniania odbywa się w środowisku co najmniej klasy D.
- VII.1.4. Aby zmniejszyć poziom obciążenia biologicznego i cząstek stałych przed napełnieniem pojemników produktem końcowym, przetwarzanie roztworu luzem musi obejmować, w miarę możliwości, etap filtracji przez filtr zatrzymujący mikroorganizmy oraz określać maksymalny odstęp czasu między przygotowaniem a napełnieniem.
- VII.1.5. Przykłady czynności, które należy przeprowadzić w poszczególnych klasach czystości, podano w tabeli 3.

Tabela 3

Przykłady czynności i klas czystości w odniesieniu do procesów przygotowania i przetwarzania produktów sterylizowanych finalnie

Klasa A	Napełnianie opakowań produktami w przypadku nietypowego/wysokiego ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, chyba że można uzasadnić niższą klasę czystości zgodnie z sekcją VII.1.3.
Klasa C	Przygotowanie roztworów w przypadku nietypowego/wysokiego ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, chyba że można uzasadnić klasę D zgodnie z sekcją VII.1.1 akapit drugi. Napełnianie opakowań produktami (innymi niż gdy wymagana jest klasa A), chyba że można uzasadnić klasę D zgodnie z sekcją VII.1.3.
Klasa D	Przygotowanie roztworów i komponentów do późniejszego napełniania.

VII.2. Przygotowanie i przetwarzanie aseptyczne

- VII.2.1. Proces aseptyczny musi zostać udokumentowany w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń. W szczególności należy zidentyfikować i ocenić ryzyko związane z procesem aseptycznym oraz wszelkie powiązane z nim wymogi, a także określić odpowiednie środki kontroli, w tym kryteria akceptacji tych środków kontroli, wymogi dotyczące monitorowania i przeglądu ich skuteczności. Metody i procedury kontroli tego ryzyka muszą być jasno opisane i wdrożone. Zaakceptowane ryzyko rezydualne musi być formalnie udokumentowane.
- VII.2.2. Środki ostrożności mające na celu zminimalizowanie zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz zanieczyszczenia endotoksynami/pirogenami i cząstkami stałymi w zakładzie opisuje się w strategii kontroli zanieczyszczeń oraz wdraża podczas przygotowywania środowiska aseptycznego, na wszystkich etapach przetwarzania (w tym na etapach przed sterylizacją produktu luzem i po jej zakończeniu) oraz do momentu szczelnego zamknięcia produktu w jego pojemniku końcowym. W pomieszczeniach czystych do minimum ogranicza się obecność materiałów mogących generować cząstki stałe i włókna.
- VII.2.3. W miarę możliwości wykorzystuje się sprzęt, taki jak RABS, izolatory lub inne systemy, aby ograniczyć potrzebę interwencji krytycznych⁽¹⁵⁾ w klasie A i zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia. W celu wyeliminowania interwencji krytycznych wykonywanych bezpośrednio przez człowieka można również rozważyć robotykę i automatyzację procesów (np. tunel do sterylizacji suchym ciepłem, automatyczny załadunek liofilizatora, sterylizacja na miejscu).
- VII.2.4. Przykłady czynności wykonywanych w poszczególnych klasach czystości środowiska podano w tabeli 4.

⁽¹⁵⁾ Do celów niniejszego załącznika „interwencja krytyczna” oznacza interwencję w strefie krytycznej.

Tabela 4

Przykłady czynności i klas czystości w odniesieniu do przygotowania i przetwarzania aseptycznego

Klasa A	<ul style="list-style-type: none"> — Aseptyczny montaż sprzętu napełniającego. — Połączenia wykonane w warunkach aseptycznych (w przypadku gdy wysterylizowana powierzchnia produktu ma kontakt z otoczeniem), które znajdują się za końcowym filtrem sterylizującym. W miarę możliwości połączenia te są sterylizowane na miejscu przy użyciu pary. — Aseptyczna formułacja i aseptyczne mieszanie. — Uzupelnianie sterylnego produktu luzem, pojemników i zamknięć. — Wyładunek ze sterylizatora i chłodzenie niezabezpieczonych przedmiotów (np. bez opakowania). — Przygotowanie oraz transport sterylnych komponentów opakowań podstawowych na linii aseptycznego napełniania, gdy nie są one zapakowane. — Aseptyczne napełnianie, szczelne zamykanie pojemników, takich jak ampułki, zamykanie fiolek, przenoszenie otwartych lub częściowo zakorkowanych fiolek. — Załadunek liofilizatora.
Klasa B	<ul style="list-style-type: none"> — Otoczenie dla środowiska klasy A (gdy proces nie jest prowadzony w izolatorze). — Transport lub przygotowanie, gdy sprzęt, komponenty i elementy pomocnicze przeznaczone do wprowadzenia do klasy A są chronione przed otaczającym środowiskiem.
Klasa C	<ul style="list-style-type: none"> — Przygotowywanie roztworów do filtrowania, łącznie z pobieraniem próbek i dozowaniem.
Klasa D	<ul style="list-style-type: none"> — Czyszczenie sprzętu. — Obsługa komponentów, sprzętu i akcesoriów po czyszczeniu. — Montaż oczyszczonych komponentów, sprzętu i akcesoriów przed sterylizacją pod nawiewem powietrza oczyszczonego przez filtry HEPA. — Montaż zamkniętych i sterylizowanych systemów jednorazowego użytku za pomocą wewnętrznych sterylnych urządzeń przyłączeniowych ⁽¹⁾.

(1) Do celów niniejszego załącznika „wewnętrzne sterylne urządzenia przyłączeniowe” oznacza urządzenie zmniejszające ryzyko zanieczyszczenia podczas procesu przyłączenia; może to być uszczelnienie mechaniczne lub termozgrzewalne.

VII.2.5. W przypadku produktów, których końcowej postaci użytkowej nie można poddać filtracji, stosuje się następujące odpowiednie środki:

- cały sprzęt kontaktujący się z produktem i komponentami musi zostać wysterylizowany przed użyciem,
- wszystkie surowce lub produkty pośrednie muszą zostać wysterylizowane i dodane aseptycznie,
- roztwory luzem lub produkty pośrednie muszą zostać wysterylizowane.

VII.2.6. Rozpakowywanie, montaż i przygotowanie wysterylizowanego sprzętu, komponentów i elementów pomocniczych bezpośrednio lub pośrednio kontaktujących się z produktem traktuje się jako proces aseptyczny i wykonuje w klasie A w otoczeniu klasy B. Montaż linii napełniania i napełnianie produktu traktuje się jako proces aseptyczny i wykonuje w klasie A w otoczeniu klasy B. W przypadku stosowania izolatora otaczające środowisko musi być zgodne z sekcją III.3.3 niniejszego załącznika.

VII.2.7. Przygotowanie i napełnianie produktów, takich jak maści, kremy, zawiesiny i emulsje, wykonuje się w klasie A w otoczeniu klasy B, w przypadku gdy produkt i komponenty są narażone na działanie środowiska, a produkt nie jest następnie filtrowany (za pomocą filtra sterylizującego) ani finalnie sterylizowany. W przypadku stosowania izolatora lub RABS otaczające środowisko musi być zgodne z sekcją III.3.3 niniejszego załącznika.

VII.2.8. Połączenia aseptyczne wykonuje się w klasie A w otoczeniu klasy B, chyba że zostaną one następnie wysterylizowane na miejscu lub wykonane za pomocą wewnętrznych sterylnych urządzeń przyłączeniowych, które minimalizują wszelkie potencjalne zanieczyszczenia pochodzące z bezpośredniego otoczenia. Wewnętrzne sterylne urządzenia przyłączeniowe muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby ograniczyć ryzyko zanieczyszczenia. W przypadku stosowania izolatora otaczające środowisko musi być zgodne z sekcją III.3.3 niniejszego załącznika.

Połączenia aseptyczne są odpowiednio oceniane, a ich skuteczność weryfikowana.

VII.2.9. Manipulacje aseptyczne (w tym urządzenia inne niż wewnętrzne sterylne urządzenia przyłączeniowe) ogranicza się do minimum poprzez stosowanie rozwiązań inżynierskich, takich jak sprzęt wstępnie zmontowany i wysterylizowany. O ile to możliwe, rurociągi i sprzęt kontaktujące się z produktem są wstępnie montowane i poddawane sterylizacji na miejscu.

VII.2.10. Ustanawia się wykaz dozwolonych i kwalifikowanych interwencji, zarówno rutynowych⁽¹⁶⁾, jak i korygujących, które mogą wystąpić podczas produkcji. Rodzaj interwencji rutynowych i korygujących oraz sposób ich przeprowadzania są najpierw oceniane zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości oraz wynikami symulacji procesu aseptycznego, a także na bieżąco aktualizowane.

Interwencje są starannie projektowane w taki sposób, aby skutecznie zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia środowiska, procesu i produktu, z uwzględnieniem wszelkiego wpływu na przepływ powietrza oraz powierzchnie krytyczne⁽¹⁷⁾ i produkty. W miarę możliwości stosuje się rozwiązania inżynierskie w celu zminimalizowania działań operatorów podczas interwencji. Przez cały czas przestrzega się techniki aseptycznej, w tym stosuje się sterylne narzędzia do manipulacji.

Interwencje bez zezwolenia/niepoddane kwalifikacji przeprowadza się wyłącznie w wyjątkowych okolicznościach, z należywym uwzględnieniem ryzyka związanego z interwencją i za zgodą jednostki ds. jakości. Ponadto szczegóły przeprowadzonej interwencji są rejestrowane, dokładnie oceniane przez dział jakości i należyte uwzględniane podczas zwolnienia serii.

VII.2.11. Interwencje i przerwy rejestruje się w zapisach produkcji serii. Każde zatrzymanie linii lub interwencja muszą być wystarczająco udokumentowane w zapisach produkcji serii wraz z powiązаныmi informacjami na temat czasu zaistnienia zdarzenia, okresu jego trwania oraz zaangażowanych operatorów.

VII.2.12. Czas trwania każdego etapu przygotowania i przetwarzania aseptycznego musi być jak najkrótszy i ograniczony do określonego i zwalidowanego maksymalnego czasu, w tym do czasu:

- przechowywania sprzętu, komponentów i pojemników między czyszczeniem, suszeniem i sterylizacją,
- przechowywania wysterylizowanego sprzętu, komponentów i pojemników przed użyciem oraz podczas napełniania/montażu,
- utrzymywania się warunków środowiska po dekontaminacji sprzętu, takiego jak RABS lub izolator przed użyciem,
- między rozpoczęciem przygotowania produktu a jego sterylizacją lub filtracją przez filtr zatrzymujący mikroorganizmy (jeżeli dotyczy), aż do końca procesu napełniania aseptycznego. Maksymalny dopuszczalny czas dla każdego produktu ustala się z uwzględnieniem jego składu i metody przechowywania,
- przechowywania wysterylizowanego produktu przed napełnieniem,
- przetwarzania aseptycznego, oraz
- napełniania.

⁽¹⁶⁾ Do celów niniejszego załącznika „interwencja rutynowa” oznacza interwencję, która stanowi integralną część procesu aseptycznego i jest wymagana do przygotowania, rutynowego działania albo monitorowania (np. montaż aseptyczny, uzupełnianie pojemnika, pobieranie próbek środowiskowych) i która jest przewidziana w odpowiednich standardowych procedurach operacyjnych/instrukcjach roboczych.

⁽¹⁷⁾ Do celów niniejszego załącznika „powierzchnia krytyczna” oznacza powierzchnię, która może bezpośrednio kontaktować się z produktem, jego pojemnikiem lub systemem zamknięcia lub w inny sposób bezpośrednio wpływać na ich sterylność/brak zanieczyszczenia.

VII.2.13. Operacje aseptyczne (w tym symulacja procesu aseptycznego) są regularnie monitorowane przez personel posiadający specjalistyczną wiedzę fachową w zakresie przetwarzania aseptycznego w celu weryfikacji prawidłowego wykonywania operacji, w tym zachowania operatora w pomieszczeniu czystym, oraz w celu podjęcia odpowiednich działań w przypadku wykrycia niewłaściwych praktyk.

VII.3. **Zakończenie procesu**

VII.3.1. Otwarte pojemniki pełniące funkcję opakowania podstawowego są utrzymywane w warunkach klasy A z odpowiednim otoczeniem dla technologii opisanej w sekcji III.3.3. W przypadku częściowo zamkniętych fiolek lub ampułkostrzykawkę zastosowanie mają również dodatkowe względy określone w sekcji VII.7.6.

VII.3.2. Pojemniki końcowe zamyka się za pomocą odpowiednio zwalidowanych metod.

VII.3.3. W przypadku gdy pojemniki końcowe są zamykane przez zgrzewanie, np. za pomocą technologii rodmuchiwanie-napełnianie-zatapianie lub formowanie-napełnianie-zatapianie, małe i duże worki pozajelitowe, ampułki ze szkła lub tworzyw sztucznych, krytyczne parametry i zmienne, które wpływają na integralność uszczelnienia, są ustalane i skutecznie kontrolowane oraz monitorowane podczas operacji.

Ampułki szklane, pojemniki stosowane w technologii rodmuchiwanie-napełnianie-zatapianie i pojemniki o małej objętości (≤ 100 ml) zamknięte przez zgrzewanie są poddawane w 100 % testom integralności przy użyciu zwalidowanych metod. W przypadku pojemników o dużej objętości (> 100 ml) zamkniętych przez zgrzewanie dopuszcza się ograniczone pobieranie próbek, jeżeli jest to naukowo uzasadnione i oparte na danych wykazujących spójność istniejącego procesu oraz wysoki poziom kontroli wewnątrzprocesowej. Kontrola wzrokowa nie jest akceptowalną metodą badania integralności.

VII.3.4. Próbkę produktów wykorzystujących systemy inne niż zgrzewanie są pobierane i sprawdzane pod kątem integralności przy użyciu zwalidowanych metod. Częstotliwość badań opiera się na wiedzy i doświadczeniu w zakresie stosowanych systemów pojemnika i jego zamknięcia. Plan pobierania próbek musi być naukowo uzasadniony i opierać się na informacjach takich jak zarządzanie dostawcami, specyfikacje komponentów wchodzących w skład opakowania oraz wiedza na temat procesu.

VII.3.5. Pojemniki zamknięte próżniowo bada się pod kątem zachowania próżni po odpowiednim z góry określonym okresie przed certyfikacją/zwolnieniem oraz w trakcie okresu trwałości.

VII.3.6. Walidacja integralności zamknięcia pojemnika musi uwzględniać wszelkie wymogi dotyczące transportu lub wysyłki, które mogą mieć negatywny wpływ na integralność pojemnika (np. w wyniku dekompresji lub ekstremalnych temperatur).

VII.3.7. W przypadku gdy sprzęt używany do zamykania fiolek może wygenerować duże ilości cząstek nieożywionych, wprowadza się środki zapobiegające zanieczyszczeniu cząstkami stałymi, takie jak instalacja sprzętu na fizycznie wydzielonym stanowisku wyposażonym w odpowiednie wyciągi powietrza.

VII.3.8. Zamykanie fiolek produktów napełnionych aseptycznie z użyciem nakrętek można wykonywać jako proces aseptyczny z wykorzystaniem wysterylizowanych nakrętek lub jako proces czysty przeprowadzany poza obszarem przetwarzania aseptycznego. W przypadku przyjęcia tego ostatniego podejścia fiołki są chronione do momentu opuszczenia obszaru przetwarzania aseptycznego dzięki warunkom klasy A, a następnie po dodaniu korka są chronione dopływem powietrza klasy A⁽¹⁸⁾ do momentu założenia nakrętki. Środowisko otaczające obszar dopływu powietrza klasy A musi spełniać co najmniej wymogi klasy D.

W przypadku gdy zamykanie z użyciem nakrętek jest procesem ręcznym, przeprowadza się go w warunkach klasy A w odpowiednio zaprojektowanym izolatorze albo w klasie A w otoczeniu klasy B.

⁽¹⁸⁾ Do celów niniejszego załącznika „dopływ powietrza klasy A” oznacza powietrze, które przeszło przez filtr kwalifikujący się do wytwarzania powietrza klasy A pod względem całkowitej liczby cząstek stałych, ale w przypadku którego nie ma wymogu prowadzenia ciąglego monitorowania całkowitej liczby cząstek stałych ani spełniania limitów czystości mikrobiologicznej obowiązujących podczas monitorowania klasy A pod kątem cząstek ożywionych.

- VII.3.9. Jeżeli zamykanie aseptycznie napełnionego produktu z użyciem nakrętek przeprowadza się jako proces czysty z zastosowaniem ochrony poprzez dopływ powietrza klasy A, przed założeniem nakrętek odrzuca się fiolki z brakującymi lub nieprawidłowo umieszczonymi korkami. Wprowadza się odpowiednio zakwalifikowane, zautomatyzowane metody wykrywania wysokości położenia korka.
- VII.3.10. W przypadku gdy konieczna jest interwencja człowieka na stacji zamykania, stosuje się odpowiednie środki technologiczne i organizacyjne, aby zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z fiolkami i zminimalizować zanieczyszczenie. RABS i izolatory mogą być pomocne w zapewnieniu wymaganych warunków.
- VII.3.11. Wszystkie napełnione pojemniki z produktami pozajelitowymi są kontrolowane indywidualnie pod kątem zanieczyszczenia ciałami obcymi lub innymi wad. Klasyfikację wad, w tym jej krytyczność, określa się w trakcie kwalifikacji oraz na podstawie ryzyka i wiedzy historycznej. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują między innymi potencjalny wpływ wady na leczone zwierzę i drogę podania. Ustanawia się bibliotekę wad obejmującą wszystkie znane rodzaje wad, która jest wykorzystywana do szkolenia pracowników zajmujących się produkcją i zapewnianiem jakości.

Wady krytyczne identyfikuje się z góry, a nie podczas późniejszego pobierania próbek i kontroli dopuszczalnych pojemników. Każda wada krytyczna stwierdzona na późniejszym etapie wymaga przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego, ponieważ wskazuje na możliwe niepowodzenie pierwotnego procesu kontroli.

Przeprowadza się postępowanie wyjaśniające dotyczące serii o nietypowym poziomie wad w porównaniu z liczbą wad stwierdzanych w rutynowym procesie (na podstawie danych rutynowych i trendów).

- VII.3.12. W przypadku kontroli wykonywanych ręcznie zapewnia się odpowiednie i kontrolowane warunki oświetlenia i otoczenia. Wskaźniki kontroli są odpowiednio kontrolowane i kwalifikowane. Operatorzy przeprowadzający kontrolę co najmniej raz w roku przechodzą kwalifikację kontroli wzrokowej (podczas noszenia soczewek korekcyjnych, jeśli są one zwykle noszone). Kwalifikację przeprowadza się z wykorzystaniem odpowiednich próbek stanowiących zestaw wad z biblioteki producenta z uwzględnieniem najgorszego scenariusza (np. czas kontroli, prędkość linii – w przypadku gdy produkt jest przekazywany operatorowi za pomocą przenośników, rozmiar pojemnika lub poziom zmęczenia); kwalifikacja musi również obejmować kontrolę wzrokową. Warunki pracy muszą być odpowiednie, aby ograniczyć elementy rozpraszające uwagę, a w celu zminimalizowania poziomu zmęczenia operatora stosuje się częste przerwy o odpowiednim czasie trwania.
- VII.3.13. W przypadku stosowania zautomatyzowanych metod kontroli proces ten zostaje zwalidowany w celu wykrycia znanych wad (które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu). Skuteczność metod zautomatyzowanych jest taka sama jak skuteczność metod ręcznych lub lepsza. Działanie sprzętu sprawdza się przy użyciu reprezentatywnych wad przed uruchomieniem i w regularnych odstępach czasu podczas wytwarzania serii.
- VII.3.14. Wyniki kontroli są rejestrowane, a typy i liczba wad poddawane analizie trendu. Poziomy odrzutów dla poszczególnych rodzajów wad również podlegają analizie trendu na podstawie zasad statystycznych. W przypadku zaobserwowania niekorzystnego trendu ocenia się jego wpływ na serie na rynku.

VII.4. **Sterylizacja**

VII.4.1. *Wymogi ogólne*

- VII.4.1.1. W miarę możliwości produkty gotowe poddaje się finalnej sterylizacji za pomocą zwalidowanego i kontrolowanego procesu sterylizacji, ponieważ zapewnia to większą pewność uzyskania sterylności niż zwalidowany i kontrolowany proces sterylizacji przez filtrowanie lub przetwarzanie aseptyczne. Jeżeli nie jest możliwe poddanie produktu sterylizacji finalnej, rozważa się zastosowanie końcowej obróbki cieplnej przeprowadzonej po procesie aseptycznym⁽¹⁹⁾ w połączeniu z procesem aseptycznym w celu zapewnienia większego stopnia sterylności.

⁽¹⁹⁾ Do celów niniejszego załącznika „końcowa obróbka cieplna przeprowadzona po procesie aseptycznym” oznacza końcową obróbkę wilgotnym ciepłem stosowaną po przetworzeniu aseptycznym, w przypadku której wykazano, że zapewnia ona poziom pewności sterylności $\leq 10^{-6}$, ale nie są spełnione wymogi dotyczące sterylizacji parą wodną (np. $F_0 \geq 8$ min). Może to być również korzystne w przypadku niszczenia wirusów, których nie można usunąć w drodze filtracji.

- VII.4.1.2. Wybór, projekt i lokalizacja sprzętu oraz cyklu/programu wykorzystywanego do sterylizacji opierają się na zasadach i danych naukowych, które wykazują powtarzalność i niezawodność procesu sterylizacji. Określa się wszystkie parametry, a także kontroluje, monitoruje i rejestruje parametry krytyczne.
- VII.4.1.3. Wszystkie procesy sterylizacji podlegają walidacji. Badania walidacyjne uwzględniają skład produktu, warunki przechowywania i maksymalny odstęp czasu między rozpoczęciem przygotowania produktu lub materiału przeznaczonego do sterylizacji a jego sterylizacją. Przed wdrożeniem procesu sterylizacji waliduje się jego odpowiedność dla produktu i sprzętu oraz skuteczność w stałym osiągnięciu pożądaných warunków sterylizacji we wszystkich częściach każdego rodzaju wsadu, który ma być przetworzony – za pomocą pomiarów fizycznych oraz, w stosownych przypadkach, za pomocą biowskaźników⁽²⁰⁾. W celu skutecznej sterylizacji proces musi być zaprojektowany w taki sposób, aby zapewnić wymaganą obróbkę całego produktu, a także powierzchni sprzętu i komponentów.
- VII.4.1.4. Szczególną uwagę zwraca się na przyjętą metodę sterylizacji produktu nieopisaną w obowiązującym wydaniu odpowiedniej farmakopei, lub na metodę stosowaną w odniesieniu do produktu niebędącego prostym roztworem wodnym. W miarę możliwości stosuje się metodę sterylizacji ciepłem.
- VII.4.1.5. W odniesieniu do wszystkich procesów sterylizacji ustanawia się zwalidowane schematy wsadu, które podlegają okresowej ponownej walidacji. Maksymalny i minimalny wsad uwzględnia się również w ramach ogólnej strategii walidacji wsadu.
- VII.4.1.6. Ważność procesu sterylizacji jest weryfikowana w zaplanowanych odstępach czasu na podstawie analizy ryzyka. Cykle sterylizacji ciepłem podlegają ponownej walidacji co najmniej raz w roku w przypadku schematów wsadu, które uznaje się za najgorszy scenariusz. Pozostałe schematy wsadu waliduje się z częstotliwością uzasadnioną w strategii kontroli zanieczyszczeń.
- VII.4.1.7. Ustanawia się i przestrzega rutynowych parametrów operacyjnych dla wszystkich procesów sterylizacji, np. parametrów fizycznych i schematów załadunku.
- VII.4.1.8. Wprowadza się mechanizmy wykrywania cyklu sterylizacji, który nie jest zgodny ze zwalidowanymi parametrami. Przeprowadza się postępowanie wyjaśniające dotyczące każdej nieudanej sterylizacji lub sterylizacji, która odbiega od zwalidowanego procesu (np. ma dłuższe lub krótsze fazy, takie jak cykle ogrzewania).
- VII.4.1.9. Odpowiednie biowskaźniki umieszczone w odpowiednich miejscach uznaje się za dodatkową metodę wspierania walidacji procesu sterylizacji. Biowskaźniki przechowuje się i stosuje zgodnie z instrukcjami producenta. W przypadku gdy biowskaźniki wykorzystuje się do wspierania walidacji lub monitorowania procesu sterylizacji (np. przy użyciu tlenu etyleny), dla każdego cyklu sterylizacji bada się kontrolę dodatnie. Ponadto w przypadku stosowania biowskaźników wprowadza się rygorystyczne środki ostrożności, aby uniknąć przeniesienia zanieczyszczenia mikrobiologicznego do procesów wytwarzania lub innych procesów badawczych. Wyników biowskaźników nie można wykorzystać oddzielnie do pominięcia innych parametrów krytycznych i elementów projektu procesu.
- VII.4.1.10. Ważna jest wiarygodność biowskaźników. W związku z tym dostawcy muszą być kwalifikowani, a warunki transportu i przechowywania muszą być kontrolowane w celu zapewnienia, aby ich jakość nie została naruszona. Przed zastosowaniem nowej serii biowskaźników weryfikuje się populację, czystość i tożsamość organizmu wskaźnikowego w serii. W przypadku innych parametrów krytycznych, np. wartości D⁽²¹⁾, wartości Z⁽²²⁾, zwykle można stosować certyfikat serii dostarczony przez kwalifikowanego dostawcę.

⁽²⁰⁾ Do celów niniejszego załącznika „biowskaźniki” oznaczają populację mikroorganizmów zaszczerpioną na odpowiednim podłożu (np. roztworze, pojemniku lub zamknięciu) i umieszczoną w sterylizatorze, wsadzie lub pomieszczeniu w celu określenia skuteczności cyklu sterylizacji lub dezynfekcji realizowanej w ramach procesu fizycznego lub chemicznego. Mikroorganizm poddawany temu procesowi jest wybierany i walidowany na podstawie jego odporności na dany proces. Wartość D stosowanej serii, liczba mikroorganizmów i czystość definiują jakość biowskaźnika.

⁽²¹⁾ Do celów niniejszego załącznika „wartość D” oznacza wartość parametru sterylizacji (czas trwania lub dawka pochłonięta) wymaganą do zmniejszenia liczby mikroorganizmów żywych do 10 % liczby początkowej.

⁽²²⁾ Do celów niniejszego załącznika „wartość Z” oznacza różnicę temperatur, która prowadzi do 10-krotnej zmiany wartości D biowskaźników.

- VII.4.1.11. Produkty, sprzęt i komponenty, które nie zostały poddane procesowi sterylizacji, muszą być wyraźnie odróżnione od tych, które przeszły ten proces, za pomocą odpowiednich środków. Sprzęt, taki jak kosze lub tacki stosowane do przewozu produktów, inne elementy wyposażenia lub komponenty muszą być wyraźnie oznakowane (lub monitorowane elektronicznie) w zakresie nazwy produktu, numeru serii i informacji, czy zostały poddane sterylizacji. Wskaźniki takie jak taśma autoklawu lub wskaźniki napromieniowania mogą być stosowane, w stosownych przypadkach, w celu ustalenia, czy seria (lub części serii, materiał, komponent, sprzęt) przeszła(-y) proces sterylizacji. Należy zauważyć, że wskaźniki te wykazują jedynie, że proces sterylizacji miał miejsce, ale nie potwierdzają sterylności produktu ani osiągnięcia wymaganego poziomu zapewnienia sterylności.
- VII.4.1.12. Zapisy dotyczące sterylizacji są dostępne dla każdego procesu sterylizacji. Każdy cykl ma niepowtarzalny identyfikator. Zgodność zapisów poddaje się przeglądowi i uwzględnia w ramach procedury certyfikacji/zwolnienia serii.
- VII.4.1.13. Tam, gdzie jest to wymagane, materiały, sprzęt i komponenty są sterylizowane za pomocą zwalidowanych metod odpowiednich dla danego materiału. Należy zapewnić odpowiednią ochronę po sterylizacji, aby zapobiec ponownemu zanieczyszczeniu.

Jeżeli wysterylizowane przedmioty nie są używane bezpośrednio po sterylizacji, przechowuje się je przy użyciu szczelnie zamkniętych opakowań i ustala maksymalny czas ich przechowywania. W uzasadnionych przypadkach komponenty, które zapakowano wieloma warstwami sterylnych opakowań, nie muszą być przechowywane w pomieszczeniu czystym, jeżeli integralność i konfiguracja sterylnego opakowania umożliwiają ich łatwą dezynfekcję podczas przenoszenia przez operatorów do klasy A (np. poprzez zastosowanie wielu sterylnych powłok, które można usunąć przy każdym przenoszeniu z niższej do wyższej klasy). Jeżeli ochronę zapewnia się poprzez przechowywanie w szczelnie zamkniętych opakowaniach, proces pakowania przeprowadza się przed sterylizacją.

- VII.4.1.14. Przeniesienie wysterylizowanych materiałów, sprzętu, komponentów i elementów pomocniczych do klasy A w szczelnie zamkniętych opakowaniach odbywa się przy użyciu odpowiednich zwalidowanych metod (np. śluz lub okien przelotowych) wraz z dezynfekcją zewnętrznych powierzchni zamkniętego opakowania. Można również rozważyć wykorzystanie technologii systemu szybkiego transferu⁽²³⁾. Należy wykazać, że zastosowane metody skutecznie kontrolują potencjalne ryzyko zanieczyszczenia obszarów klas A i B oraz że procedura dezynfekcji skutecznie ogranicza do dopuszczalnego poziomu wszelkie zanieczyszczenia na opakowaniu wprowadzanym do obszarów klas B i A.
- VII.4.1.15. W przypadku gdy materiały, sprzęt, komponenty i elementy pomocnicze są sterylizowane w szczelnie zamkniętych opakowaniach lub pojemnikach, opakowanie kwalifikuje się do minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia cząstkami stałymi, zanieczyszczenia mikrobiologicznego, zanieczyszczenia endotoksynami/pirogenami lub substancjami chemicznymi oraz oceny zgodności z wybraną metodą sterylizacji. Proces uszczelniania opakowania podlega walidacji. Walidacja uwzględnia integralność sterylnego systemu barier ochronnych, maksymalny okres przechowywania przed sterylizacją oraz maksymalny okres trwałości przypisany sterylizowanym przedmiotom. Przed użyciem należy sprawdzić integralność sterylnego systemu barier ochronnych w odniesieniu do każdego sterylizowanego przedmiotu.
- VII.4.1.16. W przypadku materiałów, sprzętu, komponentów i elementów pomocniczych, które nie są częściami bezpośrednio lub pośrednio kontaktującymi się z produktem i są niezbędne do przetwarzania aseptycznego, ale nie mogą być sterylizowane, wprowadza się skuteczny i zwalidowany proces ich dezynfekcji i transferu. Przedmioty te, po zdezynfekowaniu, są chronione przed ponownym zanieczyszczeniem. Przedmioty te, jak również inne przedmioty, które stanowią potencjalne źródła zanieczyszczeń, uwzględnia się w programie monitoringu środowiska.

VII.4.2. *Sterylizacja ciepłem*

- VII.4.2.1. Każdy cykl sterylizacji ciepłem jest rejestrowany w formie elektronicznej albo papierowej, przy użyciu sprzętu zapewniającego odpowiednią dokładność i precyzję. Stosowany system musi posiadać zabezpieczenia lub redundancję w zakresie oprzyrządowania sterującego-monitorującego w celu wykrycia cyklu, którego parametry są niezgodne ze zwalidowanymi wymogami, tak aby przerwać taki cykl lub stwierdzić jego niepowodzenie (np. przez zastosowanie zdublowanych/podwójnych sond podłączonych do niezależnych systemów sterowania i monitorowania).

⁽²³⁾ Do celów niniejszego załącznika „system szybkiego transferu” oznacza system używany do przenoszenia przedmiotów do RABS lub izolatorów, który minimalizuje ryzyko dla strefy krytycznej. Przykładem może być pojemnik do szybkiego transferu z portem alfa/beta.

- VII.4.2.2. Położenie sond do pomiaru temperatury używanych do kontroli lub rejestracji określa się podczas walidacji, z uwzględnieniem konstrukcji systemu, aby umożliwić prawidłowe rejestrowanie i przedstawianie warunków rutynowego cyklu. Badania walidacyjne wykazują odpowiedniość lokalizacji sond kontrolnych i rejestrujących systemu oraz obejmują weryfikację funkcjonalności i lokalizacji tych sond za pomocą niezależnej sondy monitorującej umieszczonej podczas walidacji w tym samym miejscu.
- VII.4.2.3. Cały wsad sterylizatora musi osiągnąć wymaganą temperaturę przed rozpoczęciem pomiaru czasu sterylizacji. W przypadku cykli sterylizacji kontrolowanych przy użyciu sondy referencyjnej umieszczonej we wsadzie szczególną uwagę zwraca się na zapewnienie, aby temperatura sondy we wsadzie mieściła się w określonym zakresie temperatur przed rozpoczęciem cyklu.
- VII.4.2.4. Po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacji ciepłem wprowadza się środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu podczas chłodzenia. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia kontaktujący się z produktem lub wysterylizowanym materiałem podlega sterylizacji. Dodatkowe wymogi mające zastosowanie w przypadku zwalniania parametrycznego określono w załączniku IX.
- VII.4.3. *Sterylizacja wilgotnym ciepłem*
- VII.4.3.1. Steryлизację wilgotnym ciepłem można wykonywać przy użyciu pary wodnej (bezpośredni lub pośredni kontakt), jak również stosując inne systemy, takie jak systemy wody przegrzanej (cykle kaskadowe lub zanurzeniowe), stosowane do sterylizacji pojemników, które mogą zostać uszkodzone w innych cyklach (np. pojemników typu BFS, toreb z tworzyw sztucznych).
- VII.4.3.2. Przedmioty przeznaczone do sterylizacji inne niż produkty znajdujące się w szczelnie zamkniętych pojemnikach muszą być suche i pakowane w system barier ochronnych, który umożliwia usuwanie powietrza i penetrację pary oraz zapobiega ponownemu zanieczyszczeniu po sterylizacji. Wszystkie przedmioty stanowiące wsad muszą być suche po wyjęciu ze sterylizatora. Suchość wsadu potwierdza się w drodze kontroli wzrokowej w ramach akceptacji procesu sterylizacji.
- VII.4.3.3. W przypadku cykli sterylizacji materiałów porowatych w czasie procesu monitoruje się i rejestruje czas, temperaturę i ciśnienie. Każdy wysterylizowany przedmiot jest sprawdzany pod kątem uszkodzenia, integralności materiału opakowaniowego i wilgotności po wyjęciu z autoklawu. Każdy przedmiot uznany za nieodpowiedni zostaje usunięty z obszaru wytwarzania i przeprowadza się postępowanie wyjaśniające.
- VII.4.3.4. W przypadku autoklawów, które mogą wykonywać cykle sterylizacji z próżnią wstępną, temperaturę rejestruje się w odpływie komory przez cały okres sterylizacji. W stosownych przypadkach można również stosować sondy we wsadzie, ale układ sterowania musi pozostać zgodny z walidacją wsadu. W przypadku systemów sterylizacji parą na miejscu temperaturę rejestruje się w odpowiednich miejscach odpływu kondensatu przez cały okres sterylizacji. Walidacja cykli sterylizacji materiałów porowatych obejmuje obliczenie czasu równoważenia⁽²⁴⁾, czasu ekspozycji, korelacji ciśnienia i temperatury oraz minimalny/maksymalny zakres temperatur podczas ekspozycji. Walidacja cykli płynów obejmuje temperaturę, czas lub współczynnik F_0 ⁽²⁵⁾. Krytyczne parametry przetwarzania podlegają określonym limitom (w tym odpowiednim zakresom tolerancji) i są potwierdzane w ramach walidacji procesu sterylizacji i akceptacji rutynowych cykli.
- VII.4.3.5. Test szczelności sterylizatora przeprowadza się okresowo (zwykle co tydzień), gdy faza próżni jest częścią cyklu lub gdy po sterylizacji system powraca do ciśnienia niższego niż ciśnienie w środowisku otaczającym sterylizator.

⁽²⁴⁾ Do celów niniejszego załącznika „czas równoważenia” oznacza czas, który upływa między osiągnięciem temperatury sterylizacji w punkcie odniesienia a osiągnięciem temperatury sterylizacji we wszystkich punktach wsadu.

⁽²⁵⁾ Do celów niniejszego załącznika „współczynnik F_0 ” oznacza zdolność niszczenia mikroorganizmów wyrażoną jako czas równoważenia w minutach w temperaturze odniesienia dostarczonej w procesie do wsadu do sterylizacji, w odniesieniu do mikroorganizmów posiadających odpowiednią teoretyczną wartość Z.

- VII.4.3.6. W przypadku gdy proces sterylizacji obejmuje oczyszczanie powietrzem (np. wsady składające się z materiałów porowatych, komora liofilizatora), należy mieć pewność co do usunięcia powietrza przed sterylizacją i w jej trakcie. W przypadku autoklawów obejmuje to cykl testów usuwania powietrza (zwykle wykonywany codziennie) lub system wykrywania powietrza. Wsady, które mają być sterylizowane, muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby wspomagały skuteczne usuwanie powietrza i swobodne odprowadzanie wilgoci w celu zapobieżenia gromadzeniu się kondensatu.
- VII.4.3.7. Dzięki odpowiedniemu projektowaniu i kontroli cyklu (np. ustawieniu właściwego ciśnienia, właściwej szybkości ogrzewania i właściwego chłodzenia oraz właściwych schematów załadunku) zapobiega się zniekształceniom i uszkodzeniom nieuszytwnionych pojemników sterylizowanych finalnie, takich jak pojemniki produkowane w technologii rozdmuchiwanie-napełnianie-zatapanie lub formowanie-napełnianie-zatapanie.
- VII.4.3.8. W przypadku gdy do sterylizacji stosuje się systemy sterylizacji parą na miejscu (np. do zamontowanych na stałe rurociągów, zbiorników i komór liofilizatorów) system musi być odpowiednio zaprojektowany i zwalidowany w celu zapewnienia, by wszystkie części systemu były poddawane wymaganej obróbce. Podczas rutynowego użytkowania system jest monitorowany w odpowiednich miejscach pod kątem temperatury, ciśnienia i czasu, aby zapewnić skuteczną i powtarzalną sterylizację wszystkich obszarów. Podczas wstępnej i rutynowej walidacji należy wykazać, że miejsca te są reprezentatywne dla miejsc najwolniej nagrzewających się i z nimi skorelowane. Po wysterylizowaniu systemu na miejscu za pomocą pary wodnej zachowuje się jego integralność i, jeżeli tego wymagają odpowiednie operacje, przed użyciem jest on utrzymywany w nadciśnieniu lub wyposażony w sterylizujący filtr oddechowy.
- VII.4.3.9. W cyklach sterylizacji wsadów płynów, w których jako nośnik ciepła wykorzystuje się przegrzaną wodę, podgrzewana woda musi stale docierać do wszystkich wymaganych punktów kontaktowych. Wstępne badania kwalifikacyjne obejmują określanie temperatury całego wsadu. Przeprowadza się rutynowe kontrole sprzętu, aby upewnić się, że dysze (w przypadku gdy wprowadzana jest woda) nie są zablokowane, a odpływy pozostają wolne od zanieczyszczeń.
- VII.4.3.10. Walidacja sterylizacji wsadów płynów w autoklawie z przegrzaną wodą obejmuje określanie temperatury całego wsadu oraz badania penetracji ciepła i odtwarzalności. Wszystkie części wsadu muszą się równomiernie nagrzewać i osiągać wymaganą temperaturę przez określony czas. Sondy do rutynowego monitorowania temperatury muszą być skorelowane z lokalizacjami zidentyfikowanymi jako najgorszy przypadek podczas procesu kwalifikacji.

VII.4.4. *Sterylizacja suchym ciepłem*

- VII.4.4.1. Do sterylizacji produktu lub wyrobu suchym ciepłem wykorzystuje się wysokie temperatury powietrza lub gazu. Jest ona szczególnie przydatna w usuwaniu trudnych do usunięcia, termicznie odpornych zanieczyszczeń, takich jak endotoksyny/pirogeny. Połączenie czasu i temperatury, na które narażony jest produkt, komponenty lub sprzęt, musi zapewniać odpowiedni i powtarzalny poziom śmiertelności lub inaktywacji/usunięcia endotoksyn/pirogenów w rutynowych cyklach sterylizacji w ramach ustalonych limitów. Proces ten może być prowadzony w komorze lub w procesie ciągłym z wykorzystaniem tunelu, np. w celu sterylizacji i depirogenizacji szklanych pojemników.
- VII.4.4.2. Tunele do sterylizacji i depirogenizacji suchym ciepłem muszą być skonfigurowane w sposób zapewniający, by przepływ powietrza chronił integralność i wydajność strefy sterylizacji klasy A poprzez utrzymanie odpowiednich różnic ciśnień i właściwego kierunku przepływu powietrza przez tunel. Należy ocenić profile różnic ciśnienia powietrza. Wpływ każdej zmiany przepływu powietrza ocenia się w celu zapewnienia utrzymania profilu ogrzewania. Całe powietrze dostarczane do tunelu przechodzi co najmniej przez filtr HEPA i przeprowadza się badania okresowe (co najmniej dwa razy w roku) w celu wykazania integralności filtra powietrza. Ponadto wszelkie części tunelu, które stykają się ze sterylizowanymi komponentami, muszą być odpowiednio sterylizowane lub dezynfekowane.

Krytyczne parametry procesu, które należy uwzględnić podczas walidacji lub rutynowego procesu, obejmują między innymi:

- prędkość pasa lub czas przebywania w strefie sterylizacji,
- temperaturę – minimalną i maksymalną,

- penetrację ciepła przez materiał/wyrób,
 - dystrybucję ciepła/jednorodność temperatury,
 - przepływy powietrza określone na podstawie profili różnicy ciśnień powietrza skorelowanych z dystrybucją ciepła i badaniami penetracji.
- VII.4.4.3. W przypadku stosowania procesu termicznego jako części procesu depirogenizacji w odniesieniu do jakiegokolwiek sprzętu/materiału kontaktującego się z komponentami lub produktami przeprowadza się badania walidacyjne w celu wykazania, że proces ten zapewnia odpowiednią wartość F_h ⁽²⁶⁾ i skutkuje zmniejszeniem stężenia endotoksyn o co najmniej $3 \log_{10}$. Po osiągnięciu tego celu nie ma dodatkowego wymogu wykazania skuteczności sterylizacji.
- VII.4.4.4. Podczas walidacji stosuje się pojemniki obciążone endotoksyną i przeprowadza się pełne uzgodnienie. Pojemniki muszą być reprezentatywne dla materiałów normalnie przetwarzanych (z uwzględnieniem składu materiałów opakowaniowych, porowatości, wymiarów i nominalnej objętości). Należy również ilościowo określić efektywność odzysku oraz ilościowo oznaczyć poziom endotoksyn.
- VII.4.4.5. Komory do sterylizacji suchym ciepłem są zwykle stosowane do sterylizacji lub depirogenizacji komponentów opakowań podstawowych, materiałów wyjściowych lub substancji czynnych, ale mogą być też stosowane w innych procesach. Utrzymuje się je w nadciśnieniu w stosunku do obszarów czystych o niższej klasie czystości powietrza w całym procesie sterylizacji i po jego zakończeniu, chyba że zachowana jest integralność opakowania. Całe powietrze wprowadzane do komory przechodzi przez filtr HEPA. Krytyczne parametry procesu, które należy uwzględnić podczas kwalifikacji lub rutynowego przetwarzania, obejmują między innymi:
- temperaturę,
 - okres/czas ekspozycji,
 - ciśnienie w komorze (w celu utrzymania nadciśnienia),
 - prędkość powietrza,
 - jakość powietrza w komorze,
 - penetrację ciepła przez materiał/wyrób (miejsca wolno nagrzewające się),
 - dystrybucję ciepła/jednorodność temperatury,
 - schemat wsadu i konfigurację wyrobów przeznaczonych do sterylizacji/depirogenizacji, w tym wsady minimalne i maksymalne.
- VII.4.5. *Steryliczacja przez promieniowanie*
- VII.4.5.1. Steryliczacja przez promieniowanie stosowana jest głównie do sterylizacji materiałów i produktów wrażliwych na ciepło. Napromienianie światłem ultrafioletowym nie jest akceptowalną metodą sterylizacji. Wymogi szczegółowe dotyczące stosowania sterylizacji promieniowaniem jonizującym określono w załączniku VII.
- VII.4.5.2. Procedury walidacji zapewniają uwzględnienie wpływu zmiennej gęstości produktu i opakowań.
- VII.4.6. *Steryliczacja tlenkiem etylenu*
- VII.4.6.1. Metodę tę stosuje się tylko wtedy, gdy żadna inna metoda nie jest możliwa do zastosowania. Podczas walidacji procesu należy wykazać brak szkodliwego wpływu takiego procesu na produkt oraz że warunki i czas odgazowania są odpowiednie do zmniejszenia pozostałości tlenku etylenu i produktów reakcji do określonych limitów, dopuszczalnych dla danego produktu lub materiału.

⁽²⁶⁾ Do celów niniejszego załącznika „współczynnik F_h ” oznacza zdolność niszczenia mikroorganizmów wyrażoną jako czas równoważenia w minutach w temperaturze odniesienia dostarczonej w procesie do wsadu do sterylizacji, w odniesieniu do mikroorganizmów posiadających odpowiednią teoretyczną wartość Z .

- VII.4.6.2. Niezbędny jest bezpośredni kontakt gazu i komórek mikroorganizmów. W związku z tym wprowadza się środki ostrożności w celu uniknięcia obecności organizmów, które mogą być zamknięte w materiale, takim jak kryształy lub suszone białko. Istotny wpływ na proces może mieć również charakter, porowatość i ilość materiałów opakowaniowych.
- VII.4.6.3. Przed ekspozycją na działanie gazu materiały doprowadza się do stanu równowagi w zakresie wilgotności i temperatury wymaganej w procesie. W przypadku używania pary do kondycjonowania wsadu przed sterylizacją należy zapewnić jej odpowiednią jakość. Czas potrzebny na przeprowadzenie tej operacji należy zrównoważyć z potrzebą zminimalizowania czasu przed sterylizacją.
- VII.4.6.4. Każdy cykl sterylizacji jest monitorowany za pomocą odpowiednich bio wskaźników, przy użyciu odpowiedniej liczby jednostek testowych rozmieszczonych we wsadzie w określonych miejscach wyznaczonych podczas walidacji jako najgorszy przypadek.
- VII.4.6.5. Krytyczne parametry procesu, które należy uwzględnić w ramach walidacji procesu sterylizacji i rutynowego monitorowania, obejmują między innymi:
- stężenie gazu – tlenu etylenu,
 - ciśnienie,
 - ilość zużytego tlenu etylenu,
 - wilgotność względną,
 - temperaturę,
 - czas ekspozycji.
- VII.4.6.6. Po sterylizacji wsad zostaje napowietrzony, aby tlenek etylenu lub jego produkty reakcji mogły ulec desorpcji z zapakowanego produktu do wcześniej ustalonych poziomów. Napowietrzanie może odbywać się w komorze sterylizatora, w oddzielnej komorze napowietrzania lub w pomieszczeniu napowietrzania. Faza napowietrzania musi zostać zwalidowana jako część ogólnej walidacji procesu sterylizacji tlenkiem etylenu.
- VII.4.7. *Sterylicacja przez filtrowanie produktów, których nie można sterylizować w pojemnikach końcowych*
- VII.4.7.1. Roztwory lub płyny, których nie można sterylizować w ich pojemniku końcowym, sterylizuje się przez filtrowanie z użyciem sterylnego filtra sterylizującego (o nominalnym rozmiarze porów nieprzekraczającym 0,22 µm, który został odpowiednio zwalidowany w celu uzyskania sterylnego filtratu), a następnie aseptycznie przenosi do uprzednio wysterylizowanego pojemnika. Stosowany filtr wybiera się tak, aby był on zgodny z produktem i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
- VII.4.7.2. Odpowiednie filtry wstępne redukujące obciążenie biologiczne lub filtry sterylizujące mogą być stosowane w wielu punktach procesu wytwarzania w celu zapewnienia niskiego i kontrolowanego obciążenia biologicznego płynu przed końcowym filtrem sterylizującym. Ze względu na potencjalne dodatkowe ryzyko związane z procesem sterylizacji przez filtrowanie, w porównaniu z innymi procesami sterylizacji, w części ogólnej strategii kontroli zanieczyszczeń uwzględnia się dodatkową filtrację przez sterylny filtr sterylizujący jak najbliżej punktu napełniania.
- VII.4.7.3. Wybór komponentów systemu filtracji oraz ich wzajemne połączenie i rozmieszczenie w obrębie systemu filtracji, w tym filtrów wstępnych, opiera się na krytycznych cechach jakości produktu i musi być uzasadniony i udokumentowany. System filtracji minimalizuje powstawanie włókien i cząstek stałych, nie generuje niedopuszczalnych poziomów zanieczyszczeń ani nie przyczynia się do ich powstawania oraz nie posiada właściwości, które w inny sposób zmieniają jakość lub skuteczność produktu. Podobnie właściwości filtra muszą być kompatybilne z płynem, a filtr nie może mieć negatywnego wpływu na produkt, który ma być filtrowany. Ocenia się adsorpcję składników produktu oraz wymywanie składników filtra.
- VII.4.7.4. System filtracji musi być zaprojektowany w taki sposób, aby:
- umożliwiać działanie w ramach zwalidowanych parametrów procesu,
 - utrzymać sterylność filtratu,

- zminimalizować liczbę połączeń aseptycznych wymaganych między końcowym filtrem sterylizującym a końcowym napełnianiem produktu,
 - w razie potrzeby umożliwić przeprowadzenie procedur czyszczenia,
 - w razie potrzeby umożliwić przeprowadzenie procedur sterylizacji, w tym sterylizacji na miejscu,
 - w razie potrzeby zezwolić na przeprowadzenie testu integralności końcowego filtra sterylizującego o nominalnym rozmiarze porów nieprzekraczającym 0,22 μm na miejscu, najlepiej jako system zamknięty, zarówno przed filtracją, jak i po jej zakończeniu. Aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość produktu, zaleca się stosowanie metod testowania integralności na miejscu.
- VII.4.7.5. Sterylizacja płynu przez filtrowanie podlega walidacji zgodnie z wymogami zawartymi w odpowiedniej farmakopei. W walidacji dopuszcza się grupowanie produktów na podstawie ich mocy lub rodzaju, jednak należy ją przeprowadzać w warunkach najgorszego przypadku. Uzasadnienie grupowania musi być uzasadnione i udokumentowane.
- VII.4.7.6. W miarę możliwości podczas walidacji filtra produkt, który ma być filtrowany, stosuje się do przeprowadzenia testu retencji bakterii⁽²⁷⁾ na filtrze sterylizującym. W przypadku gdy produkt, który ma być filtrowany, nie nadaje się do zastosowania w teście retencji bakterii, uzasadnia się zastosowanie w teście odpowiedniego surogatu. Uzasadnia się również wybór organizmów zastosowanych w teście retencji bakterii.
- VII.4.7.7. Parametry filtracji, które należy ustalić i uwzględnić podczas walidacji, obejmują między innymi:
- a) płyn zwilżający używany do przeprowadzania testu integralności filtra:
 - jest wybierany na podstawie zalecenia producenta filtra lub płynu, który ma być filtrowany. Określa się odpowiednią specyfikację wartości uzyskiwanych w teście integralności,
 - jeżeli system jest płukany lub integralność jest testowana *in situ* przy użyciu płynu innego niż produkt, podejmuje się odpowiednie działania w celu uniknięcia jakiegokolwiek szkodliwego wpływu na jakość produktu;
 - b) warunki procesu filtracji, w tym:
 - czas utrzymywania filtracji wstępnej płynu i wpływ na obciążenie biologiczne,
 - kondycjonowanie filtra, w razie potrzeby, z płynem,
 - maksymalny czas filtracji/całkowity czas kontaktu filtra z płynem,
 - maksymalne ciśnienie robocze,
 - natężenie przepływu,
 - maksymalną objętość filtracji,
 - temperaturę,
 - czas potrzebny do przefiltrowania znanej objętości roztworu luzem oraz różnicę ciśnień, którą należy zastosować na filtrze.

⁽²⁷⁾ Do celów niniejszego załącznika „test retencji bakterii” oznacza test przeprowadzany w celu potwierdzenia, że filtr może usunąć bakterie z gazu lub płynu. Test przeprowadza się zwykle przy użyciu wzorcowego organizmu, takiego jak *Brevundimonas diminuta*, przy minimalnym stężeniu 10^7 jednostek tworzących kolonię/cm³.

- VII.4.7.8. Wdraża się rutynowe kontrole wewnątrzprocesowe w celu zapewnienia zgodności ze zwalidowanymi parametrami filtracji. W zapisie produkcji serii uwzględnia się wyniki krytycznych parametrów procesu, w tym między innymi minimalny czas potrzebny do przefiltrowania znanej objętości roztworu luzem i różnicę ciśnień na filtrze. Wszelkie istotne różnice w stosunku do parametrów krytycznych stwierdzone podczas wytwarzania są dokumentowane i wyjaśniane.
- VII.4.7.9. Sprawdza się integralność wysterylizowanego zestawu filtra poprzez test integralności (test integralności przed użyciem, a po sterylizacji lub PUPSIT) w celu wykrycia uszkodzeń i utraty integralności spowodowanych przygotowaniem filtra przed użyciem. Uznaje się jednak, że PUPSIT nie zawsze jest możliwy do wykonania po sterylizacji ze względu na ograniczenia procesowe (np. filtrowanie bardzo małych objętości roztworu). W takich przypadkach można zastosować podejście alternatywne, pod warunkiem przeprowadzenia dokładnej oceny ryzyka i osiągnięcia zgodności poprzez wdrożenie odpowiednich środków kontroli w celu zmniejszenia ryzyka związanego z nieintegralnym systemem filtracji.

Kwestie, które należy uwzględnić w takiej ocenie ryzyka, obejmują między innymi:

- dogłębną znajomość i kontrolę procesu sterylizacji filtra w celu zminimalizowania możliwości uszkodzenia filtra,
- dogłębną znajomość i kontrolę łańcucha dostaw, w tym obiektów, w których prowadzona jest sterylizacja na zlecenie, określonych warunków transportu i pakowania wysterylizowanego filtra (aby zapobiec uszkodzeniu filtra podczas transportu i przechowywania),
- dogłębną wiedzę na temat procesu, taką jak specyfika danego typu produktu, w tym obciążenie cząstkami stałymi oraz wiedzę na temat tego, czy istnieje jakiegokolwiek ryzyko wpływu procesu na wartości integralności filtra (takie jak możliwość zmiany wartości w teście integralności, a tym samym uniemożliwienie wykrycia nieintegralnego filtra podczas testu integralności filtra po użyciu), a także wiedzę dotyczącą filtracji wstępnej i etapów przetwarzania przed końcowym filtrem sterylizującym, prowadzących do usunięcia obciążenia cząstkami stałymi przed sterylizacją przez filtrowanie.

Ponadto filtr sterylizujący, który jest używany do sterylizacji płynu, musi zostać poddany nieniszczącemu testowi integralności po użyciu przed usunięciem filtra z jego obudowy. Proces testowania integralności podlega walidacji, a wyniki testu muszą być skorelowane ze zdolnością retencji mikroorganizmów na filtrze, ustaloną podczas walidacji. Przykładowe stosowane testy obejmują test bąbelkowy, przepływ dyfuzyjny, test wtargnięcia wody lub test utrzymania ciśnienia.

- VII.4.7.10. Integralność filtrów krytycznych do filtracji gazów oraz filtrów oddechowych (które są bezpośrednio związane ze sterylnością produktu) musi zostać zweryfikowana poprzez testowanie po użyciu z filtrem zamontowanym w zestawie lub w obudowie.
- VII.4.7.11. Integralność niekrytycznych filtrów oddechowych lub filtrów do filtracji gazów jest potwierdzana i rejestrowana w odpowiednich odstępach czasu. W przypadku stosowania filtrów gazu przez dłuższy czas testy integralności przeprowadza się podczas instalacji i przed ich wymianą. Maksymalny czas stosowania określa się i monitoruje w oparciu o ryzyko (np. biorąc pod uwagę maksymalną liczbę zastosowań i dozwolonych cykli obróbki cieplnej/sterylizacji, stosownie do przypadku).
- VII.4.7.12. W przypadku filtracji gazów unika się niezamierzonego zwilżenia lub zamoczenia filtra lub sprzętu filtrującego.
- VII.4.7.13. Jeżeli proces sterylizacji przez filtrowanie został zwalidowany jako system składający się z wielu filtrów w celu osiągnięcia sterylności danego płynu, system filtracji uznaje się za pojedynczą jednostkę sterylizującą, a wszystkie filtry w systemie muszą pomyślnie przejść test integralności po użyciu.
- VII.4.7.14. W przypadku stosowania nadmiarowego systemu filtracji (gdzie drugi dodatkowy filtr sterylizujący jest obecny jako zapasowy, ale proces sterylizacji zostaje zwalidowany jako wymagający tylko jednego filtra) przeprowadza się test integralności po użyciu głównego filtra sterylizującego, a jeżeli okaże się, że jest integralny, nie ma konieczności przeprowadzenia testu integralności po użyciu filtra nadmiarowego (zapasowego). W przypadku niepowodzenia testu integralności po użyciu głównego filtra przeprowadza się jednak taki test w odniesieniu do filtra dodatkowego (nadmiarowego) wraz z postępowaniem wyjaśniającym i oceną ryzyka w celu ustalenia przyczyny negatywnego wyniku testu integralności filtra głównego.

- VII.4.7.15. Próbkę do badania obciążenia biologicznego pobiera się z produktu luzem i bezpośrednio przed sterylizacją finalną przez filtrowanie. W przypadku użycia nadmiarowego systemu filtracji pobiera się je w miejscu przed pierwszym filtrem. Procedury pobierania próbek muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń.
- VII.4.7.16. Filtry sterylizujące do płynów muszą być usuwane i nie należy ich stosować ponownie po wytworzeniu pojedynczej serii, a ten sam filtr nie może być stosowany nieprzerwanie przez więcej niż jeden dzień roboczy, chyba że takie zastosowanie zostało zwalidowane.
- VII.4.7.17. W przypadku gdy wytwarzanie kampanijne produktu zostało odpowiednio uzasadnione w strategii kontroli zanieczyszczeń i zwalidowane, producent:
- ocenia i dokumentuje ryzyko związane z czasem użytkowania filtra w procesie sterylizacji przez filtrowanie danego płynu;
 - przeprowadza i dokumentuje skuteczne badania walidacyjne i kwalifikacyjne, aby wykazać, że czas użytkowania filtra w danym procesie sterylizacji przez filtrowanie i dla danego płynu nie wpływa negatywnie na działanie filtra sterylizującego ani na jakość filtratu;
 - dokumentuje maksymalny zwalidowany czas użytkowania filtra i stosuje kontrole, aby upewnić się, że filtry nie są używane dłużej niż przez zwalidowany maksymalny czas. Przechowuje się zapisy tych kontroli;
 - wdraża kontrole w celu zapewnienia, aby filtry zanieczyszczone pozostałościami płynu lub środka czyszczącego lub uznane za wadliwe w jakikolwiek inny sposób zostały wycofane z użytku.

VII.5. **Formowanie-napełnianie-zatapianie** ⁽²⁸⁾

- VII.5.1. Maszyny do formowania-napełniania-zatapiania stosowane do produktów sterylizowanych finalnie muszą spełniać wymogi środowiskowe określone w sekcji VII.1.3 niniejszego załącznika, natomiast maszyny do formowania-napełniania-zatapiania stosowane do wytwarzania aseptycznego muszą spełniać wymogi środowiskowe określone w tabeli 4 niniejszego załącznika.
- VII.5.2. Zanieczyszczenie folii opakowaniowych wykorzystywanych w procesie formowania-napełniania-zatapiania należy zminimalizować poprzez odpowiednie kontrole dotyczące komponentów, dostaw i obróbki. Ze względu na krytyczność folii opakowaniowych wdraża się procedury w celu zapewnienia, aby dostarczane folie spełniały określone specyfikacje i były odpowiedniej jakości, w tym w zakresie grubości i wytrzymałości materiału, zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami stałymi, integralności drukowanych informacji i projektu opakowania, stosownie do przypadku. W ramach strategii kontroli zanieczyszczeń uwzględnia się częstotliwość pobierania próbek, obciążenie biologiczne oraz, w stosownych przypadkach, poziom endotoksyn/pirogenów folii opakowaniowych i powiązanych składników.
- VII.5.3. Działanie sprzętu, w tym procesy konfiguracji, napełniania, uszczelniania i cięcia, ocenia się w taki sposób, aby możliwe było odpowiednie zidentyfikowanie, zwalidowanie, skontrolowanie i monitorowanie krytycznych parametrów procesu.
- VII.5.4. Wszelkie gazy kontaktujące się z produktem (np. stosowane do rozdmuchu pojemnika lub jako atmosfera nad produktem) są odpowiednio filtrowane, jak najbliżej punktu użytkowania. Jakość stosowanych gazów i skuteczność systemów ich filtracji również poddaje się okresowej weryfikacji zgodnie z sekcją V.4 niniejszego załącznika.
- VII.5.5. Kontrole, które należy zidentyfikować podczas kwalifikacji procesów formowania-napełniania-zatapiania i które muszą być częścią strategii kontroli zanieczyszczeń, obejmują między innymi:
- określenie granic strefy krytycznej,
 - kontrolę i monitoring środowiska zarówno maszyny, jak i otoczenia, w którym jest umieszczona,

⁽²⁸⁾ Do celów niniejszego załącznika „formowanie-napełnianie-zatapianie” oznacza zautomatyzowany proces napełniania, zwykle stosowany w przypadku produktów sterylizowanych finalnie, podczas którego pojemnik podstawowy jest konstruowany z ciągłej płaskiej rolki folii opakowaniowej, gdzie jednocześnie w ciągłym procesie następuje napełnianie uformowanego pojemnika produktem i zamykanie napełnionych pojemników. W procesach formowania-napełniania-zatapiania można wykorzystywać system pojedynczej wstęgi (w którym pojedyncza płaska rolka folii jest owinięta wokół siebie, tworząc wnękę) lub system podwójnej wstęgi (w którym dwie płaskie rolki folii są łączone razem w celu utworzenia wnęki), często za pomocą form próżniowych lub gazów pod ciśnieniem. Uformowaną wnękę wypełnia się, uszczelnia i tnie na sekcje. Folie zazwyczaj składają się z materiału polimerowego, folii powlekaną polimerem lub innego odpowiedniego materiału.

- wymogi dotyczące odzieży personelu,
 - testy integralności linii napełniania produktu i systemów filtracji (w stosownych przypadkach),
 - czas trwania kampanii serii lub napełniania,
 - kontrolę folii opakowaniowych, w tym wszelkie wymogi dotyczące dekontaminacji lub sterylizacji folii,
 - czyszczenie na miejscu i sterylizację na miejscu sprzętu, tam gdzie to konieczne,
 - obsługę maszyn, ustawienia i zarządzanie alarmami (w stosownych przypadkach).
- VII.5.6. Krytyczne parametry procesu formowania-napełniania-zatapiania określa się podczas kwalifikacji sprzętu i obejmują one między innymi:
- ustawienia w celu uzyskania jednolitych wymiarów opakowania i cięcia zgodnie ze zwalidowanymi parametrami,
 - w stosownych przypadkach ustawienia, konserwację i monitorowanie zwalidowanych temperatur formowania (w tym wstępnego ogrzewania i chłodzenia), czasy formowania i ciśnienia,
 - w stosownych przypadkach – ustawienia, konserwację i monitorowanie zwalidowanych temperatur zgrzewania opakowań, równomierności temperatury zgrzewania w całym zgrzewie, czasy zgrzewania i ciśnień,
 - temperaturę środowiska i produktu,
 - badanie specyficzne dla danej serii dotyczące wytrzymałości i jednorodności uszczelnienia opakowania,
 - ustawienie prawidłowej objętości, prędkości i jednolitości napełniania,
 - ustawienia dodatkowego drukowania (kodowania serii), tłoczenia lub wytłaczania, tak aby zapewnić, by integralność jednostki nie została naruszona,
 - metody i parametry testowania integralności napełnionych pojemników.
- VII.5.7. Podczas produkcji stosuje się odpowiednie procedury weryfikacji, monitorowania i rejestrowania krytycznych parametrów procesu formowania-napełniania-zatapiania oraz działania sprzętu.
- VII.5.8. Procedury operacyjne opisują sposób wykrywania i usuwania nieprawidłowości związanych z formowaniem i zatapianiem. Odrzucone jednostki lub nieprawidłowości związane z zatapianiem są rejestrowane i wyjaśniane.
- VII.5.9. Na podstawie ryzyka ustanawia się odpowiednie procedury konserwacji obejmujące plany konserwacji i kontroli narzędzi o kluczowym znaczeniu dla skuteczności zatapiania jednostek. Wszelkie zidentyfikowane kwestie wskazujące na potencjalne zagrożenie dla jakości produktu są dokumentowane i wyjaśniane.
- VII.6. **Rozdmuchiwanie-napełnianie-zatapianie** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Sprzęt do rozdmuchiwania-napełniania-zatapiania stosowany do wytwarzania produktów, które są finalnie sterylizowane, musi być zainstalowany co najmniej w środowisku klasy D. Warunki w punkcie napełniania muszą być zgodne z wymogami środowiskowymi określonymi w sekcji VII.1.3 niniejszego załącznika.

⁽²⁹⁾ Do celów niniejszego załącznika „rozdmuchiwanie-napełnianie-zatapianie” oznacza technologię, w której pojemniki są formowane z termoplastycznego granulatu, napełniane produktem, a następnie zamykane w ciągłym, zintegrowanym, automatycznym procesie. Dwa najpopularniejsze typy maszyn do rozdmuchiwania-napełniania-zatapiania to typ wahadłowy (cięcie parisonu) i typ obrotowy (zamknięcie parisonu).

- VII.6.2. W przypadku gdy do przetwarzania aseptycznego wykorzystuje się sprzęt do rodmuchiwania-napełniania-zatapiań zastosowanie mają następujące wymogi:
- w przypadku sprzętu typu wahadłowego stosowanego do napełniania aseptycznego parisonu ⁽³⁰⁾ jest otwarty na otaczające go środowisko i dlatego obszary, w których odbywa się jego wytłaczanie, formowanie metodą rodmuchu i zamykanie, muszą spełniać w strefach krytycznych warunki klasy A. Ponadto środowisko napełniania musi być zaprojektowane i utrzymywane w taki sposób, aby spełniało warunki klasy A dla cząstek ożywionych i limitów całkowitej liczby cząstek stałych zarówno „w spoczynku”, jak i „w działaniu”;
 - w przypadku sprzętu typu obrotowego stosowanego do napełniania aseptycznego parison po uformowaniu jest zazwyczaj zamknięty względem otaczającego go środowiska i dlatego środowisko napełniania w parisonie musi być zaprojektowane i utrzymywane w taki sposób, aby spełniało warunki klasy A dla cząstek ożywionych i całkowite limity cząstek stałych zarówno „w spoczynku”, jak i „w działaniu”;
 - sprzęt jest instalowany co najmniej w środowisku klasy C, pod warunkiem że używa się odzieży klasy A/B. Monitorowanie mikrobiologiczne (w tym ustalanie limitów i stosowanych częstotliwości) operatorów noszących odzież klasy A/B w obszarze klasy C prowadzi się zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem.
- VII.6.3. Ze względu na generowanie cząstek stałych w wyniku wytłaczania i cięcia polimerów w trakcie działania oraz restrykcyjne rozmiary krytycznych stref napełniania sprzętu do rodmuchiwania-napełniania-zatapiań nie jest wymagane monitorowanie całkowitej liczby cząstek stałych „w działaniu” dla tego sprzętu. Dostępne są jednak dane wykazujące, że konstrukcja sprzętu zapewnia, aby strefy krytyczne środowiska procesu napełniania spełniały warunki klasy A „w działaniu”.
- VII.6.4. Monitorowanie cząstek ożywionych podczas procesów rodmuchiwania-napełniania-zatapiań opiera się na analizie ryzyka i jest zaprojektowane zgodnie z wymogami zawartymi w sekcji VIII niniejszego załącznika. „W działaniu” monitorowanie cząstek ożywionych odbywa się przez cały czas trwania krytycznych etapów procesu, w tym podczas montażu sprzętu, z wyjątkiem sprzętu typu obrotowego, w przypadku którego monitorowanie krytycznej strefy napełniania nie jest możliwe.
- VII.6.5. W programie kontroli i monitoringu środowiska uwzględnia się części ruchome i złożone ścieżki przepływu powietrza generowane przez proces rodmuchiwania-napełniania-zatapiań oraz wpływ wysokiej mocy cieplnej procesu (np. przez przeprowadzenie badań wizualizacji przepływu powietrza lub innych równoważnych badań). W programach monitoringu środowiska uwzględnia się również takie czynniki jak konfiguracja i integralność filtra powietrza, integralność systemów chłodzenia, projektowanie i kwalifikacja sprzętu.
- VII.6.6. Powietrze lub inne gazy, które wchodzi w kontakt z powierzchniami krytycznymi pojemnika podczas wytłaczania, formowania lub uszczelniania formowanego pojemnika, poddaje się odpowiedniej filtracji. Jakość stosowanego gazu i skuteczność systemów jego filtracji poddaje się okresowej weryfikacji zgodnie z sekcją V.4 niniejszego załącznika.
- VII.6.7. Zanieczyszczeniom cząstkami stałymi i zanieczyszczeniom mikrobiologicznym granulatu polimeru zapobiega się przez odpowiednie projektowanie, kontrolę i konserwację systemów przechowywania, pobierania próbek i dystrybucji granulatu polimeru.
- VII.6.8. Zdolność do zapewnienia sterylności formowanego pojemnika przez system wytłaczania podlega walidacji. Określa się i kontroluje częstotliwość pobierania próbek, obciążenie biologiczne oraz, w stosownych przypadkach, poziomy endotoksyn/pirogenów surowego polimeru.
- VII.6.9. Interwencje wymagające zaprzestania napełniania lub wytłaczania, formowania i zamykania oraz, w razie potrzeby, ponownej sterylizacji maszyny napełniającej muszą być jasno określone i opisane w procedurze napełniania oraz uwzględnione w symulacji procesu aseptycznego.

⁽³⁰⁾ Do celów niniejszego załącznika „parison” oznacza rurkę z polimeru wytłaczanej przez maszynę w technologii rodmuchiwania-napełniania-zatapiań, z której to rurki tworzone są pojemniki.

- VII.6.10. Kontrole zidentyfikowane podczas kwalifikacji sprzętu do rozdmuchiwania-napełniania-zatapiania muszą być zgodne ze strategią kontroli zanieczyszczeń w zakładzie. Kwestie, które należy wziąć pod uwagę, obejmują między innymi:
- określenie granic strefy krytycznej,
 - kontrolę i monitoring środowiska zarówno maszyny, jak i otoczenia, w którym jest umieszczona,
 - wymogi dotyczące odzieży personelu,
 - testy integralności linii napełniania produktu i systemów filtracji (w stosownych przypadkach),
 - czas trwania kampanii serii lub napełniania,
 - kontrolę granulatu polimeru, w tym systemów dystrybucji i krytycznych temperatur wytłaczania,
 - czyszczenie na miejscu i sterylizację na miejscu sprzętu, tam gdzie to konieczne,
 - obsługę maszyn, ustawienia i zarządzanie alarmami (w stosownych przypadkach).
- VII.6.11. Krytyczne parametry procesu dotyczące sprzętu do rozdmuchiwania-napełniania-zatapiania określa się podczas kwalifikacji sprzętu i obejmują one między innymi:
- czyszczenie na miejscu i sterylizację na miejscu rurociągów produktu i igieł napełniających,
 - ustawienie, konserwację i monitorowanie parametrów wytłaczania, w tym ustawienia temperatury, prędkości i gardzieli wytłaczarki dla grubości parisonu,
 - ustawienie, konserwację i monitorowanie temperatur form, w tym szybkość chłodzenia, jeżeli jest to konieczne dla stabilności produktu,
 - przygotowanie i sterylizację elementów pomocniczych dodawanych do formowanej jednostki, np. zakrętek do butelek,
 - w stosownych przypadkach – kontrolę środowiska, czyszczenie, sterylizację i monitorowanie krytycznych obszarów wytłaczania, przenoszenia i napełniania,
 - badanie specyficznej dla serii grubości ścianek opakowania w krytycznych punktach pojemnika,
 - ustawienie prawidłowej objętości, prędkości i jednolitości napełniania,
 - ustawienia dodatkowego drukowania (kodowania serii), tłoczenia lub wytłaczania, tak aby zapewnić, by integralność i jakość jednostki nie zostały naruszone,
 - metody i parametry testowania integralności 100 % wszystkich napełnionych pojemników,
 - ustawienia noży lub stempli używanych do usuwania odpadów z tworzyw sztucznych otaczających napełnione jednostki (usuwanie błyskawiczne).
- VII.6.12. Podczas produkcji stosuje się odpowiednie procedury weryfikacji, monitorowania i rejestrowania krytycznych parametrów procesu rozdmuchiwania-napełniania-zatapiania oraz działania sprzętu.
- VII.6.13. Procedury operacyjne opisują sposób wykrywania i usuwania nieprawidłowości związanych z rozdmuchiwaniem, napełnianiem i zatapianiem. Odrzucane jednostki lub nieprawidłowości związane z zatapianiem są rejestrowane i wyjaśniane.

- VII.6.14. W przypadku gdy proces rodmuchiwania-napełniania-zatapiania obejmuje dodanie komponentów do formowanych pojemników (np. dodanie nakrętek do butelek z preparatami pozajelitowymi o dużej objętości) komponenty te są odpowiednio dekontaminowane i dodawane do procesu za pomocą czystego, kontrolowanego procesu. Zastosowanie mają następujące warunki:
- w przypadku procesów aseptycznych dodanie komponentów wykonuje się w warunkach klasy A, aby zapewnić sterylność powierzchni krytycznych, przy użyciu uprzednio wysterylizowanych komponentów;
 - w przypadku produktów sterylizowanych finalnie walidacja procesów sterylizacji finalnej zapewnia sterylność wszystkich krytycznych dróg produktu między komponentem a uformowanym pojemnikiem, w tym obszarów, które nie są przemywane podczas sterylizacji;
 - ustanawia się i waliduje procedury badań w celu zapewnienia skutecznego uszczelniania komponentów i formowanych pojemników.
- VII.6.15. Na podstawie ryzyka ustanawia się odpowiednie procedury konserwacji obejmujące plany konserwacji i kontroli przedmiotów o kluczowym znaczeniu dla zamykania jednostek oraz zapewnienia ich integralności i sterylności.
- VII.6.16. Formy używane do formowania pojemników uznaje się za sprzęt krytyczny. W związku z tym wszelkie zmiany lub modyfikacje form wymagają oceny integralności pojemnika produktu gotowego oraz, w stosownych przypadkach, gdy to wynika z oceny, muszą być poparte walidacją. Wszelkie zidentyfikowane kwestie wskazujące na potencjalne zagrożenie dla jakości produktu są dokumentowane i wyjaśniane.
- VII.7. **Liofilizacja** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Liofilizacja jest krytycznym etapem procesu i wszystkie działania, które mogą wpływać na sterylność produktu lub materiału, traktuje się jako rozszerzenie przetwarzania aseptycznego. W szczególności sprzęt do liofilizacji i jego procesy projektuje się w taki sposób, aby zapewnić utrzymanie sterylności produktu lub materiału podczas liofilizacji poprzez zapobieganie zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu i zanieczyszczeniu cząstkami stałymi między napełnianiem produktów do liofilizacji a zakończeniem procesu liofilizacji. Środki kontroli stanowią część strategii kontroli zanieczyszczeń.
- VII.7.2. Sterylizacja liofilizatora i wszelkiego powiązanego sprzętu (np. tac, elementów podtrzymujących fiolkę) musi zostać zwalidowana, a czas przechowywania między cyklem sterylizacji a użyciem musi być odpowiednio sprawdzony podczas symulacji procesu aseptycznego. Liofilizator musi być regularnie sterylizowany zgodnie z projektem systemu. Ponadto ponowną sterylizację przeprowadza się po konserwacji lub czyszczeniu. Po sterylizacji liofilizator i związany z nim sprzęt musi być chroniony przed zanieczyszczeniem.
- VII.7.3. Liofilizator i związane z nimi obszary transferu, załadunku/rozładunku produktu muszą być zaprojektowane tak, aby w jak największym stopniu ograniczyć interwencję operatora. Częstotliwość sterylizacji liofilizatora określa się na podstawie projektu i ryzyka związanego z zanieczyszczeniem systemu podczas użytkowania. Liofilizatory, które są ręcznie ładowane lub rozładowywane bez oddzielenia za pomocą technologii barierowej, są sterylizowane przed każdym załadunkiem. W przypadku liofilizatorów ładowanych i rozładowywanych za pomocą systemów automatycznych lub chronionych za pomocą zamkniętych systemów barierowych częstotliwość sterylizacji musi być uzasadniona i udokumentowana w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń.
- VII.7.4. Po sterylizacji i podczas liofilizacji należy utrzymać integralność liofilizatora. Filtr używany do utrzymania integralności liofilizatora musi zostać wysterylizowany przed każdym użyciem systemu, a wyniki testów integralności muszą być uwzględnione przy certyfikacji/zwolnieniu serii. Ponadto dokumentuje się częstotliwość testów próżni/szczelności w komorze, a na początku każdego cyklu określa i kontroluje maksymalny dopuszczalny wyciek powietrza do liofilizatora.

⁽³¹⁾ Do celów niniejszego załącznika „liofilizacja” oznacza fizykochemiczny proces suszenia mający na celu usunięcie rozpuszczalników w drodze sublimacji, zarówno z układów wodnych, jak i niewodnych, przede wszystkim w celu ochrony stabilności produktu lub materiału. Liofilizacja jest synonimem terminu „zamrażanie-suszenie”.

- VII.7.5. Tace do liofilizacji są regularnie sprawdzane, aby zapewnić, by nie były one zniekształcone ani uszkodzone.
- VII.7.6. Przy projektowaniu załadunku (i rozładunku, w przypadku gdy materiał liofilizowany jest nadal nieszczelnie zamknięty i narażony na działanie środowiska) należy wziąć pod uwagę m.in. następujące kwestie:
- należy określić i udokumentować schemat załadunku liofilizatora,
 - przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników do liofilizatora odbywa się w warunkach klasy A przez cały czas i jest przeprowadzane w taki sposób, aby zminimalizować bezpośrednią interwencję operatora. Technologie takie jak systemy przenośników lub przenośne systemy przesyłowe (np. wózki transferowe wyposażone w systemy dostarczania czystego powietrza, przenośne stacje robocze z jednokierunkowym przepływem powietrza) są stosowane w celu zapewnienia utrzymania odpowiedniej czystości systemu używanego do przenoszenia częściowo zamkniętych pojemników. Alternatywnie, w przypadku gdy jest to poparte walidacją, tace zamknięte w klasie A i nieotwierane ponownie w obszarze klasy B mogą być używane do ochrony częściowo zakorkowanych fiolek (np. odpowiednio zamkniętych pudełek),
 - urządzenia transportowe i wentylacja strefy załadunku nie mogą mieć negatywnego wpływu na schemat przepływu powietrza,
 - nieuszczelnione pojemniki (takie jak częściowo zakorkowane fiołki) są utrzymywane w warunkach klasy A i oddzielone od operatorów za pomocą technologii barier fizycznych lub innych odpowiednich środków,
 - w przypadku gdy zamknięcie korkami nie zostało zakończone przed otwarciem komory liofilizatora, produkt wyjęty z liofilizatora musi pozostać w warunkach klasy A podczas wykonywanych później czynności,
 - narzędzia używane podczas załadunku i rozładunku liofilizatora (np. tace, torby, sprzęt do umieszczania, pęsety) muszą być sterylne.

VII.8. Systemy zamknięte

- VII.8.1. Stosowanie systemów zamkniętych może zmniejszyć ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, zanieczyszczenia cząstkami stałymi i zanieczyszczenia chemicznego z otaczającego środowiska. Systemy zamknięte są zawsze projektowane w taki sposób, aby ograniczyć potrzebę ręcznej manipulacji i związane z tym ryzyko.
- VII.8.2. Krytyczne znaczenie ma zapewnienie sterylności wszystkich powierzchni kontaktujących się z produktem w systemach zamkniętych używanych do przetwarzania aseptycznego. W związku z tym projekt i wybór każdego systemu zamkniętego stosowanego do przetwarzania aseptycznego musi zapewnić utrzymanie sterylności. Podłączenie sterylnego sprzętu (np. przewodów/orurowania) za końcowym filtrem sterylizującym jest zaprojektowane tak, aby było połączone aseptycznie (np. za pomocą wewnętrznych sterylnych urządzeń przyłączeniowych).
- VII.8.3. Stosuje się odpowiednie środki w celu zapewnienia integralności komponentów używanych w połączeniach aseptycznych. Środki, za pomocą których można to osiągnąć, określa się i uwzględnia w strategii kontroli zanieczyszczeń. W szczególności uwzględnia się odpowiednie testy integralności systemu, jeżeli istnieje ryzyko utraty sterylności produktu. Ocena dostawcy obejmuje zestawienie danych w odniesieniu do potencjalnych trybów awarii, które mogą prowadzić do utraty sterylności systemu.
- VII.8.4. Środowisko, w którym znajdują się systemy zamknięte, określa się na podstawie projektu tych systemów i prowadzonych procesów. W przypadku przetwarzania aseptycznego i tam, gdzie istnieje jakiegokolwiek ryzyko, że integralność systemu może zostać naruszona, system musi znajdować się w klasie A. Jeśli można wykazać, że system zachowuje integralność przy każdym użyciu (np. poprzez próby ciśnieniowe lub monitorowanie), można zastosować sklasyfikowany obszar o niższej klasie czystości. Przeprowadza się dokładną ocenę każdego transferu materiałów pomiędzy sklasyfikowanymi obszarami zgodnie z sekcją III.2 niniejszego załącznika. Jeżeli system zamknięty zostanie otwarty (np. w celu konserwacji linii do wytwarzania produktu luzem), otwarcie systemu wykonuje się w sklasyfikowanym obszarze odpowiednim dla materiałów (np. klasa C w przypadku procesów finalnej sterylizacji lub klasa A w przypadku przetwarzania aseptycznego) lub poddaje się go dalszym operacjom czyszczenia i dezynfekcji (oraz sterylizacji w przypadku procesów aseptycznych).

VII.9. Systemy jednorazowego użytku ⁽³²⁾

- VII.9.1. Systemy jednorazowego użytku można stosować do wytwarzania produktów sterylnych jako alternatywę dla sprzętu wielokrotnego użytku. Systemy jednorazowego użytku mogą być pojedynczymi komponentami lub składać się z wielu komponentów, takich jak torby, filtry, rurki, urządzenia przyłączeniowe, zawory, butelki do przechowywania i czujniki. Systemy jednorazowego użytku projektuje się w taki sposób, aby ograniczyć potrzebę manipulacji i złożoność interwencji ręcznych.
- VII.9.2. Istnieją określone czynniki ryzyka związane z systemami jednorazowego użytku, które ocenia się w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń, w tym między innymi:
- interakcja między produktem a powierzchnią kontaktującą się z produktem (tj. adsorpcja lub składniki wymywalne ⁽³³⁾ i składniki ekstrahowalne ⁽³⁴⁾),
 - niestabilny charakter systemu w porównaniu ze stałymi systemami wielokrotnego użytku,
 - wzrost liczby i złożoności operacji ręcznych (w tym kontroli i obsługi systemu) oraz wykonywanych połączeń,
 - złożoność montażu,
 - przeprowadzenie testów integralności filtrów sterylizujących przed użyciem i po użyciu,
 - możliwość wystąpienia dziur i wycieków,
 - możliwość naruszenia systemu w momencie otwarcia opakowania zewnętrznego,
 - ryzyko zanieczyszczenia cząstkami stałymi.
- VII.9.3. Należy zwalidować procesy sterylizacji systemów jednorazowego użytku i wykazać, że nie mają one negatywnego wpływu na działanie systemu.
- VII.9.4. Ocena dostawców systemów jednorazowych, w tym obejmująca proces sterylizacji, ma krytyczne znaczenie przy wyborze i stosowaniu tych systemów. W związku z tym w przypadku sterylnych systemów jednorazowego użytku weryfikację zapewnienia sterylności przeprowadza się w ramach kwalifikacji dostawcy, a dowód sterylizacji każdej jednostki sprawdza się przy odbiorze.
- VII.9.5. Adsorpcję i reaktywność produktu z powierzchniami kontaktującymi się z produktem ocenia się w warunkach prowadzenia procesu.
- VII.9.6. Ocenia się ekstrahowalne i wymywalne profile systemów jednorazowego użytku oraz ewentualny wpływ na jakość produktu – zwłaszcza gdy system jest wykonany z materiałów na bazie polimerów. W odniesieniu do każdego komponentu przeprowadza się ocenę danych dotyczących profili ekstrahowalnych. W przypadku komponentów uznawanych za obciążone wysokim ryzykiem ze względu na wymywanie, w tym tych, które mogą absorbować przetworzone materiały, lub tych o wydłużonym czasie kontaktu z materiałem, rozważa się ocenę badań profilu wymywalnego, obejmującą kwestie bezpieczeństwa. Jeżeli stosuje się symulowane warunki przetwarzania, muszą one dokładnie odzwierciedlać rzeczywiste warunki przetwarzania i opierać się na przesłankach naukowych.

⁽³²⁾ Do celów niniejszego załącznika „systemy jednorazowego użytku” oznaczają systemy, w których komponenty kontaktujące się z produktem są używane tylko raz w celu zastąpienia sprzętu wielokrotnego użytku, takiego jak linie przesyłowe ze stali nierdzewnej lub pojemniki do przechowywania produktu luzem.

⁽³³⁾ Do celów niniejszego załącznika „składniki wymywalne” oznaczają substancje chemiczne, które w normalnych warunkach użytkowania lub przechowywania migrują z powierzchni sprzętu procesowego lub pojemników kontaktujących się z produktem do produktu lub przetwarzanego materiału.

⁽³⁴⁾ Do celów niniejszego załącznika „składniki ekstrahowalne” oznaczają substancje chemiczne, które migrują do produktu lub przetwarzanego materiału z powierzchni sprzętu procesowego narażonego na działanie stosowanego rozpuszczalnika w skrajnych warunkach.

- VII.9.7. Systemy jednorazowego użytku projektuje się w taki sposób, aby zachować integralność podczas całego procesu przetwarzania w zamierzonych warunkach operacyjnych. Istnieje konieczność zwrócenia uwagi na integralność strukturalną komponentów jednorazowego użytku, gdy mogą być one narażone na ekstremalne warunki (np. w trakcie procesów zamrażania i rozmrażania) podczas rutynowego przetwarzania lub transportu, w tym sprawdzenia, czy wewnętrzne sterylne urządzenia przyłączeniowe (zarówno poprzez zgrzewanie, jak i uszczelnienie mechaniczne) zapewniają integralność w tych warunkach.
- VII.9.8. Ustanawia się i wdraża kryteria akceptacji w odniesieniu do systemów jednorazowego użytku odpowiadające ryzyku lub krytyczności produktów i związanych z systemami procesów. Przy odbiorze sprawdza się każdą część systemu jednorazowego użytku, aby upewnić się, że została ona wytworzona, przetransportowana i dostarczona zgodnie z zatwierdzoną specyfikacją. Przed użyciem przeprowadza się i dokumentuje kontrolę wzrokową opakowania zewnętrznego (np. wyglądu zewnętrznego kartonu, toreb z produktem), wydruk oznakowań oraz przegląd załączonych dokumentów (np. certyfikatu zgodności i dowodu sterylizacji).
- VII.9.9. Krytyczne operacje związane z ręczną obsługą systemu jednorazowego użytku, takie jak montaż i połączenia, podlegają odpowiednim kontrolom i weryfikacji podczas symulacji procesu aseptycznego.

SEKCJA VIII

MONITORING ŚRODOWISKA I PROCESU

VIII.1. Wymogi ogólne

- VIII.1.1. W każdym zakładzie wdraża się program monitoringu środowiska i procesu w celu monitorowania kontroli służących minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami stałymi. Program, który stanowi część ogólnej strategii kontroli zanieczyszczeń, obejmuje zazwyczaj następujące elementy:
- monitoring środowiska – całkowita liczba cząstek stałych,
 - monitoring środowiska i personelu – cząstki ożywione,
 - temperaturę, wilgotność względną i inne szczególne właściwości,
 - symulację procesu aseptycznego (tylko w przypadku produktów wytwarzanych aseptycznie).
- VIII.1.2. Wiarygodność każdego z elementów – rozpatrywanego oddzielnie – systemu monitorowania jest ograniczona. W związku z tym wyniku każdego z opisanych powyżej elementów nie można uznać – samego w sobie – za potwierdzenie aseptyczności. Wyniki wszystkich elementów programu pomagają jednak potwierdzić wiarygodność projektu, walidacji i działania monitorowanego systemu.
- VIII.1.3. Informacje pochodzące z programu są wykorzystane do rutynowej certyfikacji/zwolnienia serii oraz do okresowej oceny podczas przeglądu procesu lub w postępowaniach wyjaśniających. Chociaż dotyczy to zarówno sterylizacji finalnej, jak i procesów aseptycznych, uznaje się, że krytyczność wpływu może różnić się w zależności od produktu i rodzaju procesu.

VIII.2. Monitoring środowiska i procesu

- VIII.2.1. Program monitoringu środowiska ma dwojaki cel:
- zapewnienie, by pomieszczenia czyste i sprzęt zapewniający powietrze czyste nadal utrzymywały odpowiednie warunki czystości powietrza, zgodne z wymogami projektowymi i regulacyjnymi,
 - skuteczne wykrywanie odchyłeń od przyjętych limitów środowiskowych, które z kolei inicjują postępowanie wyjaśniające i ocenę ryzyka w zakresie jakości produktu.

Oceny ryzyka przeprowadza się w celu ustanowienia kompleksowego programu monitoringu środowiska, w ramach którego określa się miejsca pobierania próbek, częstotliwość i metody monitorowania oraz warunki inkubacji (np. czas, temperatura, warunki tlenowe lub beztlenowe). W szczególności ocena ryzyka obejmuje określenie krytycznych miejsc monitorowania i punktów procesu, w których obecność mikroorganizmów może mieć wpływ na jakość produktu (na przykład klasa A, obszary przetwarzania aseptycznego oraz obszary klasy B, które bezpośrednio oddziałują na obszar klasy A).

Oceny ryzyka przeprowadza się na podstawie szczegółowej wiedzy dotyczącej procesu i produktu końcowego, obiektu, sprzętu, krytyczności poszczególnych procesów i etapów, poszczególnych operacji, danych z rutynowego monitoringu środowiska i procesu, danych z kwalifikacji oraz znajomości typowej mikroflory izolowanej ze środowiska. Szczegółowa znajomość tych aspektów jest zatem niezbędna do ustanowienia programu monitoringu środowiska. Uwzględnia się również inne istotne informacje, takie jak badania wizualizacji przepływu powietrza.

Oceny ryzyka są poddawane regularnemu przeglądowi w celu potwierdzenia skuteczności programu monitoringu środowiska w danym zakładzie.

- VIII.2.2. Rutynowe monitorowanie pomieszczeń czystych, urządzeń zapewniających powietrze czyste i personelu przeprowadza się „w działaniu” podczas wszystkich krytycznych etapów przetwarzania, w tym konfiguracji sprzętu.
- VIII.2.3. Inne właściwości, takie jak temperatura i wilgotność względna, należy utrzymywać w zakresach zgodnych z wymogami dotyczącymi produktu/przetwarzania/personelu i wspierających utrzymanie określonych norm czystości (np. klasy A lub B).
- VIII.2.4. Monitorowanie klasy A wykazuje utrzymanie aseptycznych warunków przetwarzania podczas operacji krytycznych. Monitorowanie przeprowadza się w miejscach stwarzających największe ryzyko zanieczyszczenia sterylnych powierzchni sprzętu, pojemników, zamknięć i produktu. Wybór miejsc monitorowania oraz ukierunkowanie i umiejscowienie urządzeń do pobierania próbek muszą być odpowiednie do uzyskania wiarygodnych danych ze stref krytycznych.
- VIII.2.5. Metody pobierania próbek nie mogą stwarzać ryzyka zanieczyszczenia podczas działań wytwórczych.
- VIII.2.6. Ustala się odpowiednie limity alarmowe i limity działania w odniesieniu do wyników monitorowania zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi i całkowitej liczby cząstek stałych. Maksymalne limity działania dla całkowitej liczby cząstek stałych opisano w tabeli 5, a maksymalne limity działania dla cząstek ożywionych przedstawiono w tabeli 6. Można jednak wymagać bardziej rygorystycznych limitów działania wynikających z danych uzyskanych w ramach analizy trendów, charakteru procesu lub określonych w strategii kontroli zanieczyszczeń. Limity alarmowe zarówno dla cząstek ożywionych, jak i całkowitej liczby cząstek stałych ustala się na podstawie wyników testów kwalifikacyjnych pomieszczeń czystych i okresowo poddaje przeglądowi w oparciu o bieżące dane dotyczące trendów.
- VIII.2.7. Limity alarmowe dla klasy A (tylko całkowita liczba cząstek stałych), klasy B, klasy C i klasy D ustala się w taki sposób, aby wykrywano niekorzystne trendy (np. szereg zdarzeń lub pojedyncze zdarzenia wskazujące na pogorszenie kontroli środowiska) i im przeciwdziałano.
- VIII.2.8. Procedury monitorowania określają sposób przeprowadzania analizy trendu. Trendy obejmują m.in. poniższe elementy:
- zwiększenie liczby odchyień od limitów działania lub limitów alarmowych,
 - następujące po sobie odchylenia od limitów alarmowych,
 - regularne, lecz odosobnione odchylenia od limitów działania, które mogą mieć wspólną przyczynę (np. pojedyncze odchylenia, które zawsze występują po planowej konserwacji zapobiegawczej),
 - zmiany rodzaju mikroflory i jej liczebności oraz przewaga organizmów konkretnego rodzaju. Szczególną uwagę zwraca się na odzyskane organizmy, które mogą wskazywać na utratę kontroli, pogorszenie czystości lub organizmy, które mogą być trudne do kontrolowania, np. mikroorganizmy tworzące formy przetrwalnikowe i pleśnie.

VIII.2.9. Monitorowanie pomieszczeń czystych klasy C i D „w działaniu” odbywa się na podstawie danych zebranych podczas kwalifikacji i bieżących danych, aby umożliwić skuteczną analizę trendu. Wymogi dotyczące limitów alarmowych i limitów działania będą zależały od charakteru prowadzonych działań. Limity działania mogą być bardziej rygorystyczne niż te wymienione w tabeli 5 i tabeli 6.

VIII.2.10. W przypadku przekroczenia limitów działania wymagane są: przeprowadzenie postępowania wyjaśniającego przyczynę źródłową, ocena potencjalnego wpływu na produkt (w tym serie wytworzone między wykonaniem monitoringu a otrzymaniem wyniku) oraz wdrożenie (w stosownych przypadkach) działań naprawczych i zapobiegawczych.

W przypadku przekroczenia limitów alarmowych obowiązkowe są ocena i działania następcze, w tym rozważenie przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego lub podjęcia działań naprawczych w celu uniknięcia dalszego pogorszenia stanu środowiska.

Powyższe musi znajdować odzwierciedlenie w procedurach operacyjnych.

VIII.3. **Monitoring środowiska – całkowita liczba cząstek stałych**

VIII.3.1. Ustanawia się program monitorowania całkowitej liczby cząstek stałych w celu uzyskania danych do oceny potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia i zapewnienia utrzymania w stanie skwalifikowanym środowiska wytwarzania produktów sterylnych.

VIII.3.2. W tabeli 5 podano limity obowiązujące w przypadku monitoringu środowiska obszarów o poszczególnych klasach czystości pod kątem stężenia cząstek stałych unoszących się w powietrzu.

Tabela 5

Maksymalne dopuszczalne stężenie całkowitej liczby cząstek stałych do celów monitorowania

Klasa	Maksymalne limity całkowitej liczby cząstek stałych $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksymalne limity całkowitej liczby cząstek stałych $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	„w spoczynku”	„w działaniu”	„w spoczynku”	„w działaniu”
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	nie określono z góry (!)	29 300	nie określono z góry (!)

(!) W przypadku klasy D nie określono z góry limitów w stanie „w działaniu”. Producent określa limity w stanie „w działaniu” na podstawie oceny ryzyka i, w stosownych przypadkach, rutynowych danych.

Uwaga 1: limity liczby cząstek stałych podane w tabeli dla stanu „w spoczynku” muszą zostać osiągnięte po czasie „regeneracji” określonym podczas kwalifikacji (zalecany orientacyjny czas trwania wynosi poniżej 20 minut) bez obecności personelu, po zakończeniu działań.

Uwaga 2: sporadyczne wykrycie dużych cząstek stałych, szczególnie $\geq 5 \mu\text{m}$, w klasie A może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, utratą koincydencji itp. Pojawianie się stale lub w kolejnych pomiarach cząstek na niskim poziomie może jednak wskazywać na możliwość zanieczyszczenia i musi zostać zbadane. Zdarzenia takie mogą wskazywać na początki niesprawności systemu filtracji powietrza w pomieszczeniu, awarię sprzętu lub na niewłaściwe praktyki podczas konfiguracji sprzętu i prowadzenia rutynowych działań.

VIII.3.3. W klasie A monitorowanie cząstek stałych prowadzi się przez cały czas trwania operacji krytycznych, w tym w trakcie montażu sprzętu.

VIII.3.4. Obszar klasy A jest monitorowany w sposób ciągły (w przypadku cząstek stałych $\geq 0,5 \mu\text{m}$ i $\geq 5 \mu\text{m}$) i przy odpowiednim natężeniu przepływu próbki (co najmniej 28 litrów (1 stopa³) na minutę), tak aby wychwycić wszystkie interwencje, zdarzenia o charakterze przejściowym i wszelkie pogorszenie pracy systemu. System często koreluje wyniki poszczególnych próbek z limitami alarmowymi i limitami działania z taką częstotliwością, aby można było zidentyfikować wszelkie potencjalne odchylenia i reagować na nie w odpowiednim czasie. W przypadku przekroczenia limitów alarmowych uruchamiają się alarmy. Procedury określają działania, jakie należy podjąć w odpowiedzi na alarm, w tym rozważenie dodatkowego monitorowania mikrobiologicznego.

- VIII.3.5. Zaleca się stosowanie podobnego systemu dla obszaru klasy B, chociaż częstotliwość pobierania próbek może zostać zmniejszona. Obszar klasy B jest monitorowany z taką częstotliwością i przy użyciu odpowiedniej wielkości próbki w celu zapewnienia, aby program uwzględniał wzrost poziomu zanieczyszczenia i pogorszenie pracy systemu. W przypadku przekroczenia limitów alarmowych uruchamiają się alarmy.
- VIII.3.6. Przy wyborze systemu monitorowania uwzględnia się wszelkie ryzyko stwarzane przez materiały używane w działaniu wytwórczym (np. związane z żywymi organizmami, produktami w postaci proszku lub z produktami radiofarmaceutycznymi), które mogą stwarzać zagrożenie biologiczne, chemiczne lub radiacyjne.
- VIII.3.7. W przypadku gdy zanieczyszczenia pochodzące z procesu mogą uszkodzić licznik cząstek stałych lub stwarzają zagrożenie (np. żywe organizmy, produkty w postaci proszku, zagrożenie radiacyjne), stosowana częstotliwość i strategia muszą być odpowiednie do zapewnienia klasyfikacji środowiskowej zarówno przed narażeniem na ryzyko, jak i po narażeniu. W celu zapewnienia kompleksowego monitorowania procesu w stosownych przypadkach rozważa się zwiększenie monitorowania cząstek ożywionych. Monitorowanie przeprowadza się również podczas symulowanych operacji w odpowiednich odstępach czasu. Zdefiniowane podejście stanowi część strategii kontroli zanieczyszczeń.
- VIII.3.8. Wielkość próbek pobieranych w ramach monitorowania przy użyciu systemów zautomatyzowanych wynika zwykle z częstotliwości pobierania próbek stosowanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próbki była taka sama jak w przypadku formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste. Objętość próbek pobieranych w ramach monitorowania musi być uzasadniona.

VIII.4. **Monitoring środowiska i personelu – cząstki ożywione**

- VIII.4.1. W przypadku wykonywania operacji aseptycznych monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem łącznie kombinacji następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych próbek powietrza oraz próbki z rękawic, odzieży i powierzchni (np. wymazy lub płytki odciskowe). W szczególności:

- monitorowanie cząstek ożywionych prowadzi się również w pomieszczeniach czystych, gdy nie są prowadzone rutynowe działania wytwórcze (np. po dezynfekcji, przed rozpoczęciem wytwarzania, po zakończeniu wytwarzania serii i po przestojach) oraz w powiązanych pomieszczeniach, które nie były wykorzystywane, w celu wykrycia ewentualnego zanieczyszczenia, które może mieć wpływ na system kontroli pomieszczeń czystych. W celu weryfikacji skuteczności działań naprawczych (np. czyszczenia i dezynfekcji) podjętych po wystąpieniu incydentu można przeprowadzić dodatkowe pobieranie próbek z innych punktów,
- monitorowanie cząstek ożywionych w powietrzu w klasie A (np. metodą płytek sedymentacyjnych lub pobierania objętościowych próbek powietrza) prowadzi się przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu sprzętu (montażu aseptycznego) i przetwarzania krytycznego. Zaleca się rozważenie podobnego podejścia w przypadku pomieszczenia czystego klasy B na podstawie ryzyka wpływu na przetwarzanie aseptyczne. Monitorowanie przeprowadza się w taki sposób, aby wychwycić wszystkie interwencje, zdarzenia o charakterze przejściowym i wszelkie pogorszenie pracy systemu oraz uniknąć wszelkiego ryzyka spowodowanego interwencjami w ramach operacji monitorowania.

Zastosowaną metodę pobierania próbek uzasadnia się w strategii kontroli zanieczyszczeń i wykazuje, że nie ma ona szkodliwego wpływu na schematy przepływu powietrza w klasach A i B. Powierzchnie pomieszczeń czystych i sprzętu podlegają monitorowaniu po zakończeniu operacji.

- VIII.4.2. Monitorowanie personelu przeprowadza się na podstawie oceny ryzyka, w której ocenia się miejsca pobierania próbek, rodzaj i częstotliwość monitorowania w oparciu o przeprowadzone działania i bliskość stref krytycznych. Zasadnicze znaczenie ma monitorowanie mikrobiologiczne personelu w obszarach klas A i B. W przypadku gdy operacje mają charakter ręczny (np. aseptyczna formułacja lub aseptyczne napełnianie) większy nacisk kładzie się na monitorowanie mikrobiologiczne odzieży, a wdrożone środki monitorowania muszą być uzasadnione w strategii kontroli zanieczyszczeń.

- VIII.4.3. Monitorowanie obejmuje pobieranie próbek od personelu w regularnych odstępach czasu w trakcie procesu. Pobieranie próbek od personelu przeprowadza się w taki sposób, aby nie zagrażało to procesowi. Szczególną uwagę zwraca się na monitorowanie personelu wykonującego interwencje krytyczne (co najmniej rękawice, ale inne części odzieży również mogą wymagać monitorowania stosownie do procesu) oraz przy każdym opuszczeniu pomieszczeń czystych klasy B (rękawice i odzież).
- VIII.4.4. W przypadku gdy monitorowanie rękawic odbywa się po interwencjach krytycznych, konieczna jest wymiana rękawic zewnętrznych przed kontynuowaniem działania. W przypadku gdy po interwencjach krytycznych wymagane jest monitorowanie odzieży, odzież wymienia się przed dalszym działaniem w pomieszczeniu czystym.
- VIII.4.5. W przypadku gdy monitorowanie jest prowadzone przez personel produkcyjny rutynowo, proces ten podlega regularnemu nadzorowi jednostki ds. jakości.
- VIII.4.6. Producenci mogą rozważyć wprowadzenie odpowiednich alternatywnych systemów monitorowania, takich jak szybkie metody, w celu szybszego wykrywania problemów związanych z zanieczyszczeniem mikrobiologicznym i zmniejszenia ryzyka dla produktu. Te szybkie i zautomatyzowane metody monitorowania mikrobiologicznego mogą zostać przyjęte po wykazaniu w drodze walidacji ich równoważności lub wyższości w stosunku do ustalonych metod.
- VIII.4.7. Wprowadza się procedury oceny i interpretacji odpowiednich działań (w razie potrzeby) w świetle wyników uzyskanych w ramach pobierania próbek. Muszą być dostępne dane potwierdzające efektywność odzysku wybranych metod pobierania próbek. Limity działania w odniesieniu do zanieczyszczenia cząstkami ożywionymi przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6

Maksymalne limity działania w odniesieniu do zanieczyszczenia cząstkami ożywionymi

Klasa	Próbka powietrza jtk /m ³	Płytki sedymencyjne (średnica 90 mm) jtk/4 godziny ⁽¹⁾	Płytki odciskowe (średnica 55 mm), jtk/płytkę ⁽²⁾	Odciski palców, w tym 5 palców obydwu dłoni, jtk/ rękawicę
A	Brak wzrostu ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Płytki sedymencyjne są wystawione na działanie powietrza w obszarach klasy A i B przez czas trwania operacji (w tym konfiguracji sprzętu) i zmieniane zgodnie z wymogami po maksymalnie 4 godzinach (czas ekspozycji opiera się na walidacji, w tym badaniach odzysku, i nie może mieć negatywnego wpływu na odpowiedniość zastosowanych podłoży).

— W obszarach klas C i D czas ekspozycji (maksymalnie 4 godziny) i częstotliwość opierają się na zasadach zarządzania ryzykiem w zakresie jakości.

— Pojedyncze płytki sedymencyjne mogą być wystawione na działanie powietrza krócej niż 4 godziny.

⁽²⁾ Limity dla płytek odciskowych dotyczą sprzętu, pomieszczeń i odzieży w obszarach klas A i B. Rutynowe monitorowanie odzieży w obszarach klas C i D nie jest zwykle wymagane, w zależności od ich funkcji.

⁽³⁾ Każdy wzrost stwierdzony w klasie A powinien powodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego.

Uwaga 1: rodzaje metod monitorowania wymienione w tabeli powyżej podano jako przykłady, a inne metody mogą być stosowane pod warunkiem, że są w stanie dostarczyć informacji w całym procesie krytycznym, w którym produkt może zostać zanieczyszczony (np. aseptyczny montaż linii, przetwarzanie aseptyczne, napełnianie i załadunek liofilizatora).

Uwaga 2: w całym dokumencie limity określa się przy użyciu jednostki jtk. Jeżeli stosuje się inne lub nowe technologie, które przedstawiają wyniki w sposób inny niż przy użyciu jednostki jtk, producent ma obowiązek naukowo uzasadnić zastosowane limity i w miarę możliwości skorelować je z limitami wyrażonymi w jtk.

VIII.4.8. Mikroorganizmy wykryte w obszarach klasy A i B są identyfikowane do poziomu gatunku oraz ocenia się ich potencjalny wpływ na jakość produktu (w przypadku każdej odnośnej serii) oraz ogólny stan kontroli. Identyfikację mikroorganizmów wykrytych w obszarach klasy C i D uwzględnia się, w stosownych przypadkach, w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń (np. w przypadku przekroczenia limitów działania lub limitów alarmowych) lub w następstwie izolacji organizmów, które mogą wskazywać na utratę kontroli lub pogorszenie stanu czystości, lub izolacji organizmów, które mogą być trudne do skontrolowania, takich jak mikroorganizmy tworzące przetrwalniki oraz pleśnie, oraz z częstotliwością wystarczającą do utrzymania obecnego poziomu wiedzy na temat typowej flory w tych obszarach.

VIII.5. **Symulacja procesu aseptycznego (znana również jako napełnianie podłoża)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1. Okresowa weryfikacja skuteczności środków kontroli stosowanych w odniesieniu do przetwarzania aseptycznego obejmuje symulację procesu aseptycznego z wykorzystaniem sterylnego podłoża lub surogatu produktu. Wybór podłoża lub surogatów dokonywany jest w oparciu o zdolność podłoża lub surogatu do odwzorowania właściwości fizycznych produktu stwarzających ryzyko dla sterylności produktu w trakcie procesu aseptycznego. W przypadku gdy etapy przetwarzania mogą pośrednio wpływać na żywotność jakiegokolwiek wprowadzonego zanieczyszczenia mikrobiologicznego (np. aseptycznie produkowane formy półstałe, proszki, materiały stałe, mikrosfery, liposomy i inne formułacje, w których produkt jest chłodzony, ogrzewany lub liofilizowany) opracowuje się alternatywne procedury, które jak najdokładniej odwzorowują te działania. W przypadku gdy surogaty materiałów, takie jak bufony, są wykorzystywane w częściach symulacji procesu aseptycznego, nie mogą one hamować wzrostu potencjalnego zanieczyszczenia.

Symulacja procesu aseptycznego nie jest podstawowym sposobem walidacji procesu aseptycznego lub aspektów tego procesu. Skuteczność procesu aseptycznego określa się poprzez projektowanie procesów i kontrole wewnątrzprocesowe, szkolenia oraz ocenę danych z monitorowania.

VIII.5.2. Symulacja procesu aseptycznego musi jak najdokładniej odwzorowywać rutynowy proces wytwarzania aseptycznego i obejmować wszystkie krytyczne etapy wytwarzania, w szczególności:

- a) symulacja procesu aseptycznego obejmuje ocenę wszystkich czynności aseptycznych przeprowadzonych po cyklach sterylizacji i dekontaminacji materiałów wykorzystywanych w procesie do momentu końcowego uszczelnienia pojemnika;
- b) w przypadku formułacji niepodlegających filtracji ocenia się wszystkie dodatkowe czynności aseptyczne;
- c) w przypadku gdy wytwarzanie aseptyczne odbywa się w atmosferze obojętnej, podczas symulacji procesu gaz obojętny zastępuje się powietrzem, chyba że jest planowana symulacja w warunkach beztlenowych;
- d) w przypadku procesów, w których następuje dodawanie sterylnych proszków, stosuje się surogat materiału w takich samych pojemnikach jak te używane w ocenianym procesie;
- e) unika się oddzielnych symulacji poszczególnych operacji jednostkowych (np. procesów suszenia, mieszania, mielenia i podziału sterylnych proszków). Każde zastosowanie oddzielnych symulacji musi być poparte udokumentowanym uzasadnieniem i zapewnić, by sumaryczny wynik uzyskany z poszczególnych symulacji w pełni odzwierciedlał cały proces;
- f) procedura symulacji procesu w odniesieniu do produktów liofilizowanych uwzględnia cały łańcuch przetwarzania aseptycznego, w tym napełnianie, transport, załadunek, reprezentatywny czas przebiegu procesu w komorze, rozładunek i szczelne zamykanie pojemników w określonych, udokumentowanych i uzasadnionych warunkach odzwierciedlających parametry operacyjne najgorszego przypadku;

⁽³⁵⁾ Do celów niniejszego załącznika „symulacja procesu aseptycznego” oznacza symulację całego procesu wytwarzania aseptycznego do celu sprawdzenia, czy proces ten jest odpowiedni do zapewnienia sterylności/zapobiegania zanieczyszczeniu podczas produkcji. Obejmuje on wszystkie czynności związane z rutynowym wytwarzaniem, takie jak montaż sprzętu, formułowanie, napełnianie, liofilizacja i proces uszczelniania, stosownie do potrzeb.

- g) symulacja procesu liofilizacji odwzorowuje wszystkie aspekty procesu, z wyjątkiem tych, które mogą mieć wpływ na żywotność lub odzysk zanieczyszczeń. Na przykład unika się przegrzewania lub faktycznego zamrażania roztworu. Czynniki, które należy uwzględnić przy określaniu projektu symulacji procesu aseptycznego, obejmują, w stosownych przypadkach:
- zastosowanie powietrza zamiast azotu lub innych gazów procesowych do przerywania próżni,
 - odtworzenie maksymalnego odstępu czasu między sterylizacją liofilizatora a jego użyciem,
 - odtworzenie maksymalnego odstępu czasu między filtracją a liofilizacją,
 - ilościowe aspekty w warunkach najgorszego przypadku, np. załadunek największej liczby tac, odtworzenie najdłuższego okresu załadunku, gdy komora jest otwarta na wpływ środowiska.
- VIII.5.3. Symulacja procesu aseptycznego uwzględnia manipulacje i interwencje aseptyczne, o których wiadomo, że występują podczas normalnej produkcji, jak również w warunkach najgorszego przypadku, a także następujące elementy:
- a) interwencje rutynowe i interwencje korygujące reprezentatywne dla procesu rutynowego prowadzone są w ten sam sposób i z podobną częstotliwością jak w rutynowym procesie aseptycznym;
 - b) uwzględnienie i częstotliwość interwencji w symulacji procesu aseptycznego opiera się na ocenie ryzyka stwarzanego dla sterylności produktu.
- VIII.5.4. Symulacja procesu aseptycznego nie może być wykorzystywana do uzasadnienia praktyk stwarzających niepotrzebne ryzyko zanieczyszczenia.
- VIII.5.5. Następujące elementy mają istotne znaczenie dla opracowania planu symulacji procesu aseptycznego:
- a) określenie warunków najgorszego przypadku obejmujących odpowiednie zmienne, takie jak wielkość pojemnika i prędkość linii, oraz ich wpływu na proces. Wynik oceny uzasadnia wybrane zmienne;
 - b) identyfikacja reprezentatywnych rozmiarów kombinacji pojemników/zamknięć, które mają być stosowane do celów walidacji. W przypadku walidacji tej samej konfiguracji pojemnika/zamknięcia w odniesieniu do różnych produktów można rozważyć zastosowanie reguł określania grup lub macierzy, jeżeli równoważność procesu jest naukowo uzasadniona;
 - c) określenie maksymalnych dopuszczalnych czasów przechowywania produktu i sprzętu narażonych na działanie środowiska podczas procesu aseptycznego;
 - d) określenie objętości napełnianego pojemnika, która musi być wystarczająca do zapewnienia kontaktu podłoża ze wszystkimi powierzchniami sprzętu i komponentów, które mogą bezpośrednio zanieczyścić produkt. Stosowana objętość musi również zapewniać wystarczającą przestrzeń, aby wspierać potencjalny wzrost mikroorganizmów i umożliwiać wykrycie zmeńnienia podczas kontroli;
 - e) zastąpienie gazu obojętnego stosowanego w rutynowym procesie wytwarzania aseptycznego przy użyciu powietrza, chyba że przewiduje się symulację w warunkach beztlenowych. W takim przypadku za właściwe uznaje się uwzględnienie sporadycznych symulacji w warunkach beztlenowych w ogólnej strategii walidacji;
 - f) wybrane podłoże musi zapewnić warunki do wzrostu określonej grupy mikroorganizmów odniesienia opisanych w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei oraz odpowiednio reprezentatywnych izolatów miejscowych ⁽³⁶⁾;
 - g) metoda wykrywania zanieczyszczenia mikrobiologicznego musi być naukowo uzasadniona, aby zapewnić wiarygodne wykrycie zanieczyszczenia;

⁽³⁶⁾ Do celów niniejszego załącznika „izolaty miejscowe” oznaczają odpowiednie reprezentatywne mikroorganizmy w zakładzie, które są często odzyskiwane w wyniku monitoringu środowiska w obrębie stref/obszarów sklasyfikowanych, w szczególności obszarów klas A i B, monitorowania personelu lub pozytywnych wyników badania sterylności.

- h) symulacja procesu musi trwać wystarczająco długo, aby sprawdzić proces, operatorów wykonujących interwencje, wpływ pracy zmianowej i odpowiedniość środowiska przetwarzania;
 - i) w przypadku zróżnicowanej lub wydłużonej pracy zmianowej producenta symulacja procesu aseptycznego musi uwzględniać czynniki specyficzne dla takiej pracy, która może stanowić ryzyko dla sterylności produktu, np. maksymalny czas przebywania operatora w pomieszczeniu czystym;
 - j) symulowanie rutynowych przerw w procesie wytwarzania aseptycznego (np. wymiana operatorów w ramach pracy zmianowej, załadunek zbiorników dozujących, wprowadzenie dodatkowego sprzętu);
 - k) zapewnienie monitoringu środowiska zgodnie z wymogami dotyczącymi rutynowego procesu wytwarzania i przez cały czas trwania symulacji procesu;
 - l) w przypadku wytwarzania kampanijnego, takiego jak z zastosowaniem technologii barierowych lub wytwarzania sterylnych substancji czynnych, uwzględnia się zaprojektowanie i przeprowadzenie symulacji procesu w taki sposób, aby symulować ryzyko związane z początkowym, jak i końcowym etapem wytwarzania kampanijnego oraz aby wykazać, że czas trwania takiego wytwarzania nie stanowi żadnego ryzyka;
 - m) przeprowadzenie „symulacji procesu aseptycznego pod koniec produkcji lub wytwarzania kampanijnego” można wykorzystać jako dodatkową gwarancję; takie podejście nie może jednak zastąpić rutynowej symulacji procesu aseptycznego.
- VIII.5.6. W przypadku sterylnych substancji czynnych wielkość serii musi być wystarczająco duża, aby odzwierciedlać rutynową operację, umożliwić przeprowadzenie symulacji w warunkach najgorszego przypadku oraz obejmować wszystkie powierzchnie, które mogą mieć kontakt z produktem sterylnym. Ponadto wszystkie materiały stosowane do symulacji (surogat lub podłoże) podlegają ocenie mikrobiologicznej. Materiały stosowane do symulacji muszą być wystarczające do zapewnienia solidności oceny symulowanego procesu i nie mogą zagrażać odzyskowi mikroorganizmów.
- VIII.5.7. Symulację procesu aseptycznego przeprowadza się w ramach walidacji wstępnej, przy czym co najmniej trzy kolejne zakończone pozytywnie badania symulacyjne obejmują wszystkie zmiany robocze, na których może wystąpić proces aseptyczny. Ponadto symulacja procesu aseptycznego jest również obowiązkowa po wszelkich istotnych modyfikacjach praktyk operacyjnych, obiektu, usług lub sprzętu, które mogą mieć wpływ na zapewnienie sterylności produktu (np. modyfikacja systemu HVAC, sprzętu, procesu, liczby zmian roboczych lub liczby personelu lub po poważnym wyłączeniu obiektu). Ponadto symulację procesu aseptycznego (ponowną walidację okresową) powtarza się zazwyczaj dwa razy w roku (co około sześć miesięcy) w odniesieniu do każdego procesu aseptycznego, każdej linii napełniania i każdej zmiany roboczej. Każdy operator uczestniczy w co najmniej jednej pozytywnie zakończonej symulacji procesu aseptycznego w roku. Rozważa się przeprowadzenie symulacji procesu aseptycznego po wytworzeniu ostatniej serii przed wyłączeniem obszaru wytwarzania, przed długimi okresami przerwy produkcyjnej lub przed likwidacją (tj. ostatecznym usunięciem z procesu wytwarzania) lub przeniesieniem linii produkcyjnej.
- VIII.5.8. W przypadku działań wykonywanych ręcznie (np. aseptycznej formulacji lub aseptycznego napełniania) każdy typ pojemnika, zamknięcia pojemnika i sprzętu musi zostać wstępnie zwalidowany z udziałem każdego operatora w co najmniej trzech kolejnych pozytywnie zakończonych symulacjach procesu aseptycznego i ponownie zwalidowany za pomocą jednej symulacji procesu aseptycznego co około sześć miesięcy w odniesieniu do każdego operatora. Wielkość serii wytworzona w ramach symulacji procesu aseptycznego musi odzwierciedlać wielkość serii stosowanej w rutynowym procesie wytwarzania aseptycznego.
- VIII.5.9. Liczba jednostek przetworzonych (napełnionych) na potrzeby symulacji procesu aseptycznego musi być wystarczająca do skutecznej symulacji wszystkich działań, które są reprezentatywne dla procesu wytwarzania aseptycznego. Uzasadnienie liczby jednostek, które należy napełnić, uwzględnia się w ramach strategii kontroli zanieczyszczeń. Zazwyczaj napełnia się co najmniej 5 000–10 000 jednostek. W przypadku małych serii (np. mniej niż 5 000 jednostek) liczba pojemników stosowanych do symulacji procesu aseptycznego musi być co najmniej równa wielkości serii produkcyjnej.

VIII.5.10. Napełnione jednostki w ramach symulacji procesu aseptycznego są wstrząsane, wirowane lub odwracane przed inkubacją, aby zapewnić kontakt podłoża ze wszystkimi powierzchniami wewnętrznymi pojemnika. Wszystkie integralne jednostki z symulacji procesu aseptycznego są inkubowane i oceniane, w tym jednostki z wadami bez krytycznego wpływu na integralność pojemnika (np. te z wadami kosmetycznymi) lub te, które przeszły pozytywnie nieniszczące kontrole wewnątrzprocesowe.

Jeżeli jednostki są odrzucane podczas symulacji procesu i nie są inkubowane, są one porównywalne z jednostkami odrzuconymi podczas rutynowego napełniania, ale tylko wtedy, gdy standardowe procedury operacyjne mające zastosowanie do produkcji określają, że jednostki muszą zostać usunięte w tych samych okolicznościach (tj. rodzaj interwencji, umiejscowienie na linii, określona liczba usuniętych jednostek). W żadnym wypadku nie można usuwać większej liczby jednostek podczas interwencji związanej z napełnianiem podłoża niż podczas cyklu produkcyjnego. Przykładem mogą być te jednostki, które należy odrzucić podczas rutynowej produkcji po procesie konfiguracji lub w następstwie określonego rodzaju interwencji.

VIII.5.11. W przypadku gdy proces wytwarzania obejmuje materiały, które mają kontakt z powierzchnią produktu, ale są następnie odrzucane (np. odpłukiwane produkty), odrzucony materiał musi być symulowany za pomocą podłoża i inkubowany w ramach symulacji procesu aseptycznego, chyba że można wyraźnie wykazać, że ten proces usuwania odpadów nie ma wpływu na sterylność produktu.

VIII.5.12. Napełnione jednostki w ramach symulacji procesu aseptycznego inkubuje się w przezroczystym pojemniku, aby umożliwić wzrokowe wykrycie wzrostu mikroorganizmów. W przypadku gdy pojemnik nie jest przezroczysty (np. szkło bursztynowe, nieprzezroczyste tworzywa sztuczne) może być zastąpiony przez przezroczysty pojemnik o identycznej konfiguracji, aby umożliwić wykrywanie zanieczyszczeń. W przypadku braku możliwości zastąpienia pojemnika przez przezroczysty pojemnik o identycznej konfiguracji opracowuje się i weryfikuje odpowiednią metodę wykrywania wzrostu mikroorganizmów. Mikroorganizmy wyizolowane z zanieczyszczonych jednostek należy w miarę możliwości identyfikować do poziomu gatunku, aby pomóc w określeniu prawdopodobnego źródła zanieczyszczenia.

VIII.5.13. Napełnione jednostki w ramach symulacji procesu aseptycznego inkubuje się bez zbędnej zwłoki, aby osiągnąć jak najlepszy odzysk potencjalnego zanieczyszczenia. Wybór warunków i czasu trwania inkubacji musi zostać naukowo uzasadniony i zwalidowany w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu czułości metody wykrywania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

VIII.5.14. Po zakończeniu inkubacji napełnione jednostki w ramach symulacji procesu aseptycznego są kontrolowane przez personel, który został odpowiednio przeszkolony i ma kwalifikacje w zakresie wykrywania zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Kontrolę taką przeprowadza się w warunkach umożliwiających wykrycie wszelkich zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Ponadto próbki napełnionych jednostek poddaje się kontroli dodatniej poprzez inokulację przy użyciu odpowiedniego zakresu organizmów referencyjnych i reprezentatywnych miejscowych izolatów.

VIII.5.15. Celem jest zerowy wzrost mikroorganizmów. Każdą zanieczyszczoną jednostkę uznaje się za nieudaną symulację procesu aseptycznego i podejmuje następujące działania:

- a) przeprowadza się postępowanie wyjaśniające w celu ustalenia najbardziej prawdopodobnej przyczyny źródłowej;
- b) określa się i wdraża odpowiednie środki naprawcze;
- c) przeprowadza się wystarczającą liczbę udanych, kolejnych powtórzeń symulacji procesu aseptycznego (zwykle minimum trzy) w celu wykazania, że proces ponownie jest pod kontrolą;
- d) dokonuje się niezwłocznego przeglądu wszystkich odpowiednich zapisów dotyczących aseptycznego wytwarzania od ostatniej pozytywnie zakończonej symulacji procesu aseptycznego. Wynik przeglądu obejmuje ocenę ryzyka potencjalnych naruszeń w seriach wytworzonych od ostatniej pozytywnie zakończonej symulacji procesu aseptycznego. Ponadto wszystkie inne serie niezwolnione do obrotu muszą być objęte zakresem postępowania. W każdej decyzji dotyczącej statusu zwolnienia uwzględnia się wyniki postępowania;
- e) wszystkie produkty wytworzone na linii, w przypadku której uzyskano negatywny wynik symulacji procesu, poddaje się kwarantannie do czasu pomyślnego usunięcia przyczyny takiego wyniku;

- f) jeżeli w wyniku postępowania wyjaśniającego wskazano, że przyczyna źródłowa negatywnego wyniku była związana z działaniem operatora, wprowadza się środki ograniczające działania tego operatora do czasu jego ponownego przeszkolenia i ponownej kwalifikacji;
 - g) wznowienie produkcji dopuszczalne jest wyłącznie po pozytywnym zakończeniu ponownej walidacji.
- VIII.5.16. Wszystkie symulacje procesu aseptycznego muszą być w pełni udokumentowane i obejmować uzgodnienie przetwarzanych jednostek (np. jednostek napełnionych, inkubowanych i niepoddanych inkubacji). W dokumentacji podaje się uzasadnienie dotyczące jednostek napełnionych i niepoddanych inkubacji. Rejestruje się wszystkie interwencje przeprowadzone podczas symulacji procesu aseptycznego, w tym czas rozpoczęcia i zakończenia każdej interwencji oraz zaangażowane osoby. Wszystkie dane z monitorowania mikrobiologicznego oraz inne dane z badań rejestruje się w zapisie produkcji serii w ramach symulacji procesu aseptycznego.
- VIII.5.17. Symulację procesu aseptycznego przerywa się wyłącznie w okolicznościach, w których pisemne procedury wymagają jednakowego postępowania w przypadku serii komercyjnych. W takich przypadkach przeprowadza się postępowanie wyjaśniające i dokumentuje jego przebieg.
- VIII.5.18. Walidację procesu aseptycznego powtarza się, gdy dany proces aseptyczny nie był prowadzony przez dłuższy czas lub gdy nastąpiła zmiana w procesie, sprzęcie, procedurach lub środowisku, która może potencjalnie wpłynąć na proces aseptyczny, lub gdy dodano nowe pojemniki na produkty lub kombinacje zamknięć pojemników.

SEKCJA IX

KONTROLA JAKOŚCI

- IX.1. Dostępny musi być personel posiadający odpowiednie przeszkolenie i doświadczenie w zakresie mikrobiologii, zapewniania sterylności i znajomości procesów w celu wsparcia opracowywania działań w zakresie wytwarzania, systemu monitoringu środowiska i wszelkich postępowań wyjaśniających mających na celu ocenę wpływu zdarzeń powiązanych mikrobiologicznie na bezpieczeństwo produktu sterylnego.
- IX.2. Specyfikacje dotyczące surowców, komponentów i produktów obejmują wymogi dotyczące limitów mikrobiologicznych, cząstek stałych i endotoksyn/pirogenów, jeżeli zostanie to uznane za konieczne, biorąc pod uwagę dane z monitorowania i ogólną strategię kontroli zanieczyszczeń.
- IX.3. Badanie obciążenia biologicznego przeprowadza się w przypadku każdej serii zarówno w odniesieniu do produktu napełnionego aseptycznie, jak i produktów sterylizowanych finalnie, a wyniki uwzględnia się w ramach końcowego przeglądu serii. Limity obciążenia biologicznego bezpośrednio przed końcowym filtrem sterylizującym lub procesem sterylizacji finalnej ustala się z uwzględnieniem efektywności stosowanej metody. Próbkę pobiera się w taki sposób, aby były reprezentatywne dla najgorszego przypadku (np. na koniec czasu wstrzymania procesu). W przypadku ustawienia parametrów sterylizacji na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów⁽³⁷⁾ dla produktów sterylizowanych finalnie obciążenie biologiczne monitoruje się w określonych odstępach czasowych.
- IX.4. W przypadku produktów dopuszczonych do zwalniania parametrycznego opracowuje się uzupełniający program monitorowania obciążenia biologicznego napełnionego produktu przed rozpoczęciem cyklu sterylizacji, a w odniesieniu do każdej serii przeprowadza się badanie obciążenia biologicznego. Miejsca pobierania próbek napełnionych jednostek przed sterylizacją opierają się na najgorszym przypadku i muszą być reprezentatywne dla danej serii. Identyfikuje się wszelkie organizmy wykryte podczas badania obciążenia biologicznego i określa ich wpływ na skuteczność procesu sterylizacji. W stosownych przypadkach monitoruje się również poziom endotoksyn/pirogenów.
- IX.5. Badanie sterylności zastosowane w odniesieniu do produktu gotowego podlega walidacji dla danego produktu. Badanie to jest tylko ostatnim z szeregu krytycznych środków kontroli, za pomocą których zapewnia się sterylność, i nie może być stosowane do zapewnienia sterylności produktu, który nie spełnia odpowiednich parametrów projektowych, proceduralnych lub walidacyjnych.

⁽³⁷⁾ Do celów niniejszego załącznika „sterylizacja na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów” oznacza proces wystarczający do osiągnięcia co najmniej 12 log₁₀ redukcji mikroorganizmów przy minimalnej wartości D wynoszącej 1 minutę.

- IX.6. Badanie sterylności przeprowadza się w warunkach aseptycznych. Ponadto próbki pobrane do badania sterylności muszą być reprezentatywne dla całej serii, a w szczególności muszą obejmować próbki pobrane z części serii uznanych za najbardziej narażone na ryzyko zanieczyszczenia, na przykład:
- w przypadku produktów, które zostały napełnione aseptycznie, próbki obejmują pojemniki napełnione na początku i na końcu serii. Pobieranie dodatkowych próbek rozważa się na podstawie ryzyka (np. po interwencjach krytycznych),
 - w przypadku produktów, które zostały poddane sterylizacji cieplnej w pojemnikach końcowych, pobrane próbki muszą być reprezentatywne dla lokalizacji najgorszego przypadku (np. z potencjalnie najchłodniejszej lub najwolniej nagrzewającej się części każdego wsadu),
 - w przypadku produktów, które zostały poddane liofilizacji, próbki pobiera się z różnych wsadów liofilizatora.
- Uwaga: w przypadku gdy proces wytwarzania prowadzi do powstania podserii (np. w przypadku produktów sterylizowanych finalnie), pobiera się próbki z każdej podserii i przeprowadza badanie sterylności dla każdej z nich. W stosownych przypadkach rozważa się przeprowadzenie oddzielnych badań dla innych parametrów produktu gotowego.
- IX.7. Jeżeli uzyskanie wyników badania sterylności przed zwolnieniem nie jest możliwe, ponieważ okres trwałości produktu jest zbyt krótki, wymagane są naukowe uzasadnienie i dokumentacja dodatkowych kontroli wewnętrznych oraz monitorowania lub alternatywnych metod badawczych wdrożonych w celu ograniczenia zidentyfikowanego ryzyka.
- IX.8. Żaden proces dekontaminacji zewnętrznych powierzchni opakowań próbek do badania sterylności (np. z zastosowaniem nadtlenu wodoru, promieniowania ultrafioletowego) nie może mieć negatywnego wpływu na czułość metody badawczej lub miarodajność próbki.
- IX.9. Podłoża wykorzystywane w badaniach produktu są poddawane kontroli jakości przed użyciem zgodnie z wymogami określonymi w farmakopei. Podłoża wykorzystywane do monitoringu środowiska i symulacji procesu aseptycznego bada się pod kątem stymulacji wzrostu przed użyciem, stosując naukowo uzasadnioną i wyznaczoną grupę mikroorganizmów referencyjnych, w tym odpowiednio reprezentatywne miejscowe izolaty. Badanie kontroli jakości podłoża przeprowadza zazwyczaj użytkownik końcowy. Wszelkie poleganie na badaniach wykonanych w ramach działań zleczanych na zewnątrz lub na badaniach podłoża przeprowadzonych przez dostawców musi być uzasadnione, a warunki transportu i wysyłki należyście uwzględnione.
- IX.10. W ramach zwolnienia/certyfikacji serii produktu dokonuje się przeglądu danych z monitoringu środowiska i danych dotyczących trendu generowanych w odniesieniu do sklasyfikowanych obszarów. Dostępna musi być procedura pisemna opisująca działania, które należy podjąć w przypadku stwierdzenia, że dane z monitoringu środowiska nie odpowiadają trendowi lub przekraczają ustalone limity. Jeżeli chodzi o produkty o krótkim okresie trwałości, w przypadku których dane środowiskowe za okres wytwarzania nie są dostępne, wymagany jest przegląd najnowszych dostępnych danych. Ponadto można rozważyć zastosowanie szybkich/alternatywnych metod.
- IX.11. W przypadku gdy w procesach wytwarzania stosuje się szybkie i zautomatyzowane metody mikrobiologiczne, metody te muszą zostać zwalidowane w odniesieniu do danych produktów lub procesów.

ZAŁĄCZNIK II

PRODUKTY BIOLOGICZNE I IMMUNOLOGICZNE

I. ZAKRES

- I.1. Dodatkowe wymagania określone w niniejszym załączniku mają zastosowanie do wytwarzania, kontroli i badania biologicznych i immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem inaktywowanych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt w jednostce epidemiologicznej i stosowanych do leczenia tego zwierzęcia lub tych zwierząt w tej samej jednostce epidemiologicznej lub do leczenia zwierzęcia lub zwierząt w jednostce, co do której stwierdzono powiązanie epidemiologiczne.

W całym załączniku odniesienie do „biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych” lub „leków biologicznych” należy rozumieć jako obejmujące również immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze.

- I.2. Antybiotyków zasadniczo nie uznaje się za leki biologiczne. Zaleca się jednak, aby producenci przestrzegali wymogów określonych w niniejszym załączniku w odniesieniu do procedur wytwarzania opisanych w niniejszym dokumencie, które stosuje się do wytwarzania takich weterynaryjnych produktów leczniczych.
- I.3. W tabeli 1 przedstawiono rodzaje działań w zakresie wytwarzania, które zasadniczo wchodzi w zakres niniejszego załącznika.

Tabela 1

Rodzaj i źródło materiału	Przykład produktu	Etapy wytwarzania objęte niniejszym załącznikiem zaznaczono kolorem szarym Wymogi dobrej praktyki wytwarzania (GMP) narastają wraz z postępowaniem procesu wytwarzania – od wczesnych etapów (np. pobieranie materiału biologicznego) aż do etapów końcowych (formulacja, napełnianie). Na wcześniejszych etapach wytwarzania należy przestrzegać co najmniej zasad dobrej praktyki wytwarzania.			
Materiał pochodzenia ludzkiego	Enzymy pozyskane z moczu, hormony	Pobieranie materiału (1)	Mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja i oczyszczanie	Formulacja, napełnianie
Materiał pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego (niemodyfikowany genetycznie/ nieedytowany)	Heparyny, insulina, enzymy, białka, ekstrakt alergenów, surowice odpornościowe	Pobieranie materiału roślinnego lub zwierzęcego (2)	Cięcie, mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja i oczyszczanie	Formulacja, napełnianie
Wirusy lub bakterie/ fermentacja/kultura komórkowa itp.	Szczepionki wirusowe lub bakteryjne; enzymy, białka	Ustanowienie i utrzymanie banku macierzystego komórek, banku roboczego komórek, szczepu macierzystego, posiewowej serii roboczej (3)	Kultura komórkowa lub fermentacja	Inaktywacja w stosownych przypadkach, izolacja i oczyszczanie	Formulacja, napełnianie
Biotechnologia – fermentacja/kultura komórkowa	Produkty rekombinowane, przeciwciała monoklonalne, alergeny, szczepionki	Ustanowienie i utrzymanie banku macierzystego komórek, banku roboczego komórek, szczepu macierzystego, posiewowej serii roboczej (4)	Kultura komórkowa lub fermentacja	Izolacja, oczyszczanie, modyfikacja	Formulacja, napełnianie
Materiał pochodzenia zwierzęcego (genetycznie zmodyfikowany/ edytowany)	Białka rekombinowane	Bank macierzysty i roboczy komórek (materiał genetycznie zmodyfikowany/ edytowany)	Pobieranie, cięcie, mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja, oczyszczanie, modyfikacja	Formulacja, napełnianie

Rodzaj i źródło materiału	Przykład produktu	Etapy wytwarzania objęte niniejszym załącznikiem zaznaczono kolorem szarym. Wymogi dobrej praktyki wytwarzania (GMP) narastają wraz z postępem procesu wytwarzania – od wczesnych etapów (np. pobieranie materiału biologicznego) aż do etapów końcowych (formulacja, napełnianie). Na wcześniejszych etapach wytwarzania należy przestrzegać co najmniej zasad dobrej praktyki wytwarzania.			
Materiał pochodzenia roślinnego (genetycznie zmodyfikowany/ edytowany)	Białka rekombinowane, szczepionki, alergeny	Bank macierzysty i roboczy komórek (materiał genetycznie zmodyfikowany/ edytowany)	Uprawa, zbiór ^(?)	Ekstrakcja wstępna, izolacja, oczyszczanie, modyfikacja	Formulacja, napełnianie

⁽¹⁾ Należy przestrzegać zasad GMP.

⁽²⁾ Zakres stosowania zasad GMP – zob. sekcja IV.

⁽³⁾ Zakres stosowania zasad GMP – zob. sekcja VI.

⁽⁴⁾ Zakres stosowania zasad GMP – zob. sekcja VI. Oczekuje się, że roboczy bank komórek będzie utrzymany w środowisku zgodnym z GMP.

⁽⁵⁾ Zastosowanie mają normy dobrej praktyki upraw i zbiorów materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego (GACP).

I.4. W przypadkach gdy cały proces – od pozyskiwania/izolacji substancji czynnej ze źródła biologicznego aż do wytwarzania produktu gotowego (np. weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z komórek, szczepionek wirusowych, fagów) – jest procesem ciągłym, wymogi niniejszego rozporządzenia mają zastosowanie do całego procesu wytwarzania.

II. PERSONEL

II.1. Personel (w tym osoby zajmujące się czyszczeniem i konserwacją) zatrudniony w obszarach, w których wytwarzane i badane są produkty biologiczne, przechodzi wstępne i okresowe przeszkolenie dotyczące wytwarzanych produktów i odpowiadających im zadań, w tym środków ochrony produktu, personelu i środowiska, a także – w stosownych przypadkach – szkolenie w zakresie mikrobiologii.

II.2. Personel musi być chroniony przed ewentualnym zakażeniem czynnikami biologicznymi stosowanymi w procesie wytwarzania. W przypadku czynników biologicznych, o których wiadomo, że powodują chorobę u ludzi, wprowadza się odpowiednie środki w celu zapobieżenia infekcji personelu pracującego z tymi czynnikami lub zwierzętami doświadczalnymi. W stosownych przypadkach należy zapewnić odpowiednie szczepienia i monitorowanie stanu zdrowia personelu, uwzględniając specyfikę wytwarzanego produktu (np. szczepionka przeciwgruźlicza BCG ⁽¹⁾, wścieklizna, brucelozą, leptospira, produkty zawierające tuberkulinę) oraz zadania personelu.

II.3. W przypadku zgłoszenia przez personel lub ujawnienia się choroby, która może mieć negatywny wpływ na jakość produktu, należy uniemożliwić dostęp do obszaru produkcyjnego lub obszaru kontroli.

II.4. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy wprowadzić ograniczenia przemieszczania się dla całego personelu (w tym pracowników kontroli jakości, konserwacji i personelu sprząającego) zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości ⁽²⁾. Zgodnie z ogólną zasadą personel nie może przechodzić bezpośrednio z obszarów, w których występuje narażenie na działanie żywych mikroorganizmów, organizmów zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem, toksyn lub zwierząt, do obszarów, w których pracuje się z innymi produktami lub innymi organizmami. Jeżeli taki ruch personelu jest nieunikniony, należy wdrożyć środki kontroli zanieczyszczeń proporcjonalne do poziomu ryzyka.

⁽¹⁾ Szczepionka przeciwgruźlicza Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

⁽²⁾ Personelu wchodzącego do obszaru chronionego, w którym przez ostatnie dwanaście godzin nie prowadzono operacji z udziałem organizmów w układzie otwartym, nie uznaje się za narażony na zanieczyszczenie, chyba że dany organizm jest czynnikiem biologicznym powodującym chorobę niewystępującą w danym państwie lub na danym obszarze geograficznym lub chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowitą likwidację w danym państwie lub na danym obszarze geograficznym.

II.5. Należy wdrożyć odpowiednie środki zapobiegające wynoszeniu czynników biologicznych poza zakład produkcyjny przez personel pełniący rolę potencjalnego nosiciela choroby. W zależności od rodzaju czynnika biologicznego środki takie mogą obejmować całkowitą zmianę odzieży i obowiązkowy prysznic przed opuszczeniem obszaru produkcyjnego.

III. POMIESZCZENIA I SPRZĘT

III.1. **Pomieszczenia**

III.1.1. Pomieszczenia muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby można było kontrolować ryzyko dla produktu i ryzyko dla środowiska. Można to osiągnąć przez zastosowanie obszarów chronionych, czystych lub kontrolowanych. W szczególności:

- a) praca z żywymi czynnikami biologicznymi o wysokiej patogenności musi odbywać się w obszarach chronionych (w tym m.in. operacje kontroli jakości, badania naukowe i usługi diagnostyczne). Poziom izolacji musi być dostosowany do patogenności danego czynnika;
- b) bez uszczerbku dla środków ochronnych, które mogą być wymagane w odniesieniu do niektórych organizmów biologicznych, jak przewidziano w lit. a), produkcja czynników biologicznych może zasadniczo odbywać się w obszarach kontrolowanych, pod warunkiem że jest prowadzona w całkowicie zamkniętym i sterylizowanym sprzęcie, a wszystkie odpowiednie połączenia są wykonane zgodnie z wymogami określonymi w załączniku I;
- c) praca z inaktywowanymi czynnikami biologicznymi odbywa się w obszarach czystych. Praca z niezakażonymi komórkami wyizolowanymi z organizmów wielokomórkowych i w stosownych przypadkach z pożywkami sterylizowanymi przez filtrację również odbywa się w obszarach czystych;
- d) operacje w układzie otwartym, w których wykorzystywane są produkty lub składniki niepoddawane następnie sterylizacji, w stosownych przypadkach są prowadzone zgodnie z wymogami określonymi w załączniku I;
- e) z wyjątkiem operacji mieszania i następującego po nich napełniania (lub gdy stosowane są systemy zamknięte), w pojedynczym obszarze można prowadzić prace tylko z jednym czynnikiem biologicznym w danym czasie;
- f) operacje produkcyjne, takie jak utrzymanie komórek, przygotowanie pożywki, hodowla wirusa itp., które mogą spowodować zanieczyszczenie, przeprowadza się w odrębnych obszarach, chyba że można zastosować odpowiednie środki organizacyjne i techniczne w celu zapobieżenia zanieczyszczeniu;
- g) obszary produkcyjne, w których stosowane są czynniki biologiczne szczególnie odporne na dezynfekcję (np. bakterie wytwarzające przetrwalniki), muszą być wydzielone i przeznaczone do tego konkretnego celu do czasu inaktywacji czynników biologicznych, chyba że można zastosować odpowiednie środki organizacyjne i techniczne w celu zapobieżenia zanieczyszczeniu.

III.1.2. Elementem strategii kontroli zanieczyszczeń jest dostosowanie poziomu kontroli środowiska pomieszczeń produkcyjnych w zakresie zanieczyszczenia cząstkami stałymi i zanieczyszczenia mikrobiologicznego odpowiednio do wytwarzanej substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu gotowego oraz do etapu produkcji, z uwzględnieniem potencjalnego poziomu zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i ryzyka dotyczącego produktu. W stosownych przypadkach, zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości, program monitoringu środowiska zostaje uzupełniony o metody wykrywania obecności określonych mikroorganizmów (żywiciele, drożdży, pleśni, beztlenowców itp.).

III.1.3. Pomieszczenia, w których jest prowadzone wytwarzanie, oraz pomieszczenia służące do przechowywania, procesy i klasyfikacja środowiska muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby zapobiegać zanieczyszczeniu produktów czynnikami zewnętrznymi. W przypadku gdy procesy nie są prowadzone w warunkach zamkniętych, i w związku z tym produkt jest narażony na bezpośredni kontakt ze środowiskiem pomieszczeń (np. podczas uzupełniania substratów komórkowych, pożywek, buforów lub gazów), należy wprowadzić odpowiednie środki kontroli, w tym kontrole inżynieryjne i środowiskowe. Należy stosować przepisy określone w załączniku I, w tym dotyczące wymaganych klas czystości środowiska, oraz związane z nimi środki kontrolne.

III.1.4. Centrale wentylacyjne muszą być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w sposób minimalizujący ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego między różnymi obszarami wytwarzania, aby zapewnić odpowiednią ochronę w obszarach, w których jest ona potrzebna, a w razie potrzeby mogą być dostosowane do konkretnego obszaru. W oparciu o zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości należy rozważyć potrzebę użycia systemów wentylacji jednokierunkowej.

- III.1.5. W procesach przetwarzania produktów sterylnych wykorzystuje się obszary, w których panuje nadciśnienie, lecz w celu zapewnienia ochrony w określonych obszarach związanych z ekspozycją na patogeny dopuszcza się występowanie podciśnienia. Jeżeli przetwarzanie aseptyczne materiałów, z którymi wiąże się określone ryzyko (np. patogenów), odbywa się w obszarach, w których panuje podciśnienie, lub w komorach bezpieczeństwa biologicznego, należy je otoczyć strefą czystą o odpowiedniej klasie, w której panuje nadciśnienie. Ta kaskada ciśnień musi być jednoznacznie określona i monitorowana w sposób ciągły przy zastosowaniu odpowiednio ustawionej sygnalizacji alarmowej.
- III.1.6. Filtry powietrza muszą być hydrofobowe i poddawane walidacji w całym okresie użytkowania w oparciu o badania integralności przeprowadzane w odpowiednich odstępach czasu ustalonych na podstawie zasad zarządzania ryzykiem w zakresie jakości.
- III.1.7. Gdy jest to konieczne do wyeliminowania ryzyka zanieczyszczenia, śluzy materiałowe i przebieralnie muszą być wyposażone w mechanizm blokujący lub inny odpowiedni system zapobiegający otwarciu więcej niż jednych drzwi jednocześnie. Przebieralnie muszą być zasilane powietrzem przechodzącym przez filtry i spełniającym te same normy, które obowiązują dla obszaru roboczego, oraz być wyposażone w urządzenia do odprowadzania powietrza zapewniające odpowiednią cyrkulację powietrza, która jest niezależna od tej w obszarze roboczym. Śluzy materiałowe są zazwyczaj wentylowane w ten sam sposób, choć dopuszcza się stosowanie śluz niewentylowanych lub wyposażonych jedynie w wentylację nawiewną.
- III.1.8. Systemy odwadniania muszą być zaprojektowane w taki sposób, aby ścieki mogły być skutecznie neutralizowane lub odkażane w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Należy przestrzegać lokalnych przepisów w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego, które to ryzyko jest związane z zagrożeniem biologicznym wynikającym z charakteru odpadów.

Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona

- III.1.9. Pomieszczenia chronione muszą być zaprojektowane w sposób zapewniający ich łatwą dezynfekcję i muszą spełniać następujące wymagania:
- brak bezpośredniego wylotu powietrza na zewnątrz;
 - muszą posiadać wentylację zapewniającą podciśnienie: powietrze jest wywiewane przez filtry HEPA i może być recykulowane tylko do tego samego obszaru pod warunkiem ponownej filtracji przez filtry HEPA (zwykle ten warunek jest spełniany dla tego obszaru przez podłączenie instalacji recykulującego powietrza do instalacji nawiewnej powietrza, w której znajdują się filtry HEPA). Recyrkulacja powietrza pomiędzy obszarami jest dopuszczalna wyłącznie pod warunkiem, że przechodzi ono przez zainstalowane na wywiewie dwa filtry HEPA, przy czym integralność pierwszego z nich ma być monitorowana w sposób ciągły, oraz istnieją odpowiednie środki umożliwiające bezpieczne odprowadzanie powietrza wywiewanego w przypadku awarii filtra.
Jeżeli przetwarzanie aseptyczne materiałów, z którymi wiąże się określone ryzyko, odbywa się w obszarach, w których panuje podciśnienie, w celu zapewnienia odizolowania, pomieszczenia te należy połączyć ze strefą czystą o odpowiedniej klasie, w której panuje nadciśnienie (np. śluza powietrzna pracująca w nadciśnieniu lub podciśnieniu). Ta kaskada ciśnień musi być jednoznacznie określona i monitorowana w sposób ciągły przy zastosowaniu odpowiednio ustawionej sygnalizacji alarmowej;
 - na zasadzie odstępstwa od lit. b) powietrze z obszarów wytwarzania, w których prowadzi się prace z organizmami egzotycznymi⁽³⁾, musi być odprowadzane przez dwa szeregowo połączone zestawy filtrów HEPA, a powietrze z obszarów produkcyjnych nie może być ponownie wprowadzane do systemu wentylacyjnego;
 - należy wdrożyć system zbierania i dezynfekcji ścieków zawierających zanieczyszczone kondensaty, np. ze sterylizatorów, biogeneratorów itp. Ponadto odpady stałe, w tym także ciała zwierząt, muszą być odkażane, sterylizowane lub spalane, w razie potrzeby. Zanieczyszczone filtry są usuwane w bezpieczny sposób;
 - przebieralnie zaprojektowane i używane jako śluzy w razie potrzeby muszą być wyposażone w umywalki i prysznice. Różnice ciśnień muszą uniemożliwić przepływ powietrza pomiędzy obszarem roboczym a środowiskiem zewnętrznym lub ryzyko zanieczyszczenia odzieży zewnętrznej noszonej poza obszarem roboczym;

⁽³⁾ Do celów niniejszego załącznika „organizm egzotyczny” oznacza czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym państwie lub na danym obszarze geograficznym lub chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowitą likwidację w danym państwie lub na danym obszarze geograficznym.

- f) śluzы materiałowe do transportowania sprzętu muszą być tak skonstruowane, aby nie dochodziło do przepływu zanieczyszczonego powietrza pomiędzy obszarem roboczym a środowiskiem zewnętrznym ani do ryzyka zanieczyszczenia sprzętu w obrębie śluzы. Śluza musi mieć wielkość umożliwiającą skuteczną dekontaminację powierzchni przechodzących przez nią materiałów. Należy rozważyć zainstalowanie automatu czasowego sprzężonego z zamkiem wewnętrznych drzwi śluzы w celu zapewnienia odpowiedniego czasu na skuteczną dekontaminację;
- g) w stosownych przypadkach muszą posiadać autoklaw przelotowy do bezpiecznego usuwania odpadów i wprowadzania materiałów sterylnych.

III.1.10. Wdrożone środki i procedury ochrony w celu zapewnienia bezpieczeństwa operatorów i środowiska nie mogą być sprzeczne ze środkami i procedurami wymaganymi w celu zapewnienia jakości produktu.

Obiekt wieloproduktowy

III.1.11. Wytwarzanie leków biologicznych w obiekcie, w którym wytwarza się wiele produktów, jest dozwolone w przypadku wdrożenia odpowiednich środków zapobiegających zanieczyszczeniu krzyżowemu, takich jak:

- środki mające na celu zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu obszarów lub sprzętu niezwiązanych z wytwarzaniem (np. stosowanie elementów jednorazowego użytku i rozwiązań technicznych takich jak systemy zamknięte),
- zwalidowane procedury czyszczenia i dekontaminacji stosowane przed późniejszym wytwarzaniem innych produktów, obejmujące również system ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC),
- monitoring środowiska w przyległych obszarach – podczas wytwarzania oraz po zakończeniu czyszczenia i dekontaminacji – specyficzny dla wytwarzanego mikroorganizmu. Zwraca się szczególną uwagę na ryzyko związane z zastosowaniem określonego sprzętu monitorującego (np. podczas monitoringu cząsteczek w powietrzu) w obszarach pracy z organizmami żywymi lub wytwarzającymi spory,
- kontrole przenoszenia/usuwania produktów, sprzętu, sprzętu pomocniczego (np. służącego do kalibracji i walidacji) oraz przedmiotów jednorazowego użytku w celu uniknięcia zanieczyszczenia innych obszarów, innych produktów lub innych etapów wytwarzania produktu (np. zapobieganie zanieczyszczeniu produktów inaktywowanych lub zawierających toksoidy i produktami nieinaktywowanymi),
- wytwarzanie kampanijne.

W przypadku gdy proces wytwarzania obejmuje wiele małych serii wytwarzanych z różnych materiałów wyjściowych, podczas rozważania akceptacji równoległych prac dla takiego procesu należy uwzględnić takie czynniki jak stan zdrowia dawców oraz ryzyko całkowitej utraty produktu.

III.1.12. W przypadku operacji końcowych (formulacja, napełnianie i pakowanie) ocena konieczności zapewnienia specjalnych obiektów musi również uwzględniać szczególne cechy danego produktu biologicznego oraz cechy innych produktów, w tym wszelkich produktów innych niż biologiczne, wytwarzanych w tym samym obiekcie.

Inne środki kontroli operacji końcowych mogą obejmować konieczność określenia kolejności dodawania, prędkości mieszania, kontroli czasu i temperatury, limitów dotyczących ekspozycji na działanie światła oraz procedur zapewnienia ochrony i procedur czyszczenia na wypadek rozlania.

III.2. Sprzęt

III.2.1. Sprzęt stosowany podczas prac z żywymi organizmami i komórkami, w tym sprzęt stosowany do pobierania próbek, musi być odpowiedni, aby zapobiec zanieczyszczeniu podczas przetwarzania, ułatwić dekontaminację i sterylizację (w stosownych przypadkach) oraz uniknąć pomylenia różnych organizmów lub produktów.

Szczególną uwagę zwraca się na środki kontroli mające na celu uniknięcie zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego z części sprzętu, które nie są przymocowane, takich jak rury, zawory i filtry (np. odpowiednia identyfikacja ich funkcji).

- III.2.2. Sprzęt stosowany do przechowywania czynników lub produktów biologicznych musi być odpowiedni i używany w taki sposób, aby zapobiec ewentualnym pomyłkom. Wszystkie przechowywane materiały muszą być wyraźnie i jednoznacznie oznakowane oraz znajdować się w szczelnych pojemnikach.
- III.2.3. W stosownych przypadkach sprzęt wyposaża się w systemy rejestracji lub systemy alarmowe (np. sprzęt wymagający kontroli temperatury). Aby uniknąć awarii, wdraża się system konserwacji zapobiegawczej wraz z analizą trendów zarejestrowanych danych.
- III.2.4. Sprzęt zamknięty stosowany jako podstawowy system ochrony jest projektowany i okresowo testowany w celu zapewnienia, aby nie dochodziło do uwolnienia czynników biologicznych do bezpośredniego otoczenia stanowiska pracy. Punkty doprowadzania i odprowadzania gazów muszą być zabezpieczone w taki sposób, aby osiągnąć odpowiedni poziom ochrony, np. przez sterylizację filtrów hydrofobowych. Wprowadzanie lub usuwanie materiału odbywa się za pomocą systemu zamkniętego, który można poddać sterylizacji, lub ewentualnie przy odpowiednim laminarnym przepływie powietrza.
- III.2.5. W razie potrzeby sprzęt jest odpowiednio sterylizowany za pomocą zwalidowanej metody. Sprzęt stosowany do oczyszczania, rozdzielania lub zagęszczania jest sterylizowany lub dezynfekowany co najmniej między poszczególnymi zastosowaniami w odniesieniu do różnych produktów. Należy zbadać wpływ metod sterylizacji na skuteczność i ważność sprzętu, aby ustalić okres eksploatacji danego sprzętu.
- III.2.6. W stosownych przypadkach stosuje się systemy „czyszczenia na miejscu” ⁽⁴⁾ i „sterylizacji parą na miejscu” ⁽⁵⁾ („sterylizacja na miejscu”). Zawory na naczyniach fermentacyjnych muszą w całości nadawać się do sterylizacji parą wodną.
- III.2.7. Załadunek liofilizatora musi odbywać się w odpowiednim obszarze czystym/chronionym. Rozładowanie liofilizatora powoduje zanieczyszczenie bezpośredniego środowiska. W związku z tym w przypadku liofilizatorów jednostronnych pomieszczenie czyste musi zostać odkażone przed wprowadzeniem do tego obszaru kolejnej serii produkcyjnej, chyba że zawiera ona te same organizmy. Liofilizatory przelotowe sterylizuje się po każdym cyklu, chyba że są otwierane w obszarze czystym. Sterylizacja liofilizatorów odbywa się zgodnie z załącznikiem I. W przypadku produkcji kampanijnej sterylizacja odbywa się co najmniej po każdej kampanii.

IV. ZWIERZĘTA

Wykorzystywanie zwierząt lub materiałów zwierzęcych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych podlega szczególnym wymogom dodatkowym:

- substancje i produkty biologiczne są zgodne z najnowszą wersją Wytycznych dotyczących zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze;
- specyfikacje dotyczące materiałów pochodzenia zwierzęcego uwzględniają takie aspekty jak wiek, masa i stan zdrowia zwierząt, w stosownych przypadkach i zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- w stosownych przypadkach muszą być spełnione wymogi farmakopei, w tym konieczność przeprowadzenia konkretnych badań na określonych etapach;
- ustanawia się program ochrony zdrowia w celu monitorowania budzących obawy czynników przypadkowych (choroby odzwierzęce, choroby zwierząt źródłowych). W celu ustanowienia takiego programu należy zasięgnąć specjalistycznej porady. Przy przeprowadzaniu oceny ryzyka i czynników ograniczających uwzględnia się w szczególności sprawozdania z wiarygodnych źródeł dotyczące częstości występowania chorób w poszczególnych krajach. Źródła te obejmują Światową Organizację Zdrowia Zwierząt (WOAH) ⁽⁶⁾, a także informacje na temat programów monitorowania i kontroli zdrowia na szczeblu krajowym i lokalnym;

⁽⁴⁾ Do celów niniejszego załącznika „czyszczenie na miejscu” oznacza metodę, zazwyczaj zautomatyzowaną, stosowaną do czyszczenia wewnętrznych powierzchni sprzętu, rurociągów, zbiorników i związanego z nimi osprzętu bez demontażu.

⁽⁵⁾ Do celów niniejszego załącznika „sterylizacja parą na miejscu” oznacza metodę, zazwyczaj zautomatyzowaną, sterylizacji wewnętrznych powierzchni sprzętu, rurociągów, zbiorników i związanego z nimi osprzętu za pomocą pary wodnej, bez demontażu sprzętu.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) przypadki złego stanu zdrowia zwierząt źródłowych/dawców bada się pod kątem ich przydatności oraz przydatności zwierząt mających kontakt z takimi zwierzętami do dalszego wykorzystania (w procesie wytwarzania, jako źródła materiałów wyjściowych i surowców, w ramach kontroli jakości i badań bezpieczeństwa). Decyzje podlegają udokumentowaniu.

Wprowadza się procedurę kontroli retrospektywnej, która służy jako źródło informacji przy podejmowaniu decyzji w kwestii dalszej przydatności biologicznej substancji czynnej lub produktu leczniczego, do których wytworzenia wykorzystano lub które zawierają materiały wyjściowe lub surowce pochodzenia zwierzęcego. Ten proces decyzyjny może obejmować ponowne badanie próbek archiwalnych z poprzednio pobranych próbek pochodzących od tego samego zwierzęcia dawcy (w stosownych przypadkach) w celu ustalenia ostatniego przypadku dawstwa z wynikiem ujemnym.

Okres karencji środków leczniczych stosowanych w leczeniu zwierząt źródłowych/dawców zostaje udokumentowany i na jego podstawie podejmuje się decyzję o wyłączeniu tych zwierząt z programu na określony czas;

- f) szczególną uwagę zwraca się na profilaktykę i monitorowanie zakażeń u zwierząt źródłowych/dawców, w tym na kwestie dotyczące pozyskiwania, obiektów, hodowli, procedur bioasekuracji, systemów badań lub kontroli materiałów stosowanych jako ściółka i materiały paszowe. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zwierząt wolnych od określonych patogenów⁽⁷⁾, w przypadku których spełnione muszą zostać wymogi monografii Farmakopei Europejskiej. W odniesieniu do innych kategorii zwierząt (np. zdrowych stad zwierząt) określa się warunki przetrzymywania i monitorowania zdrowia;
- g) w przypadku produktów wytwarzanych ze zwierząt, które zostały zmodyfikowane genetycznie lub których genom został edytowany, należy zachować identyfikowalność przy tworzeniu takich zwierząt ze zwierząt źródłowych;
- h) pomieszczenia dla zwierząt wykorzystywanych do produkcji i kontroli biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych oddziela się od obszaru produkcyjnego i obszaru kontroli. Takie pomieszczenia należy wyposażyć w odpowiednie środki stosowane w obszarach chronionych lub obszarach czystych; muszą one też być oddzielone od innych pomieszczeń dla zwierząt. Szczególnie ważne jest zapewnienie, aby pomieszczenia dla zwierząt, w których trzymane są zwierzęta wykorzystywane do kontroli jakości z wykorzystaniem patogennych czynników biologicznych, były odpowiednio chronione;
- i) w miejscu produkcji zwierzęta, czynniki biologiczne i przeprowadzane na nich badania są należycie identyfikowane, co pozwoli zapobiec ryzyku pomyłki i kontrolować wszystkie zidentyfikowane zagrożenia;
- j) wdraża się odpowiednie środki w celu zapewnienia jakości i identyfikowalności materiałów pochodzenia zwierzęcego pochodzących z rzeźni. W szczególności w umowie w sprawie zamówienia/dostaw zawartej z rzeźnią uwzględnia się wymagane środki w celu zapewnienia identyfikowalności pozyskiwanych materiałów, a także wdrożenie odpowiednich środków higieny i innych niezbędnych środków kontroli w rzeźni;
- k) w całym łańcuchu dostaw oraz podczas transportu zwierząt lub materiałów zwierzęcych wykorzystywanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych stosuje się odpowiednie kontrole (oparte na zasadach zarządzania ryzykiem w zakresie jakości), w tym szczegółową dokumentację w celu zapewnienia identyfikowalności. Należy zapewnić identyfikowalność, obejmującą przemieszczanie materiałów między miejscami pierwszego pobrania, częściowego i końcowego oczyszczania, miejscami przechowywania, centrami logistycznymi, podmiotami konsolidującymi i pośrednikami. Szczegóły takich uzgodnień należy udokumentować, a wszelkie naruszenia należy udokumentować i zbadać oraz podjąć w ich sprawie odpowiednie działania.

⁽⁷⁾ Do celów niniejszego załącznika zwierzęta „wolne od określonych patogenów” oznaczają zwierzęta wolne od konkretnych patogenów. Takie stada zwierząt przebywają we wspólnym środowisku i mają własnych opiekunów, którzy nie mają kontaktu z grupami wolnymi od nieokreślonych patogenów.

V. MATERIAŁY WYJŚCIOWE I SUROWCE

- V.1. Źródło, pochodzenie i odpowiedniość biologicznych materiałów wyjściowych i surowców (np. krioprotektanty, komórki wspomagające wzrost, odczynniki, pożywki, bufony, surowica, enzymy, cytokiny, czynniki wzrostu) muszą zostać jasno określone w pisemnych specyfikacjach. Specyfikacje obejmują wymogi jakościowe niezbędne do zapewnienia odpowiedniości materiałów do zamierzonego zastosowania oraz do zminimalizowania zmienności (obejmujące istotne aspekty produkcji i kontroli). Szczególnie istotne są kontrole mikrobiologiczne. Ustalone specyfikacje muszą być zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Materiały wyjściowe i surowce muszą być odpowiednio zidentyfikowane na poszczególnych etapach produkcji.
- V.2. W przypadku gdy uzyskanie wyników badań wymaganych do zwolnienia materiałów wyjściowych zajmuje dużo czasu (np. badanie sterylności), można dopuścić przetworzenie materiałów wyjściowych, zanim dostępne będą wyniki badań, pod warunkiem świadomości ryzyka wykorzystania potencjalnie wadliwego materiału i jego potencjalnego wpływu na inne serie oraz oceny tego ryzyka i wpływu zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości. W takich przypadkach zwolnienie produktu gotowego jest uzależnione od zadowalających wyników tych badań.
- V.3. Ocenia się ryzyko zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i surowców podczas ich przepływu w łańcuchu dostaw, ze szczególnym uwzględnieniem TSE. Należy również wziąć pod uwagę materiały, które wchodzą w bezpośredni kontakt ze sprzętem produkcyjnym lub produktem (takie jak pożywki stosowane jako roztwory wypełniające i smary, które mogą mieć kontakt z produktem).
- V.4. Wdraża się strategię kontroli w celu ochrony produktu i przygotowania roztworów, buforów i innych dodatków opracowaną na podstawie zasad określonych w załączniku 1. Kontrole wymagane w odniesieniu do jakości materiałów wyjściowych i surowców oraz procesu wytwarzania aseptycznego są szczególnie ważne w przypadku produktów, na których nie można przeprowadzić sterylizacji finalnej.
- V.5. W przypadku gdy wymagana jest sterylizacja materiałów wyjściowych i surowców, przeprowadza się ją – w miarę możliwości – z wykorzystaniem ciepła. W razie potrzeby można również zastosować inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (np. napromienianie i filtrowanie).
- V.6. Zasadniczo należy unikać stosowania antybiotyków na wczesnych etapach wytwarzania do zmniejszenia obciążenia biologicznego (np. obciążenia biologicznego związanego z pobieraniem żywych tkanek i komórek). Ich wykorzystanie musi być należycie uzasadnione. W takich przypadkach obecność antybiotyków usuwa się z procesu wytwarzania na etapie określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
- V.7. W całym łańcuchu dostaw wdraża się odpowiednie środki w celu zapewnienia identyfikowalności substancji pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego wykorzystywanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.
- W procedurach wycofania produktu z użycia należy uwzględnić informacje na temat zdrowia (człowieka lub zwierzęcia) dawcy mające wpływ na jakość weterynaryjnego produktu leczniczego, które udostępniono po jego pozyskaniu.

VI. SYSTEM SERII POSIEWOWYCH I BANKU KOMÓREK

- VI.1. Aby zapobiec niepożądanym zmianom właściwości, która może wynikać z powtarzających się podkultur lub wielu pokoleń, produkcja substancji i produktów biologicznych uzyskanych w drodze hodowli mikrobiologicznej, kultury komórkowej lub rozmnażania w zarodkach i zwierzętach opiera się na systemie macierzystych i roboczych serii posiewowych⁽⁸⁾ lub banków komórek⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ Do celów niniejszego załącznika „macierzysta seria posiewowa” oznacza kulturę mikroorganizmów przeniesioną z jednej partii luzem do pojemników i przetwarzaną razem w ramach jednej operacji w taki sposób, aby zapewnić jednolitość i stabilność oraz zapobiec zanieczyszczeniu.

Do celów niniejszego załącznika „robocza seria posiewowa” oznacza kulturę mikroorganizmów pochodzącą z macierzystej serii posiewowej i przeznaczoną do wykorzystania w produkcji.

⁽⁹⁾ Do celów niniejszego załącznika „macierzysty bank komórek” oznacza kulturę komórek przeniesionych do pojemników w ramach jednej operacji, przetwarzanych razem i przechowywanych w taki sposób, aby zapewnić jednolitość i stabilność oraz zapobiec zanieczyszczeniu.

Do celów niniejszego załącznika „roboczy bank komórek” oznacza kulturę komórek pochodzącą z macierzystego banku komórek i przeznaczoną do wykorzystania w przygotowywaniu produkcyjnych kultur komórkowych. Termin „bank roboczy zawierający organizmy zmodyfikowane genetycznie/z edytowanym genomem” stosuje się w tym samym znaczeniu, ale w odniesieniu do roślin lub zwierząt, które zostały zmodyfikowane genetycznie lub których genom został edytowany.

- VI.2. Liczba pokoleń (podwojeń, przejść) między serią posiewową lub bankiem komórek, biologiczną substancją czynną i produktem gotowym musi być zgodna ze specyfikacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
- VI.3. W ramach zarządzania cyklem życia produktu tworzenie serii posiewowych i banków komórek, w tym pokoleń macierzystych i roboczych, odbywa się w okolicznościach wyraźnie odpowiednich, w tym w kontrolowanym środowisku odpowiednim do ochrony serii posiewowej i banku komórek oraz personelu, który ma z nimi kontakt. Ponadto podczas ustanawiania serii posiewowej i banku komórek zakazuje się jednoczesnego prowadzenia prac z jakimkolwiek innym żywym lub zakaźnym materiałem (jak np. wirus, linie komórkowe czy szczepy komórkowe) w tym samym obszarze lub przez te same osoby.
- VI.4. W odniesieniu do etapów poprzedzających utworzenie macierzystej serii posiewowej lub banku komórek, na których można stosować wyłącznie zasady dobrej praktyki wytwarzania, dostępna musi być dokumentacja potwierdzająca identyfikowalność, również w odniesieniu do składników stosowanych podczas opracowywania, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo produktów (np. odczynniki pochodzenia biologicznego), w stosownych przypadkach sięgająca początkowego pozyskania i rozwoju genetycznego. W przypadku szczepionek wymagana jest zgodność z wymogami określonymi w monografii Farmakopei Europejskiej nr 01/2023:0062 w sprawie szczepionek do użytku weterynaryjnego.
- VI.5. Po ustanowieniu macierzystego banku komórek i roboczego banku komórek oraz macierzystej serii posiewowej i roboczej serii posiewowej należy przestrzegać procedur kwarantanny i zwolnienia, w tym odpowiedniej charakterystyki i badań na obecność zanieczyszczeń. Ich nieprzerwaną odpowiedniość do stosowania wykazuje się dodatkowo poprzez spójność właściwości i jakości kolejnych serii produktów. Dowody na stabilność i odtworzenie posiewów i banków podlegają udokumentowaniu, a zapisy są przechowywane w sposób umożliwiający ocenę trendu.
- VI.6. Serie posiewowe i banki komórek przechowuje się i wykorzystuje w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia (np. przechowuje się je w oparach ciekłego azotu w szczelnie zamkniętych pojemnikach) lub zmiany. Środki kontroli stosowane do celów przechowywania różnych posiewów lub komórek w tym samym obszarze lub sprzęcie muszą zapobiegać pomyłkom i uwzględniać zakaźny charakter materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu.
- VI.7. Pojemniki do przechowywania muszą być szczelnie zamknięte, wyraźnie oznakowane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Należy prowadzić ewidencję zapasów. Temperaturę przechowywania rejestruje się w sposób ciągły, a w przypadku stosowania ciekłego azotu zapisuje się jego poziom. Należy udokumentować odchylenie od ustalonych limitów oraz podjęte działania naprawcze i zapobiegawcze.
- VI.8. Zaleca się rozdzielenie zapasów i przechowywanie ich w grupach w różnych miejscach w celu zminimalizowania ryzyka całkowitej utraty materiałów. Kontrole w takich miejscach zapewniają gwarancje określone w poprzednich punktach.
- VI.9. Zarządzanie warunkami przechowywania zapasów i postępowaniem z nimi odbywa się zgodnie z tymi samymi procedurami i parametrami. Po usunięciu pojemników z systemu zarządzania serią posiewową/bankiem komórek pojemników nie zwraca się do zapasów.
- VII. PRODUKCJA
- VII.1. Zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości wdraża się na wszystkich etapach wytwarzania biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu zminimalizowania zmienności procesu i zwiększenia odtwarzalności. Skuteczność wdrożonych środków poddaje się ponownej ocenie podczas przeglądów jakości produktu.
- VII.2. Krytyczne parametry operacyjne (procesowe) i inne parametry wejściowe, które wpływają na jakość produktu, należy zidentyfikować, zwalidować i udokumentować oraz wykazać ich utrzymywanie w zakresie wymaganych parametrów.
- VII.3. Zmiany wprowadzone w procesie wytwarzania muszą być zgodne z wymogami określonymi w art. 26 ust. 3. Ponadto kumulatywny wpływ zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu gotowego podlega okresowej ocenie.

- VII.4. W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzących od różnych dawców przeprowadza się odpowiednie kontrole w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego lub pomyłki.
- VII.5. W przypadku materiałów biologicznych, których nie można sterylizować (np. przez filtrację), przetwarzanie przeprowadza się aseptycznie, aby zminimalizować ryzyko wprowadzenia zanieczyszczeń. Należy wdrożyć wymogi dotyczące wytwarzania aseptycznego określone w załączniku I.
- VII.6. Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub – w stosownych przypadkach – monografie farmakopei określają, czy i na jakim etapie substancje i materiały wykorzystywane do wytwarzania biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych mogą mieć określony poziom obciążenia biologicznego lub muszą być sterylne. Należy wprowadzić odpowiednie kontrole w celu zapewnienia przestrzegania określonych limitów.
- VII.7. Na wszystkich etapach produkcji i kontroli wdraża się odpowiednie środki w celu zapobiegania niepożądanemu obciążeniu biologicznemu i pojawiającym się w związku z nim metabolitom i endotoksynom lub minimalizowania ich występowania.
- VII.8. Wdraża się strategię kontroli wprowadzania wyrobów i materiałów do obszarów produkcyjnych w oparciu o zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości. W stosownych przypadkach wprowadza się następujące środki:
- a) w przypadku procesów aseptycznych wyroby i materiały termostabilne najlepiej wprowadzać do obszaru czystego/chronionego⁽¹⁰⁾ za pomocą autoklawu przelotowego lub pieca. Artykuły i materiały termolabilne wprowadza się przez służę z zablokowanymi drzwiami, gdzie poddane zostaną skutecznym procedurom dezynfekcji powierzchni. Dopuszcza się sterylizację wyrobów i materiałów w innym miejscu, o ile zapewnione zostaną wielokrotne opakowania, w liczbie odpowiedniej do liczby etapów wprowadzania do obszaru czystego, oraz wprowadzane będą przez służę z zastosowaniem odpowiednich środków dezynfekcji powierzchni.
 - b) sprzęt, szkło, zewnętrzne powierzchnie pojemników na produkt i inne tego rodzaju materiały są dezynfekowane przed ich przeniesieniem z obszaru chronionego przy użyciu zwalidowanej metody. Jedynie minimalna ilość materiałów może zostać wprowadzona do tego obszaru lub z niego wyprowadzona;
 - c) odpady płynne lub stałe, takie jak pozostałości po zbiorze jaj, jednorazowe butelki do przechowywania kultur, niepożądane kultury lub czynniki biologiczne, najlepiej poddać sterylizacji lub dezynfekcji przed przeniesieniem z obszaru chronionego. W niektórych przypadkach odpowiednio mogą być jednak inne rozwiązania, takie jak stosowanie szczelnie zamkniętych pojemników lub rurociągów;
 - d) jeśli odnośnie/krytyczne surowce (takie jak pożywki i bufony) muszą być mierzone lub ważone w procesie produkcji (np. ze względu na obawy dotyczące zmienności), niewielkie zapasy tych surowców mogą być przechowywane w obszarze produkcyjnym przez określony czas w oparciu o określone kryteria (np. przez okres wytwarzania serii lub kampanii).
- VII.9. Należy wykazać, że właściwości pożywki do wzrostu są odpowiednie do zamierzonego zastosowania. W miarę możliwości żywkę sterylizuje się *in situ*.
- VII.10. Dodawanie materiałów lub kultur do fermentorów i innych zbiorników oraz pobieranie próbek przeprowadza się w ściśle kontrolowanych warunkach, aby zapobiec zanieczyszczeniu, a w przypadku żywego mikroorganizmu – jego wydostaniu się. Należy sprawdzić, czy w momencie dodania materiałów lub pobierania próbek zbiorniki są ze sobą prawidłowo połączone. W stosownych przypadkach dodawanie gazów, pożywek, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie i innych materiałów do sterylnych biogeneratorów musi odbywać się w sposób sterylny.
- VII.11. W przypadku niektórych procesów produkcji, takich jak np. fermentacja, konieczne może być stałe monitorowanie (np. stałe monitorowanie takich parametrów jak temperatura, pH, pO₂, CO₂ oraz tempo podaży składnika odżywczego lub źródła węgla w stosunku do wzrostu komórek), a dane te muszą zostać włączone do zapisu produkcji serii. Szczególną uwagę należy zwrócić na kontrole jakości wymagane w przypadku stosowania hodowli ciągłej.

⁽¹⁰⁾ Do celów niniejszego załącznika „obszar czysty/chroniony” oznacza obszar zbudowany i eksploatowany w taki sposób, że jednocześnie osiąga cele zarówno obszaru czystego, jak i obszaru chronionego.

- VII.12. Podczas wytwarzania należy unikać tworzenia się kropli i piany lub ograniczać je do minimum. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozoli. W związku z tym działania takie należy odpowiednio ograniczyć w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego lub, w stosownych przypadkach, ryzyka dla operatorów lub środowiska.
- VII.13. Jeśli dojdzie do przypadkowego rozlania, zwłaszcza organizmów żywych, należy działać niezwłocznie i z zachowaniem zasad bezpieczeństwa. Dla każdego organizmu lub grup organizmów powiązanych dostępne muszą być zwalidowane środki dekontaminacji. W przypadku pracy z różnymi szczepami pojedynczych gatunków bakterii lub bardzo podobnych wirusów proces dekontaminacji może zostać zwalidowany za pomocą jednego reprezentatywnego szczepu, chyba że istnieją powody, by sądzić, że mogą one znacznie różnić się pod względem oporności na dany czynnik lub czynniki.
- VII.14. W sytuacji oczywistego zanieczyszczenia, wywołanego np. rozlaniem lub rozpyleniem, lub jeżeli takie zdarzenie obejmuje potencjalnie niebezpieczny organizm, należy odpowiednio odkazić materiały produkcyjne i kontrolne, w tym również dokumentację, lub w inny sposób przenieść informacje.
- VII.15. Należy przedsięwziąć środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia lub pomyłki podczas inkubacji. Należy stosować oddzielne inkubatory dla zakażonych i niezakażonych pojemników, a także ogólnie w odniesieniu do różnych organizmów lub komórek. Inkubatory zawierające więcej niż jeden organizm lub typ komórek dopuszcza się tylko wtedy, gdy podjęte zostaną odpowiednie kroki w celu uszczelnienia, dekontaminacji powierzchni i segregacji pojemników. Zbiorniki do hodowli i wszelkie inne pojemniki muszą być starannie i wyraźnie oznakowane. Należy ustanowić szczegółowe procedury czyszczenia/dekontaminacji inkubatorów.
- VII.16. W przypadkach gdy inaktywację wirusa lub proces usuwania wirusa przeprowadza się podczas wytwarzania, należy wprowadzić środki w celu uniknięcia ryzyka ponownego zanieczyszczenia produktów poddanych obróbce produktami niepoddanyymi obróbce. Zbiorników zawierających produkty inaktywowane nie wolno otwierać ani pobierać z nich próbek w obszarach, w których znajdują się żywe czynniki biologiczne. W przypadku produktów sterylnych i wytwarzania aseptycznego postępowanie z tymi materiałami odbywa się zgodnie z załącznikiem I.
- VII.17. Proces inaktywacji organizmów żywych podlega walidacji. W przypadku produktów, które są inaktywowane przez dodanie odczynnika (np. mikroorganizmów w trakcie wytwarzania szczepionki), proces ten musi zapewniać całkowitą inaktywację organizmu żywego i zapobiegać wszelkim późniejszym zanieczyszczeniom z jakiegokolwiek powierzchni sprzętu.
- VII.18. W przypadku gdy w wytwarzaniu kampanijnym i w środowiskach, w których wytwarza się wiele produktów, wykorzystywany jest sprzęt chromatograficzny, należy wdrożyć odpowiednią (opartą na zasadach zarządzaniu ryzykiem) strategię kontroli matrycy, osłon i towarzyszącego im sprzętu. Nie zaleca się ponownego wykorzystywania tej samej matrycy na różnych etapach przetwarzania. W takim przypadku ponowne wykorzystanie musi być poparte odpowiednimi danymi walidacyjnymi. Należy określić kryteria akceptacji, warunki operacyjne, metody regeneracji, żywotność oraz metody sanizacji lub sterylizacji kolumn chromatograficznych.
- VII.19. W przypadku korzystania ze sprzętu lub materiałów napromieniowanych stosuje się wymogi określone w załączniku VII.
- VII.20. Napełnienie przeprowadza się jak najszybciej po wyprodukowaniu. Pojemniki zawierające produkt luzem przed napełnieniem są szczelnie zamknięte, odpowiednio oznakowane i przechowywane w określonych warunkach temperatury.
- VII.21. W przypadku opóźnienia między napełnieniem pojemników końcowych a ich oznakowaniem i pakowaniem ustanawia się procedury przechowywania pojemników nieoznakowanych w celu uniknięcia pomyłek i zapewnienia zadowalających warunków przechowywania. Szczególną uwagę zwraca się na przechowywanie produktów termolabilnych lub światłoczułych. Należy określić temperatury przechowywania.
- VII.22. Należy wdrożyć system zapewniający integralność i zamknięcie pojemników po napełnieniu, w przypadku gdy produkty końcowe lub pośrednie stwarzają szczególne ryzyko, oraz ustanowić procedury postępowania w przypadku wycieku lub rozlania. Należy również wprowadzić procedury dotyczące działań związanych z napełnianiem i pakowaniem w celu utrzymania parametrów produktu w odpowiednich określonych granicach, np. pod względem czasu lub temperatury.

- VII.23. Z fiolkami (w tym ich zamykanie) zawierającymi żywe czynniki biologiczne postępuje się w taki sposób, aby zapobiec zanieczyszczeniu innych produktów lub wydostaniu się żywych czynników do środowiska pracy lub środowiska zewnętrznego. W ramach zarządzania takim ryzykiem należy wziąć pod uwagę żywotność takich organizmów oraz ich klasyfikację biologiczną.
- VII.24. Należy dopilnować, aby materiały opakowań podstawowych były odpowiednie do właściwości produktu i warunków przechowywania (np. produktów, które muszą być przechowywane w bardzo niskiej temperaturze). W przypadku stosowania takich temperatur sprawdza się wytrzymałość oznakowań w bardzo niskich temperaturach przechowywania.
- VIII. KONTROLA JAKOŚCI
- VIII.1. Ponieważ kontrole produktów biologicznych zazwyczaj obejmują biologiczne techniki analityczne, które zazwyczaj charakteryzują się większą zmiennością niż oznaczenia fizykochemiczne, szczególną uwagę należy zwrócić na kontrole wewnętrzprocesowe. Badanie w ramach kontroli wewnętrzprocesowej przeprowadza się na odpowiednich etapach produkcji w celu kontroli warunków, które są istotne dla jakości produktu gotowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na kontrole jakości w przypadku stosowania hodowli ciągłej.
- VIII.2. W procesie produkcji może być wymagane stałe monitorowanie danych, na przykład monitorowanie parametrów fizycznych podczas fermentacji.
- VIII.3. Konieczne może być zatrzymanie próbek produktów pośrednich w wystarczającej ilości i w odpowiednich warunkach przechowywania, aby umożliwić powtórzenie lub potwierdzenie kontroli serii.
- VIII.4. W przypadku gdy produkty pośrednie mogą być przechowywane przez dłuższy czas (dni, tygodnie lub dłużej), należy uwzględnić włączenie do programu ciągłego badania stabilności serii produktów gotowych wykonanych z materiałów przechowywanych przez ich maksymalny okres międzyoperacyjny.
- VIII.5. Ciągłe monitorowanie stabilności może wymagać badań na zwierzętach. W takich przypadkach, gdy nie są dostępne alternatywne metody badawcze oraz w celu ograniczenia wykorzystania zwierząt do celów badań, częstotliwość badań może zostać dostosowana zgodnie z podejściem opartym na analizie ryzyka. Można również stosować reguły określania grup i macierzy, jeżeli są one naukowo uzasadnione w protokole stabilności.
- VIII.6. W przypadku produktów zawierających komórki przeprowadza się badania sterylności na wolnych od antybiotyków kulturach komórek lub bankach komórek w celu dostarczenia dowodów na brak zanieczyszczenia bakteriami i grzybami oraz w celu wykrycia, w stosownych przypadkach, organizmów wybrednych.
- VIII.7. W przypadku biologicznych produktów leczniczych o krótkim okresie trwałości (tj. okresie 14 dni lub krótszym) wymagających certyfikacji serii przed zakończeniem wszystkich badań kontroli jakości produktu końcowego (np. badań sterylności) wprowadza się odpowiednią strategię kontroli uwzględniającą szczególne cechy produktu i procesu wytwarzania oraz kontrole i cechy materiałów wyjściowych i surowców. Wymagany jest szczegółowy opis procedury zwolnienia, w tym obowiązków poszczególnych pracowników zaangażowanych w ocenę danych dotyczących produkcji i danych analitycznych. Wprowadza się ciągłą ocenę skuteczności systemu zapewniania jakości, w tym przechowywanie zapisów w sposób umożliwiający ocenę trendów.

W przypadku gdy badania produktu końcowego nie są dostępne ze względu na krótki okres trwałości, można rozważyć alternatywne metody uzyskania równoważnych danych w celu umożliwienia wstępnej certyfikacji serii (np. szybkie metody mikrobiologiczne). Procedura certyfikacji i zwolnienia serii może być przeprowadzana w dwóch etapach lub większej liczbie etapów:

- ocena (przez wyznaczoną osobę) zapisy przetwarzania serii, wyników monitoringu środowiska (jeżeli są dostępne), wszystkich odchyłeń od standardowych procedur i dostępnych wyników analitycznych,

- ocena końcowych badań analitycznych i innych informacji dostępnych do celów ostatecznej certyfikacji przez osobę wykwalifikowaną. Należy wprowadzić procedurę opisującą środki, które należy wprowadzić w przypadku uzyskania wyników badań poza specyfikacją. Zdarzenia takie muszą zostać w pełni zbadane i należy wprowadzić odpowiednie działania naprawcze i zapobiegawcze, aby nie dopuścić do ponownego wystąpienia takich zdarzeń.

IX. SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DLA WYBRANYCH RODZAJÓW PRODUKTÓW

IX.1. Produkty uczulające

Do produktów uczulających zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymogi:

- a) materiały źródłowe należy opisać w sposób wystarczająco szczegółowy, aby zapewnić spójność ich dostaw, np. nazwa zwyczajowa i systematyczna, pochodzenie, charakter, limity zanieczyszczeń, metoda pobrania. Materiały uzyskane od zwierząt muszą pochodzić ze zdrowych źródeł. Należy wprowadzić odpowiednie kontrole bioasekuracji w odniesieniu do kolonii (np. roztoczy, zwierząt) wykorzystywanych do ekstrakcji alergenów. Produkty uczulające przechowywane są w określonych warunkach w celu zminimalizowania pogorszenia jakości;
- b) etapy procesu produkcji, w tym etapy obróbki wstępnej, ekstrakcji, filtracji, dializy, zagęszczenia lub liofilizacji, muszą zostać szczegółowo opisane i zwalidowane;
- c) należy opisać procesy modyfikacji mające na celu wytwarzanie ekstraktów zmodyfikowanych alergenów (np. alergoidów⁽¹⁾, koniugatów). Należy również zidentyfikować i kontrolować produkty pośrednie w procesie wytwarzania;
- d) mieszaniny ekstraktów alergenów przygotowuje się z poszczególnych ekstraktów z materiałów pochodzących z jednego źródła. Każdy wyciąg uznaje się za jedną substancję czynną.

W przypadku alergenów rekombinowanych zastosowanie mają również dodatkowe wymogi określone w sekcji IV.4.

IX.2. Produkty zawierające surowice odpornościowe pochodzenia zwierzęcego

Do produktów zawierających surowice odpornościowe pochodzenia zwierzęcego zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymogi:

- a) szczególną uwagę zwraca się na kontrolę antygenów pochodzenia biologicznego w celu zapewnienia ich jakości, spójności i braku zanieczyszczenia czynnikami przypadkowymi. Przygotowanie materiałów stosowanych do uodpornienia zwierząt źródłowych (np. antygeny, nośniki haptenu⁽²⁾, adiuwanty, stabilizatory) oraz warunki przechowywania takich materiałów bezpośrednio przed szczepieniami muszą być zgodne z udokumentowanymi procedurami;
- b) harmonogramy immunizacji, badania krwi i skrwawiania muszą być zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- c) warunki wytwarzania zapewniane w zakresie przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab lub F(ab')₂) oraz wszelkie dalsze modyfikacje muszą być zgodne ze zwalidowanymi parametrami. W przypadku gdy enzymy składają się z kilku elementów, należy upewnić się, że są one powtarzalne.

IX.3. Szczepionki

Do szczepionek zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymogi:

- a) w przypadku wykorzystywania jaj należy się upewnić, że stan zdrowia wszystkich stad źródłowych wykorzystywanych do produkcji jaj jest odpowiedni (niezależnie od tego, czy są to stada wolne od określonych patogenów czy stada zdrowe);
- b) należy zwalidować szczelność pojemników wykorzystywanych do przechowywania produktów pośrednich oraz czas przechowywania;
- c) kolejność dodawania substancji czynnych, adiuwantów i substancji pomocniczych podczas sporządzania produktu pośredniego lub produktu końcowego musi być zgodna ze specyfikacjami;

⁽¹⁾ Alergeny modyfikowane chemicznie w celu zmniejszenia reaktywności przeciwciał IgE.

⁽²⁾ Częsteczka o niskiej masie cząsteczkowej, która – o ile nie została połączona z cząsteczką będącą „nośnikiem” – sama w sobie nie ma właściwości antygenowych.

- d) w przypadku gdy do wytwarzania lub badania wykorzystuje się organizmy o wyższym poziomie bezpieczeństwa biologicznego (np. panzootyczne szczepy szczepionkowe), należy wprowadzić odpowiednie środki ograniczające rozprzestrzenianie się zgodnie z odpowiednimi wymogami krajowymi. Odpowiednie dokumenty zatwierdzające muszą być dostępne do wglądu.

IX.4. **Produkty rekombinowane**

Do produktów rekombinowanych zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymogi:

- a) warunki procesu podczas wzrostu komórek, ekspresji białek i oczyszczania utrzymuje się w zakresie zwalidowanych parametrów w celu zapewnienia spójności produkcji z określonym zakresem zanieczyszczeń. W zależności od rodzaju komórek wykorzystywanych w produkcji wymagane mogą być dodatkowe środki w celu zapewnienia bezpieczeństwa wirusologicznego. Jeżeli w procesie wytwarzania następuje wielokrotne pobieranie materiału, okres ciągłej hodowli musi mieścić się w określonych granicach;
- b) procesy oczyszczania w celu usunięcia niepożądanych białek komórek żywiciela, kwasów nukleinowych, węglowodanów, wirusów i innych zanieczyszczeń muszą mieścić się w określonych zatwierdzonych granicach.

IX.5. **Produkty zawierające przeciwciała monoklonalne**

Do produktów zawierających przeciwciała monoklonalne zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymogi:

- a) przeciwciała monoklonalne mogą być wytwarzane z hybrydomów lub metodą rekombinacji DNA. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i jakości produktu należy wprowadzić środki kontroli odpowiednie dla poszczególnych komórek źródłowych (w tym komórek wspomagających wzrost, jeżeli są stosowane) oraz materiałów stosowanych do ustalenia hybrydomy/linii komórkowej. Sprawdza się, czy mieszczą się one w zatwierdzonych limitach. Szczególnie ważne jest bezpieczeństwo wirusologiczne. Dane pochodzące z produktów wygenerowanych przy zastosowaniu tej samej technologii wytwarzania mogą być wystarczające do wykazania odpowiedniości;
- b) należy określić i monitorować parametry produkcji oraz produktu na koniec cyklu produkcyjnego (np. temperaturę, pH, gęstość, zawartość tlenu, żywotność komórek itp.) oraz na wypadek wcześniejszego zakończenia cyklu produkcyjnych;
- c) warunki wytwarzania zapewniane w zakresie przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab, F(ab')₂, scFv) oraz wszelkie dalsze modyfikacje (np. znakowanie izotopem promieniotwórczym, koniugacja, łączenie chemiczne) muszą być zgodne z zatwierdzonymi parametrami.

IX.6. **Weterynaryjne produkty lecznicze pochodzące od zwierząt zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem**

Do weterynaryjnych produktów leczniczych pochodzących od zwierząt zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymogi:

- a) zwierzęta wykorzystywane do produkcji muszą być wyraźnie i jednoznacznie zidentyfikowane, a na wypadek utraty podstawowego znacznika należy wprowadzić rozwiązania dotyczące kopii zapasowych;
- b) należy udokumentować genealogię od zwierząt założycieli do zwierząt produkcyjnych. Ponieważ linia zmodyfikowana genetycznie/z edytowanym genomem zostanie pozyskana od jednego zwierzęcia założyciela genetycznego, nie należy mieszać materiałów z różnych linii zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem;
- c) warunki pozyskiwania produktu muszą być zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Harmonogram pozyskiwania i warunki, w jakich zwierzęta mogą być usuwane z produkcji, przeprowadza się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami i limitami akceptacji;
- d) szczególną uwagę zwraca się na wykazanie jednorodności między kolejnymi seriami.

IX.7. Weterynaryjne produkty lecznicze pochodzące od roślin zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem

Do weterynaryjnych produktów leczniczych pochodzących od roślin zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem zastosowanie mają poniższe dodatkowe wymagania:

- a) wymagane mogą być dodatkowe szczególne środki mające zapobiec zanieczyszczeniu banków macierzystych i roboczych materiałów zmodyfikowanych genetycznie/z edytowanym genomem przez obce materiały roślinne i odpowiednie czynniki przypadkowe. Należy monitorować stabilność genu przez określoną liczbę pokoleń;
- b) rośliny muszą być wyraźnie i jednoznacznie zidentyfikowane, a obecność kluczowych właściwości roślin, w tym stan zdrowia, w całej uprawie jest sprawdzana w określonych odstępach czasu przez cały okres uprawy, aby zapewnić powtarzalność plonów między uprawami;
- c) w miarę możliwości określa się ustalenia dotyczące ochrony upraw w celu zminimalizowania narażenia na zanieczyszczenie czynnikami mikrobiologicznymi i zanieczyszczenie krzyżowe z roślinami niepowiązanymi. Wprowadza się środki zapobiegające zanieczyszczeniu produktu przez materiały takie jak pestycydy i nawozy. Ustanawia się program monitorowania i dokumentuje wszystkie wyniki. Każdy incydent bada się i określa jego wpływ na kontynuację uprawy w programie produkcji;
- d) określa się warunki, na jakich rośliny mogą być usuwane z produkcji. Ustala się limity akceptacji dla materiałów (np. białek żywicieli), które mogą zakłócać proces oczyszczania. Sprawdza się, czy wyniki mieszczą się w zatwierdzonych limitach;
- e) należy dokumentować warunki środowiskowe (temperatura, deszcz), które mogą mieć wpływ na właściwości jakościowe i plon rekombinowanego białka od momentu zasadzenia przez uprawę aż do zbiorów i tymczasowego przechowywania zebranych materiałów. Przy opracowywaniu dokumentacji takich warunków uwzględnia się zasady określone w dokumentach takich jak „Wytyczne w sprawie dobrej praktyki upraw i zbiorów materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego”⁽¹³⁾;
- f) szczególną uwagę zwraca się na wykazanie jednorodności między kolejnymi seriami.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ZAŁĄCZNIK III

WYMOGI SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE NIEKTÓRYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW
LECZNICZYCH

W niniejszym załączniku określono dodatkowe wymogi i szczególne dostosowania do wymogów określonych w niniejszym rozporządzeniu, które mają zastosowanie do niektórych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych.

O ile nie określono inaczej, wymogi zawarte w niniejszym załączniku stosuje się jako uzupełnienie do wymogów przewidzianych w niniejszym rozporządzeniu. W przypadku rozbieżności pierwszeństwo mają wymogi szczególne określone w niniejszym załączniku.

I. ROŚLINNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

- I.1. Biorąc pod uwagę zmienność materiałów roślinnych, szczególnie ważna jest kontrola materiałów roślinnych (substancji roślinnych i przetworów roślinnych) stosowanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.
- I.2. Materiały roślinne stosowane do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych muszą być odpowiedniej jakości. Wybór nasion, warunki uprawy i zbioru to istotne czynniki wpływające na jakość substancji roślinnej, które mogą mieć wpływ na spójność produktu gotowego.
- I.3. W tabeli 1 zilustrowano stosowanie dobrych praktyk w związku z wytwarzaniem weterynaryjnych produktów leczniczych.

Tabela 1

Działanie	Dobra praktyka upraw i zbiorów	Dobra praktyka wytwarzania substancji czynnych stosowanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych lub dobra praktyka wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, stosownie do przypadku	Dobra praktyka wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych
Uprawa, zbiór i pozyskiwanie roślin, alg, grzybów i porostów oraz zbiór wydzielin	Dotyczy		
Cięcie i suszenie roślin, alg, grzybów, porostów i wydzielin ⁽¹⁾	Dotyczy	Dotyczy	
Tłoczenie z roślin i destylacja ⁽²⁾		Dotyczy	
Rozdrabnianie, przetwarzanie wydzielin, ekstrakcja z roślin, frakcjonowanie, oczyszczanie, zateżanie lub fermentacja substancji roślinnych		Dotyczy	

Działanie	Dobra praktyka upraw i zbiorów	Dobra praktyka wytwarzania substancji czynnych stosowanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych lub dobra praktyka wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, stosownie do przypadku	Dobra praktyka wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych
Dalsze przetwarzanie do uzyskania postaci farmaceutycznej włącznie z pakowaniem gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego			Dotyczy

- (¹) Producenci przeprowadzają te działania zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. W odniesieniu do początkowych etapów realizowanych w terenie, zgodnie z uzasadnieniem zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, zastosowanie mają normy dobrej praktyki upraw i zbiorów materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego (GACP). Dobra praktyka wytwarzania ma zastosowanie do dalszych etapów cięcia i suszenia.
- (²) W odniesieniu do tłoczenia z roślin oraz destylacji, jeżeli konieczne jest, aby czynności te stanowiły integralną część pozyskiwania w celu utrzymania jakości produktu w ramach zatwierdzonych specyfikacji, dopuszcza się ich wykonywanie w terenie, pod warunkiem że uprawa prowadzona jest zgodnie z dobrą praktyką upraw i zbiorów. Podejście to może zostać przyjęte jedynie w wyjątkowych przypadkach i pod warunkiem, że zostało ono uzgodnione w odpowiednim pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W przypadku czynności wykonywanych w terenie zapewnia się odpowiednią dokumentację, kontrolę i walidację zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania.

I.4. Materiały roślinne stosowane do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych muszą spełniać następujące wymogi:

- a) specyfikacje ustanawia się zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu i obejmują one:
- dwumianową nazwę systematyczną rośliny (rodzaj, gatunek, podgatunek/odmiana) oraz autora (np. Linneusz), jeżeli ma to zastosowanie – również inne istotne informacje, takie jak nazwa odmiany uprawnej i chemotyp,
 - szczegółowe informacje dotyczące pochodzenia rośliny (państwo lub region pochodzenia oraz, w stosownych przypadkach, uprawa, czas zbiorów, procedury zbierania, ewentualne zastosowane pestycydy, ewentualne skażenie promieniotwórcze itp.),
 - informacje o stosowanych częściach rośliny,
 - w przypadku stosowania suszonych roślin określa się system suszenia,
 - opis substancji roślinnej oraz jej cech makro- i mikroskopowych,
 - odpowiednie badania identyfikacji, w tym, w stosownych przypadkach, badania identyfikacji składników o znanym działaniu terapeutycznym lub markerów. W przypadku gdy substancja roślinna jest narażona na zafałszowanie lub zastąpienie, wymagane są specjalne badanie odróżniające. Do celów identyfikacji dostępny musi być egzemplarz wzorcowy rośliny,
 - zawartość wody w substancjach roślinnych, którą należy określić zgodnie z Farmakopeą Europejską,
 - oznaczenie składników o znanym działaniu terapeutycznym lub, w stosownych przypadkach, markerów,
 - metody określania możliwego zanieczyszczenia pestycydami oraz przyjęte limity, zgodnie z metodami Farmakopei Europejskiej lub, w przypadku ich braku, z odpowiednią zwalidowaną metodą, chyba że jest uzasadnione inne postępowanie,
 - badania określające zanieczyszczenie grzybami lub zanieczyszczenie mikrobiologiczne, włączając aflatoksyny, inne mikotoksyny, agrofagi oraz przyjęte limity, w stosownych przypadkach,

- badania na obecność metali toksycznych oraz możliwych zanieczyszczeń i zafałszowań, w stosownych przypadkach,
- badania na obecność materiałów obcych, w stosownych przypadkach,
- wszelkie inne dodatkowe badania zgodnie z monografią ogólną Farmakopei Europejskiej dotyczącą substancji roślinnych lub szczegółową monografią dla substancji roślinnej tam, gdzie ma to zastosowanie.

Należy udokumentować każde działanie zastosowane w celu zredukowania zanieczyszczenia grzybami/zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub innego porażenia.

Specyfikacje obejmują, w stosownych przypadkach, informacje szczegółowe dotyczące procesu, badań i limitów dla pozostałości;

- b) dostawcy materiałów roślinnych muszą przestrzegać dobrej praktyki upraw i zbiorów. Dostawcy są poddawani audytowi przez producenta roślinnego weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości. Takie audyty mogą być zlecane na zewnątrz.
- I.5. W odniesieniu do obszarów przechowywania materiałów roślinnych stosowanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych wprowadza się następujące środki ostrożności:
- a) wdraża się skuteczne środki zapobiegające rozprzestrzenianiu się owadów, innych zwierząt lub mikroorganizmów wprowadzonych wraz z substancją roślinną, a także zapobiegające fermentacji, rozwojowi pleśni i zanieczyszczeniu krzyżowemu. Do kwarantanny przychodzących substancji roślinnych i zatwierdzonych substancji roślinnych wykorzystuje się odrębne obszary zamknięte;
 - b) obszary przechowywania muszą być odpowiednio wentylowane, a pojemniki umieszczone w sposób umożliwiający swobodny przepływ powietrza;
 - c) w razie potrzeby określa się i monitoruje szczególne warunki dotyczące wilgotności, temperatury lub ochrony przed światłem.
- I.6. Tożsamość i jakość materiałów roślinnych oraz roślinnych produktów leczniczych określa się zgodnie z odpowiednimi, aktualnie obowiązującymi europejskimi wytycznymi dotyczącymi jakości i specyfikacji roślinnych produktów leczniczych i tradycyjnych roślinnych produktów leczniczych lub, w stosownych przypadkach, zgodnie z wymogami odpowiednich monografii Farmakopei Europejskiej.
- I.7. W instrukcjach przetwarzania opisuje się poszczególne czynności, które należy przeprowadzić w odniesieniu do substancji roślinnej, takie jak czyszczenie, suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie, w tym czas i temperaturę suszenia, oraz metody stosowane do kontroli wielkości kawałków lub cząstek stałych. Opracowuje się pisemne instrukcje i prowadzi zapisy w celu zapewnienia, aby każdy pojemnik z substancją roślinną był dokładnie sprawdzany w celu wykrycia zafałszowania/zastąpienia lub obecności ciał obcych, takich jak kawałki metalu lub szkła, części ciał zwierząt lub ich odchody, kamienie, piasek, oznaki gnicia lub rozkładu.
- Instrukcje przetwarzania opisują również prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania materiałów obcych oraz właściwe procedury czyszczenia/wyboru materiału roślinnego przed przechowywaniem zatwierdzonej substancji roślinnej lub przed rozpoczęciem wytwarzania.
- W przypadku wytwarzania przetworu roślinnego instrukcje zawierają szczegółowe informacje na temat rozpuszczalnika, czasu i temperatury ekstrakcji, a także szczegółowe informacje dotyczące wszelkich etapów zateżania i zastosowanych metod.
- I.8. Jeżeli podczas przetwarzania (w tym pobierania próbek) powstaje pył, rozważa się wykorzystanie ekstrakcji pyłu, specjalnych pomieszczeń lub innych środków, aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu i ułatwić czyszczenie.
- I.9. Sprzęt i materiały filtrujące stosowane w procesie wytwarzania muszą być kompatybilne z rozpuszczalnikiem ekstrakcyjnym, aby zapobiec jakimkolwiek uwolnieniom lub niepożądanym absorpcjom substancji, które mogłyby mieć wpływ na produkt.

- I.10. Ze względu na fakt, że roślinne substancje lecznicze są z natury niejednorodne, wdraża się następujące środki dotyczące pobierania próbek:
- każda seria jest identyfikowana na podstawie odrębnej dokumentacji;
 - konieczna jest próbka referencyjna materiału roślinnego, szczególnie w przypadkach, gdy substancja roślinna nie jest opisana w Farmakopei Europejskiej lub w innej farmakopei państwa członkowskiego. W przypadku stosowania proszków wymagane są próbki niezmielonego materiału roślinnego.
- I.11. Personel odpowiedzialny za kontrolę jakości posiada szczególną wiedzę fachową i doświadczenie w zakresie substancji roślinnych, przetworów roślinnych lub roślinnych produktów leczniczych, aby móc przeprowadzać badania identyfikacji i rozpoznawać zafałszowania, obecność grzybów, porażenia, brak jednorodności w dostawie surowca itp.

II. WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE PRZEZNACZONE DO WŁĄCZENIA DO PASZ LECZNICZYCH

- II.1. Z uwagi na fakt, że wytwarzanie premiksów leczniczych wymaga stosowania dużych ilości składników pochodzenia roślinnego, które mogą przyciągać owady i gryzonie, szczególnie ważne jest zapewnienie, aby pomieszczenia były projektowane, wyposażane i eksploatowane w sposób minimalizujący ryzyko ich wtargnięcia na teren zakładu. Wprowadza się usprawnione systemy zwalczania agrofagów w celu monitorowania i minimalizowania ich wnikania oraz w stosownych przypadkach podejmowania działań.
- II.2. Ze względu na dużą ilość pyłu powstającego podczas wytwarzania materiału luzem do premiksów szczególną uwagę należy zwrócić na potrzebę uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego i ułatwienia czyszczenia, na przykład poprzez instalację szczelnych systemów transportowych i, w miarę możliwości, ekstrakcję pyłu. Instalacja takich systemów nie eliminuje jednak konieczności regularnego czyszczenia obszarów produkcyjnych.
- II.3. Etapy procesu, które mogą mieć znaczący niekorzystny wpływ na stabilność substancji czynnej (np. stosowanie pary w trakcie peletkowania), przeprowadza się w sposób gwarantujący powtarzalność wyników dla każdej serii.
- II.4. W miarę możliwości wytwarzanie premiksów odbywa się w obszarach specjalnie do tego przeznaczonych, które, o ile to możliwe, nie stanowią części głównego zakładu produkcyjnego. Alternatywnie takie specjalne obszary muszą być otoczone strefą buforową w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia innych obszarów produkcyjnych.

III. WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE PRZECIWKO PASOŻYTOM ZEWNĘTRZNYM

Weterynaryjne produkty lecznicze przeciwko pasożytom zewnętrznym przeznaczone do zewnętrznego stosowania u zwierząt mogą być produkowane i napełniane metodą kampanijną w specjalnych obszarach przeznaczonych do produkcji pestycydów. W takich obszarach nie wolno jednak wytwarzać innych kategorii weterynaryjnych produktów leczniczych.

IV. PŁYNY, KREMY I MAŚCI

Z uwagi na fakt, że płyny, kremy i maści mogą być podczas wytwarzania szczególnie podatne na zanieczyszczenia mikrobiologiczne oraz inne zanieczyszczenia, rozważa się następujące środki:

- zaleca się stosowanie systemów zamkniętych przetwarzania i transportu. W przypadkach, w których produkty lub otwarte czyste pojemniki są narażone na działanie środowiska, zapewnia się skuteczną wentylację przefiltrowanym powietrzem;
- zbiorniki, pojemniki, rurociągi i pompy muszą być zaprojektowane i zainstalowane w sposób ułatwiający czyszczenie. W szczególności sprzęt musi mieć jak najmniej tzw. martwych odnóg lub miejsc, w których mogą się gromadzić pozostałości sprzyjające namnażaniu się mikroorganizmów;
- w miarę możliwości należy unikać stosowania szklanych urządzeń. Do części kontaktujących się z produktem często wybiera się wysokiej jakości stal nierdzewną;

- d) określa się i monitoruje chemiczną i mikrobiologiczną jakość wody wykorzystywanej w produkcji. Należy dbać o konserwację systemów wodnych, aby uniknąć ryzyka namnażania się mikroorganizmów. Po każdej sanityzacji chemicznej systemów wodnych stosuje się zwalidowaną procedurę płukania w celu zapewnienia skutecznego usunięcia środka służącego do sanityzacji;
- e) materiały, które mogą uwalniać włókna lub inne zanieczyszczenia, takie jak karton lub drewniane palety, nie mogą być wprowadzane do obszarów, w których produkty lub czyste pojemniki są narażone na działanie środowiska;
- f) podczas napełniania należy zachować jednorodność mieszanin lub zawiesin. Na początku procesu napełniania, po zakorkowaniu oraz na końcu procesu zachowuje się szczególną ostrożność, aby zapewnić utrzymanie jednorodności;
- g) jeżeli produkt gotowy nie jest natychmiast pakowany, należy określić maksymalny okres oraz warunki jego przechowywania oraz przestrzegać tych wymogów.

V. GAZY MEDYCZNE

V.1. Zakres

W niniejszej sekcji przewidziano dodatkowe wymogi, które mają zastosowanie do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających gazy medyczne. Do celów niniejszej sekcji termin „gaz” obejmuje każdą substancję, która jest całkowicie gazowa przy ciśnieniu 1,013 bara i temperaturze + 20 °C lub której prężność pary przekracza 3 bary w temperaturze + 50 °C.

W wyjątkowym przypadku wytwarzania ciągłego, gdy nie jest możliwe pośrednie przechowywanie gazu między wytwarzaniem substancji czynnej a wytwarzaniem produktu leczniczego, cały proces (od materiałów wyjściowych substancji czynnej do gotowego produktu leczniczego) wchodzi w zakres niniejszego rozporządzenia.

V.2. Personel

Personel musi być specjalnie przeszkolony w zakresie szczególnych zagrożeń związanych z tymi produktami; programy szkoleniowe obejmują kierowców cystern oraz personel podwykonawców, który może mieć wpływ na jakość gazów medycznych (np. personel odpowiedzialny za konserwację butli gazowych⁽¹⁾ lub zaworów).

V.3. Pomieszczenia

V.3.1. Butle gazowe i przenośne zbiorniki kriogeniczne⁽²⁾ są sprawdzane, przygotowywane, napełniane i przechowywane w obszarach oddzielonych od obszarów przeznaczonych dla gazów niemedycznych; nie może również dochodzić do wymiany butli gazowych/przenośnych zbiorników kriogenicznych pomiędzy tymi obszarami. Dopuszcza się jednak sprawdzanie, przygotowywanie, napełnianie i przechowywanie innych gazów na tych samych obszarach, pod warunkiem że takie działania są wykonywane zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania.

V.3.2. Pomieszczenia muszą być zaprojektowane w sposób umożliwiający wyznaczenie oddzielnych, oznakowanych obszarów dla różnych gazów oraz zapewnienie wyraźnej identyfikacji i segregacji butli gazowych/przenośnych zbiorników kriogenicznych na różnych etapach przetwarzania (np. „przed sprawdzeniem”, „gotowe do napełnienia”, „podczas kwarantanny”, „certyfikowane”, „odrzucone”, „kompletacja dostawy”). Metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od charakteru, zakresu i stopnia złożoności całej operacji. Można stosować pola odkładcze oznaczone na podłodze, przepięrzenia, barierki, znaki, oznakowania lub inne odpowiednie środki.

V.3.3. Butle gazowe/domowe zbiorniki kriogeniczne⁽³⁾ (niezależnie od tego, czy są puste po sortowaniu lub konserwacji czy też napełnione) są przechowywane pod zadaszeniem i chronione przed niekorzystnymi warunkami atmosferycznymi. Napełnione butle gazowe/przenośne zbiorniki kriogeniczne muszą być przechowywane w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone w stanie czystym, zgodnym ze środowiskiem, w którym będą stosowane.

⁽¹⁾ Do celów niniejszej sekcji „butla gazowa” oznacza pojemnik, zwykle cylindryczny, przeznaczony do magazynowania gazu sprężonego, skroplonego lub rozpuszczonego, wyposażony w urządzenie umożliwiające regulację spontanicznego wypływu gazu przy ciśnieniu atmosferycznym i w temperaturze pokojowej.

⁽²⁾ Do celów niniejszej sekcji „przenośny zbiornik kriogeniczny” oznacza przenośny izolowany termicznie pojemnik przeznaczony do utrzymywania zawartości w stanie ciekłym. Termin ten nie obejmuje cystern.

⁽³⁾ Do celów niniejszej sekcji „domowy zbiornik kriogeniczny” oznacza przenośny zbiornik kriogeniczny przeznaczony do przechowywania ciekłego tlenu i dozowania tlenu gazowego w domu pacjenta.

V.3.4. Należy przestrzegać szczególnych warunków przechowywania wymaganych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (np. w przypadku mieszanin gazów, w których następuje rozdzielanie faz podczas zamrażania).

V.4. Sprzęt

V.4.1. Sprzęt musi być zaprojektowany w taki sposób, aby zapewnić napełnianie właściwym gazem odpowiedniego pojemnika (*). Zazwyczaj nie powinny występować wzajemne połączenia między rurociągami do przesyłania różnych gazów. Jeżeli wzajemne połączenia są niezbędne (np. napełnianie sprzętu mieszaniną gazów), przeprowadza się kwalifikację, która gwarantuje, że nie wystąpi ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy poszczególnymi gazami. Ponadto panele rozdzielcze (†) muszą być wyposażone w specjalne złączki. Należy starannie kontrolować stosowanie złączek spełniających różne normy w tym samym miejscu napełniania, a także stosowanie adapterów, które mogą być potrzebne do ominięcia określonych systemów połączeń służących do napełniania.

V.4.2. Zbiorniki (‡) i cysterny (§) są przeznaczone do gazów jednoskładnikowych o określonej jakości. Gazy medyczne mogą być jednak przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach/pojemnikach do pośredniego przechowywania lub cysternach co takie same gazy niemedyczne, pod warunkiem że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama jak jakość gazów medycznych, oraz że utrzymywane są standardy dobrej praktyki wytwarzania, a podejście to jest uzasadnione zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości.

V.4.3. Wspólny układ dostarczania gazu do paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych i niemedycznych jest akceptowalny jedynie w przypadku zwalidowanej metody zapobiegania przepływowi zwrotnemu z linii dostarczających gaz inny niż medyczny do linii gazu medycznego.

V.4.4. Panele rozdzielcze do napełniania są przeznaczone dla jednoskładnikowego gazu medycznego lub danej mieszaniny gazów medycznych. W wyjątkowych przypadkach napełnianie gazami wykorzystywanymi do celów niemedycznych za pomocą paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych może być dopuszczalne, jeżeli jest uzasadnione i wykonywane pod kontrolą. W takich przypadkach jakość gazu używanego do celów niemedycznych musi być co najmniej taka sama jak jakość gazu medycznego i zachowane muszą być normy dobrej praktyki wytwarzania. Ponadto w takich przypadkach napełnianie odbywa się przy zastosowaniu metody kampanijnej.

V.4.5. Czynności związane z naprawą i konserwacją (w tym czyszczenie i przepłukiwanie (§§)) sprzętu nie mogą negatywnie wpływać na jakość gazów medycznych. W szczególności procedury muszą zawierać opis środków, jakie należy wprowadzić po zakończeniu czynności związanych z naprawą i konserwacją, naruszających integralność układu. Należy w szczególności wykazać, że sprzęt jest wolny od wszelkich zanieczyszczeń, które mogłyby negatywnie wpłynąć na jakość produktu gotowego, zanim zostanie on zwolniony do użytku. Zapisy tych czynności są przechowywane.

V.4.6. Procedura obejmuje opis środków, które należy wprowadzić, w przypadku gdy cysterna zostaje ponownie przeznaczona do transportu gazu medycznego (po przetransportowaniu gazu niemedycznego w warunkach wymienionych w sekcji V.4.2 lub po operacji konserwacji), i które obejmują odpowiednie badania analityczne.

V.5. Dokumentacja

V.5.1. Dane zawarte w zapisach produkcji każdej serii gazów medycznych muszą zapewniać możliwość prześledzenia istotnych kwestii dotyczących odpowiednich operacji napełniania każdego pojemnika. W stosownych przypadkach rejestruje się następujące dane:

- nazwę produktu,
- numer serii,

(*) Do celów niniejszej sekcji „pojemnik” oznacza zbiornik kriogeniczny (zbiornik, cysternę lub inny rodzaj przenośnego zbiornika kriogenicznego), butlę gazową, wiązkę butli gazowej lub inne opakowanie mające bezpośredni kontakt z gazem.

(†) Do celów niniejszej sekcji „panel rozdzielczy” oznacza sprzęt lub aparaturę zaprojektowane w celu umożliwienia jednoczesnego opróżniania lub napełniania jednego lub większej liczby pojemników na gaz.

(‡) Do celów niniejszej sekcji „zbiornik” oznacza statyczny termicznie izolowany pojemnik przeznaczony do przechowywania gazu skroplonego lub kriogenicznego. Zbiornik można również nazwać „stacjonarnym zbiornikiem kriogenicznym”.

(§) Do celów niniejszej sekcji „cysterna” oznacza izolowany termicznie pojemnik zamocowany na pojeździe do transportu gazu skroplonego lub kriogenicznego.

(§§) Do celów niniejszej sekcji „przepłukiwanie” oznacza usuwanie pozostałości gazu z pojemnika/układu poprzez napełnienie danym gazem, a następnie ponowne rozgazowanie gazu wykorzystywanego do przepłukiwania do 1,013 bara.

- datę i godzinę operacji napełniania,
- dane identyfikacyjne osoby lub osób wykonujących każdy istotny etap (np. czyszczenie linii, odbiór, przygotowanie przed napełnianiem, napełnianie itp.),
- odniesienia do serii gazów używanych do operacji napełniania, w tym ich status,
- używany sprzęt (np. panel rozdzielczy do napełniania),
- liczbę butli gazowych/przenośnych zbiorników kriogenicznych przed napełnianiem, w tym indywidualne dane identyfikacyjne i pojemność wodną,
- operacje wykonane przed napełnianiem,
- kluczowe parametry niezbędne do zapewnienia prawidłowego napełniania w warunkach standardowych,
- wyniki odpowiednich kontroli w celu sprawdzenia, czy butle gazowe/przenośne zbiorniki kriogeniczne zostały napełnione,
- próbkę oznakowania serii,
- specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym odniesienie do statusu kalibracji sprzętu badawczego),
- liczbę odrzuconych butli gazowych/przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnymi danymi identyfikacyjnymi oraz powodami odrzucenia,
- szczegółowe informacje na temat wszelkich problemów lub zdarzeń nadzwyczajnych oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyłeń od instrukcji napełniania,
- certyfikację wydaną przez osobę wykwalifikowaną, wraz z datą i podpisem.

V.5.2. Każdej serii gazu przeznaczonej do dostarczania do zbiorników w placówkach opieki zdrowotnej towarzyszą zapisy. Zapisy te obejmują, w stosownych przypadkach, następujące elementy:

- nazwę produktu,
- numer serii,
- numer identyfikacyjny zbiornika,
- datę i godzinę operacji napełniania,
- dane identyfikacyjne osoby lub osób prowadzących napełnianie zbiornika (cysterny),
- odniesienie do dostarczającej(-go) gaz cysterny (zbiornika), odniesienie do źródła gazu, w stosownych przypadkach,
- odpowiednie informacje szczegółowe dotyczące operacji napełniania,
- specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym odniesienie do statusu kalibracji sprzętu badawczego),
- szczegółowe informacje na temat wszelkich problemów lub zdarzeń nadzwyczajnych oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyłeń od instrukcji napełniania,
- certyfikację wydaną przez osobę wykwalifikowaną, wraz z datą i podpisem.

V.6. Produkcja

V.6.1. Przeladunek i dostawy kriogenicznego i skroplonego gazu ⁽⁹⁾ odbywają się zgodnie z następującymi wymogami:

- a) przeladunek gazów kriogenicznych lub skroplonych ze zbiornika pierwotnego, w tym kontrole przed przeladunkiem, odbywa się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami opracowanymi w celu uniknięcia możliwości zanieczyszczenia. Linie przeladunkowe są wyposażone w zawór zwrotny ⁽¹⁰⁾ lub inne odpowiednie rozwiązania alternatywne. Przed użyciem połączenia elastyczne, przewody łączące i złączki przepłukuje się odpowiednim gazem;
- b) węże przeladunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern są wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane adaptery umożliwiające podłączenie zbiorników i cystern, nieprzeznaczone do tych samych gazów, są odpowiednio kontrolowane;
- c) dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników zawierających gaz o tej samej jakości, pod warunkiem że zostanie zbadana próbka w celu zagwarantowania, że jakość dostarczonego gazu jest akceptowalna. Próbka ta może być pobrana z gazu, który ma być dostarczony, lub ze zbiornika po otrzymaniu dostawy;
- d) napełnianie zbiorników przechowywanych przez klientów w siedzibie klienta odbywa się zgodnie z sekcją V.7.3.

V.6.2. Napełnianie i oznakowanie butli gazowych i przenośnych zbiorników kriogenicznych odbywa się zgodnie z następującymi wymogami:

- a) przed napełnianiem butli gazowych i przenośnych zbiorników kriogenicznych serie gazów są określane, kontrolowane zgodnie ze specyfikacjami i zatwierdzane do napełnienia;
- b) w przypadku ciągłych procesów wdraża się odpowiednie kontrole wewnętrzne, aby zapewnić zgodność gazu ze specyfikacjami;
- c) butle gazowe, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory muszą być zgodne z odpowiednimi specyfikacjami technicznymi i odpowiednimi wymogami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Są one przeznaczone dla jednoskładnikowego gazu medycznego lub danej mieszaniny gazów medycznych. Butle gazowe są oznaczone kolorami zgodnie z odpowiednimi normami. Najlepiej, aby były one wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego ⁽¹¹⁾ z mechanizmem zwrotnym w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przed zanieczyszczeniem;
- d) butle gazowe, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory są sprawdzane przed pierwszym użyciem w procesie produkcji i odpowiednio konserwowane. W przypadku stosowania wyrobów medycznych z oznakowaniem CE konserwacja musi być zgodna z instrukcjami producenta;
- e) kontrole i czynności konserwacyjne nie mogą wpływać na jakość i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Woda używana do testów ciśnienia hydrostatycznego przeprowadzanych na butlach gazowych musi mieć co najmniej jakość wody pitnej;
- f) w ramach kontroli i czynności konserwacyjnych wnętrza butli gazowych podlega kontroli wzrokowej przed zamontowaniem zaworu, aby upewnić się, że nie jest zanieczyszczona wodą lub że nie występują inne zanieczyszczenia. W szczególności jest to wymagane w przypadku, gdy są one nowe i po raz pierwszy wprowadzane do procesu napełniania gazem medycznym, po każdym obowiązkowym teście ciśnienia hydrostatycznego lub badaniu równoważnym, w przypadku gdy zawór jest usuwany, lub za każdym razem, gdy zawór jest wymieniany;

⁽⁹⁾ Do celów niniejszej sekcji „gaz skroplony” oznacza gaz, który po zapakowaniu do transportu jest częściowo płynny (lub stały) w temperaturze powyżej – 50 °C.

⁽¹⁰⁾ Do celów niniejszej sekcji „zawór zwrotny” oznacza zawór umożliwiający przepływ tylko w jednym kierunku.

⁽¹¹⁾ Do celów niniejszej sekcji „zawór ciśnienia resztkowego” oznacza zawór butli gazowej, który utrzymuje nadciśnienie powyżej ciśnienia atmosferycznego w butli gazowej po jej użyciu, aby zapobiec wewnętrznemu zanieczyszczeniu butli gazowej.

- g) po zamontowaniu zawór musi znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli gazowych. Jeżeli istnieją jakiegokolwiek wątpliwości co do stanu wnętrza butli gazowej, zawór usuwa się i dokonuje się kontroli wnętrza butli gazowej w celu upewnienia się, że nie doszło do zanieczyszczenia;
- h) za konserwację i naprawę butli gazowych, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów odpowiada producent produktu leczniczego. W przypadku podwykonawstwa czynności te są realizowane wyłącznie przez zatwierdzonych podwykonawców i zawierane są umowy obejmujące specyfikacje techniczne. Podwykonawcy podlegają audytowi w celu zapewnienia utrzymania odpowiednich norm;
- i) wprowadza się system zapewniający identyfikowalność butli gazowych, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów;
- j) kontrole, które należy przeprowadzić przed napełnieniem, obejmują:
- w przypadku butli gazowych – kontrolę przeprowadzaną zgodnie z określoną procedurą w celu zapewnienia nadciśnienia resztkowego w każdej butli gazowej.
- Jeżeli butla gazowa jest wyposażona w zawór ciśnienia resztkowego i nie ma sygnału wskazującego na występowanie nadciśnienia resztkowego, sprawdza się prawidłowe funkcjonowanie zaworu. Jeżeli okaże się, że zawór nie funkcjonuje prawidłowo, butlę gazową poddaje się konserwacji.
- Jeżeli butla gazowa nie jest wyposażona w zawór ciśnienia resztkowego i nie występuje nadciśnienie resztkowe, butlę gazową odstawia się na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych działań, aby upewnić się, że nie jest ona zanieczyszczona wodą lub że nie występują inne zanieczyszczenia; można rozważyć dodatkowe działania, takie jak kontrola wzrokowa wnętrza butli, po której następuje czyszczenie przy użyciu zwalidowanej metody,
- sprawdzenie, czy wszystkie poprzednie oznakowania serii zostały usunięte,
 - sprawdzenie, czy uszkodzone oznakowania produktów zostały usunięte i zastąpione,
 - kontrolę wzrokową zewnętrznej części każdej butli gazowej, przenośnego zbiornika kriogenicznego i zaworu pod kątem wgniecia, śladów spawania, zgorzeliny, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczenia olejem lub smarem; w razie potrzeby przeprowadza się czyszczenie,
 - sprawdzenie wylotu zaworu każdej butli gazowej lub każdego przenośnego zbiornika kriogenicznego w celu ustalenia, czy jest to właściwy rodzaj dla danego gazu,
 - sprawdzenie daty następnego badania na zaworze (w przypadku zaworów, które muszą być okresowo badane),
 - sprawdzenie butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych w celu upewnienia się, że wszelkie badania wymagane na mocy przepisów krajowych lub międzynarodowych (np. testy ciśnienia hydrostatycznego lub równoważne badanie w przypadku butli gazowych) zostały przeprowadzone i są nadal ważne,
 - sprawdzenie, czy każda butla gazowa jest oznaczona kolorem określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (kodowanie barwne odpowiednich norm krajowych/międzynarodowych);
- k) butle gazowe, które zostały zwrócone do ponownego napełnienia, przygotowuje się z zachowaniem ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia, zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Procedury te, obejmujące operacje próżniowania⁽¹²⁾ lub przepłukiwania, podlegają walidacji⁽¹³⁾;
- l) przenośne zbiorniki kriogeniczne, które zostały zwrócone do ponownego napełnienia, przygotowuje się z zachowaniem ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia, zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W szczególności przenośne zbiorniki bez ciśnienia resztkowego przygotowuje się przy użyciu zwalidowanej metody;

⁽¹²⁾ Do celów niniejszej sekcji „próżniowanie” oznacza usunięcie gazu resztkowego z pojemnika/systemu do ciśnienia poniżej 1,013 bara przy użyciu systemu próżniowego.

⁽¹³⁾ W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie może przekraczać 500 ppm v/v przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów w temperaturze 15 °C (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania).

- m) przeprowadza się odpowiednie kontrole w celu upewnienia się, że wszystkie butle gazowe/przenośne zbiorniki kriogeniczne zostały prawidłowo napełnione;
- n) przed założeniem plomby umożliwiającej łatwe stwierdzenie naruszenia każdą napełnioną butlą gazową sprawdza się pod kątem szczelności przy użyciu odpowiedniej metody. Metoda badawcza nie może wprowadzać żadnych zanieczyszczeń do wylotu zaworu i, w stosownych przypadkach, musi być przeprowadzona po pobraniu próbki do badań jakości;
- o) po napełnieniu zawory butli gazowych muszą zostać wyposażone w zabezpieczenia w celu ochrony wylotów przed zanieczyszczeniem. Butle gazowe i przenośne zbiorniki kriogeniczne muszą być wyposażone w plomby umożliwiającej łatwe stwierdzenie naruszenia;
- p) wszystkie butle gazowe lub przenośne zbiorniki kriogeniczne muszą być oznakowane. Numer serii i data ważności mogą być umieszczone na oddzielnym oznakowaniu;
- q) w przypadku gazów medycznych wytwarzanych przez zmieszanie co najmniej dwóch różnych gazów (metodą in-line przed napełnieniem lub bezpośrednio w butlach gazowych) proces mieszania jest walidowany w celu zagwarantowania, że gazy są odpowiednio mieszane w każdej butli gazowej i że mieszanina jest jednorodna.

V.7. Kontrola jakości

V.7.1. W przypadku butli gazowych plan pobierania próbek i analiza, którą należy przeprowadzić, muszą spełniać następujące wymogi, chyba że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu stanowi inaczej:

- a) w przypadku gdy butle gazowe są napełniane jednoskładnikowym gazem medycznym poprzez panel rozdzielczy umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli gazowych, po każdej wymianie butli gazowej w panelu rozdzielczym co najmniej w jednej butli gazowej z każdego cyklu napełniania przeprowadzonego za pośrednictwem panelu rozdzielczego bada się tożsamość i czystość gazu;
- b) w przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem medycznym pojedynczych butli gazowych bada się tożsamość i czystość gazu w co najmniej jednej butli gazowej z każdego nieprzerwanego cyklu napełniania. Przykładem nieprzerwanego cyklu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, wykonywana przez tych samych pracowników, na tym samym sprzęcie i z użyciem do napełnienia gazu z tej samej serii;
- c) w przypadku gazu medycznego produkowanego przez zmieszanie co najmniej dwóch gazów w butli gazowej poprzez ten sam panel rozdzielczy gaz z każdej butli gazowej jest badany pod kątem czystości i tożsamości każdego składnika gazu. W przypadku substancji pomocniczych, jeżeli istnieją, badanie tożsamości można przeprowadzić na jednej butli gazowej na cykl napełniania poprzez panel rozdzielczy (lub na nieprzerwany cykl napełniania w przypadku butli gazowych napełnianych pojedynczo). Dopuszczalne jest badanie mniejszej liczby butli gazowych w przypadku zwalidowanego systemu napełniania automatycznego;
- d) wstępnie zmieszane gazy muszą być zgodne z tymi samymi zasadami co gazy jednoskładnikowe, gdy przeprowadza się badania ciągłe metodą in-line mieszaniny, którą ma być napełniona butla. Wstępnie zmieszane gazy muszą być zgodne z tą samą zasadą co gazy medyczne produkowane przez mieszanie gazów w butlach gazowych, w przypadku gdy nie przeprowadza się badań ciągłych metodą in-line mieszaniny, którą ma być napełniona butla.

O ile nie uzasadniono inaczej, przeprowadza się badania zawartości wody.

V.7.2. Końcowe badanie przenośnych zbiorników kriogenicznych obejmuje oznaczenie składu i badanie tożsamości każdego zbiornika, chyba że w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu określono inaczej. Badanie serii jest dopuszczalne tylko wtedy, gdy wykazano, że zachowano krytyczne właściwości gazu pozostałego w każdym zbiorniku przed ponownym napełnieniem.

V.7.3. Ze zbiorników kriogenicznych, które znajdują się u klientów (zbiorniki w placówkach opieki zdrowotnej lub domowe zbiorniki kriogeniczne) i są ponownie napełniane na miejscu ze specjalnych cystern, nie muszą być pobrane próbki po napełnieniu, pod warunkiem że do dostawy dołączono certyfikat analityczny dotyczący zawartości cysterny. Należy jednak wykazać, że specyfikacja gazu w zbiornikach jest zachowana podczas kolejnych napełnień.

V.7.4. Próbkę referencyjną i archiwalną nie są wymagane, chyba że określono inaczej. Ciągłe badania stabilności nie są wymagane w przypadku zastąpienia wstępnych badań stabilności danymi bibliograficznymi⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Nota do wytycznych CPMP/QWP/1719/00.

VI. PRODUKTY LECZNICZE W CIŚNIENIOWYCH, DOZOWANYCH AEROLACH WZIEWNYCH**VI.1. Zasady ogólne**

- VI.1.1. Wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych w ciśnieniowych, dozowanych aerolach wziewnych z zaworami dozującymi odbywa się w warunkach minimalizujących zanieczyszczenie mikrobiologiczne i zanieczyszczenie cząstkami stałymi.
- VI.1.2. Szczególne znaczenie ma zapewnienie jakości komponentów zaworu, a w przypadku zawiesin – ich jednorodności.

VI.2. Pomieszczenia i sprzęt

- VI.2.1. W miarę możliwości wytwarzanie i napełnianie przeprowadza się w systemie zamkniętym.
- VI.2.2. W przypadku narażenia produktów lub komponentów czystych na działanie środowiska obszar, w którym się znajdują, musi być wyposażony w nawiew filtrowanego powietrza, spełniać wymogi dotyczące co najmniej środowiska klasy D i posiadać wejścia przez słuzy.

VI.3. Produkcja i kontrola jakości

- VI.3.1. Specyfikacje, pobieranie próbek i badania zaworów dozujących muszą odpowiednio uwzględniać ich złożoność.
- VI.3.2. Producent zaworów musi zostać poddany audytowi pod względem zgodności z wymogami jakościowymi.
- VI.3.3. Wszystkie płyny (np. ciekłe lub gazowe propelenty) są filtrowane w celu usunięcia cząstek większych niż 0,2 mikrona. W miarę możliwości rozważa się dodatkową filtrację bezpośrednio przed napełnieniem.
- VI.3.4. Pojemniki i zawory są czyszczone przy użyciu zwalidowanej procedury odpowiedniej do sposobu użycia produktu, aby zapewnić usunięcie wszelkich zanieczyszczeń, takich jak substancje pomocnicze (np. smary) lub nadmierne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Po czyszczeniu zawory przechowuje się w czystych, zamkniętych pojemnikach, a także stosuje się środki ostrożności, aby zapobiec zanieczyszczeniu podczas ich dalszego użytkowania, np. podczas pobierania próbek. Pojemniki są dostarczane do linii napełniania w stanie czystym lub czyszczone na linii bezpośrednio przed napełnieniem.
- VI.3.5. Podczas całego procesu napełniania stosuje się środki ostrożności w celu zapewnienia jednorodności zawiesin w punkcie napełniania.
- VI.3.6. W przypadku stosowania dwuetapowego procesu napełniania w celu uzyskania odpowiedniego składu konieczne jest zapewnienie, aby masa produktu, jaką na obu etapach procesu napełniany jest pojemnik, była prawidłowa. W tym celu zaleca się 100 % kontrolę masy na każdym etapie.
- VI.3.7. Kontrole po napełnieniu muszą zapewniać brak nadmiernych przecieków. Wszelkie badania szczelności przeprowadza się w sposób pozwalający uniknąć zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub pozostałości wody.

ZAŁĄCZNIK IV
SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE

I. ZAKRES

Wymogi określone w niniejszym załączniku mają zastosowanie do systemów skomputeryzowanych wykorzystywanych w związku z wytwarzaniem weterynaryjnych produktów leczniczych, o ile takie wykorzystanie wchodzi w zakres dobrych praktyk wytwarzania. Wymogi określone w niniejszym załączniku nie dotyczą wykorzystania systemów komputerowych w miejscach wytwarzania do celów niezwiązanych z systemem jakości farmaceutycznej (np. kwestie pracownicze, handlowe itp.).

II. WYMOGI OGÓLNE

- II.1. Infrastruktura informatyczna⁽¹⁾ wykorzystywana do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych podlega kwalifikacji. Wszelkie powiązane aplikacje podlegają również walidacji. Zakres walidacji opiera się na zasadach zarządzania ryzykiem z uwzględnieniem potrzeby zapewnienia jakości produktu i integralności danych.
- II.2. Zlecenie na zewnątrz zadań/operacji związanych z instalacją, konfiguracją, walidacją, konserwacją, modyfikacją systemu skomputeryzowanego lub jakąkolwiek inną powiązaną usługą, lub przetwarzaniem danych odbywa się na podstawie pisemnej umowy, która jasno określa obowiązki każdej ze stron.
- II.3. Odpowiedniość wykonawcy (w tym, w stosownych przypadkach, w drodze audytów) ocenia się z zastosowaniem zasad zarządzania ryzykiem.
- II.4. Producent dokonuje przeglądu dokumentacji dostarczonej wraz z gotowymi produktami komercyjnymi w celu sprawdzenia, czy spełnione są wymogi użytkownika.
- II.5. Dostawcy oprogramowania opracowanego/przystosowanego specjalnie do stosowania w procesie wytwarzania podlegają kwalifikacji. W razie potrzeby i na wniosek inspektorów producent weterynaryjnych produktów leczniczych musi być w stanie uzyskać informacje z systemu jakości dostawców lub twórców takiego specjalnego oprogramowania. Porozumienia umowne między dostawcami oprogramowania a producentem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierają odpowiednie postanowienia w tym zakresie.

III. FAZA OPRACOWYWANIA

- III.1. Producent podejmuje wszelkie uzasadnione kroki w celu zapewnienia, aby system był odpowiedni do zapewnienia jakości produktu, spójności procesu wytwarzania i zgodności z celami systemu jakości farmaceutycznej.
- III.2. Specyfikacje wymogów użytkownika zawierają opis wymaganych funkcji systemu skomputeryzowanego i opierają się na zasadach oceny ryzyka. Specyfikacje wymogów użytkownika muszą być identyfikowalne przez cały cykl życia systemu skomputeryzowanego.
- III.3. Normy, protokoły, kryteria akceptacji, procedury i zapisy uzasadnia się na podstawie oceny ryzyka.
- III.4. Dokumentacja dotycząca walidacji i sprawozdania z walidacji obejmują odpowiednie etapy całego cyklu życia. Dokumentacja dotycząca walidacji zawiera zapisy kontroli zmian (w stosownych przypadkach) oraz sprawozdania dotyczące wszelkich odchyśleń zaobserwowanych podczas procesu walidacji.
- III.5. Musi istnieć proces walidacji specjalnie skonfigurowanych lub dostosowanych do indywidualnych potrzeb systemów skomputeryzowanych, który zapewnia formalną ocenę i sprawozdawczość w zakresie parametrów jakości i wydajności na wszystkich etapach cyklu życia systemu.

⁽¹⁾ Do celów niniejszego załącznika „infrastruktura informatyczna” oznacza sprzęt i oprogramowanie niezbędne do funkcjonowania systemu (np. oprogramowanie sieciowe i systemy operacyjne).

- III.6. Należy wykazać odpowiedniość procedur i scenariuszy badawczych. Należy odpowiednio uwzględnić limity parametrów systemu (procesu), limity danych oraz usuwanie błędów. W przypadku stosowania zautomatyzowanych narzędzi badawczych wymagana jest ocena ich adekwatności, w tym środowiska, w którym przeprowadza się badanie.
- III.7. W przypadku przenoszenia danych do innego formatu lub systemu sprawdza się, czy proces migracji nie spowodował zmiany danych (pod względem wartości lub znaczenia).
- IV. FAZA OPERACYJNA
- IV.1. Należy prowadzić aktualny wykaz wszystkich odpowiednich systemów i ich funkcji (wykaz). W przypadku systemów krytycznych w opisie systemu szczegółowo określa się rozwiązania fizyczne i logiczne, przepływy danych oraz interfejsy z innymi systemami lub procesami, wszelkie warunki wstępne dotyczące sprzętu i oprogramowania oraz środki bezpieczeństwa.
- IV.2. Systemy skomputeryzowane służące do elektronicznej wymiany danych z innymi systemami obejmują odpowiednie wbudowane mechanizmy kontroli zapewniające prawidłowe i bezpieczne wprowadzanie oraz przetwarzanie danych.
- IV.3. W przypadku danych krytycznych wprowadzanych ręcznie przeprowadza się dodatkową kontrolę ich dokładności. Kontrola ta może zostać przeprowadzona przez drugiego operatora lub za pomocą zwalidowanych środków elektronicznych. Krytyczność oraz potencjalne konsekwencje błędnych lub nieprawidłowo wprowadzonych danych uwzględnia się zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem.
- IV.4. Dane muszą być zabezpieczone przed uszkodzeniem zarówno za pomocą środków fizycznych, jak i elektronicznych. Zapewnia się czytelność i dokładność przechowywanych danych, a także ich dostępność przez cały okres przechowywania.
- IV.5. Należy regularnie tworzyć kopie zapasowe wszystkich istotnych danych. Integralność i dokładność danych z kopii zapasowych oraz zdolność do przywrócenia danych muszą być sprawdzane podczas walidacji i okresowo monitorowane.
- IV.6. Zapewnia się możliwość drukowania danych przechowywanych w formie elektronicznej. W przypadku zapisów wspierających zwolnienie serii możliwe jest wygenerowanie wydruków wskazujących, czy którekolwiek dane zostały zmienione od czasu ich pierwotnego wprowadzenia.
- IV.7. Na podstawie oceny ryzyka właściwe może być wbudowanie do systemu funkcji tworzenia zapisu wszystkich zmian istotnych z punktu widzenia wykazania zgodności z dobrą praktyką wytwarzania oraz usunięcia (generowana przez system „ścieżka audytu”). W przypadku zmiany lub usunięcia istotnych danych należy udokumentować przyczynę takiej operacji. Ścieżki audytu muszą być dostępne i możliwe do przekształcenia w ogólnie zrozumiałą formę oraz regularnie poddawane przeglądowi.
- IV.8. Zmiany w systemie skomputeryzowanym, w tym w konfiguracjach systemu, są dokonywane wyłącznie w sposób kontrolowany zgodnie z określoną procedurą.
- IV.9. Systemy skomputeryzowane podlegają okresowej ocenie w celu potwierdzenia, że pozostają w stanie zwalidowanym oraz są zgodne z wymogami określonymi w niniejszym załączniku. Oceny takie obejmują, w stosownych przypadkach, aktualny zakres funkcjonalności, zapisy odchyżeń, incydenty, problemy, historię aktualizacji, wydajność, niezawodność, bezpieczeństwo oraz sprawozdania na temat statusu walidacji.
- IV.10. Wprowadza się fizyczne lub logiczne środki kontroli w celu ograniczenia dostępu do systemów skomputeryzowanych oraz obszarów przechowywania danych wyłącznie do osób upoważnionych. Wdraża się odpowiednie metody zapobiegania nieupoważnionemu dostępowi do systemu, adekwatne do krytyczności systemu skomputeryzowanego.
- IV.11. Zapisuje się informacje na temat tworzenia, zmiany lub anulowania uprawnień dostępu.
- IV.12. Zapisuje się tożsamość operatorów tworzących, zmieniających, potwierdzających lub usuwających dane, w tym datę i godzinę przeprowadzenia operacji.

- IV.13. Zgłasza się i ocenia wszystkie incydenty, nie tylko awarie systemu i błędy danych. Określa się przyczynę źródłową incydentu krytycznego, która stanowi podstawę do wdrożenia, w stosownych przypadkach, działań naprawczych i zapobiegawczych.
- IV.14. Zapisy elektroniczne mogą być podpisywane elektronicznie. Podpisy elektroniczne są trwale powiązane z odpowiednimi zapisami i zawierają godzinę oraz datę ich wygenerowania.
- IV.15. Jeżeli do rejestracji certyfikacji stosuje się system skomputeryzowany, system ten musi być zaprojektowany/kontrolowany w taki sposób, aby jedynie osoba wykwalifikowana mogła dokonywać certyfikacji serii.
- IV.16. W przypadku awarii systemu należy zapewnić ciągłość operacji wykonywanych przez systemy skomputeryzowane obsługujące procesy krytyczne (np. za pomocą systemu ręcznego lub innego alternatywnego systemu). Czas potrzebny na uruchomienie alternatywnych rozwiązań musi być dostosowany do poziomu ryzyka. Wdrożone rozwiązania są dokumentowane i badane.
- IV.17. Dane mogą być archiwizowane. Dane te sprawdza się pod kątem ich dostępności, czytelności i integralności. W przypadku wprowadzania istotnych zmian w systemie (np. dotyczących sprzętu komputerowego lub oprogramowania) zapewnia się oraz bada możliwość odzyskiwania danych.
-

ZAŁĄCZNIK V

KWALIFIKACJA I WALIDACJA

I. ZAKRES

Wymogi określone w niniejszym załączniku mają zastosowanie do kwalifikacji sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających i systemów wykorzystywanych do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych oraz walidacji procesu wytwarzania. Systemy skomputeryzowane wykorzystywane do wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych muszą być walidowane zgodnie z wymogami określonymi w załączniku IV.

II. WYMOGI OGÓLNE

II.1. Decyzje dotyczące zakresu i stopnia kwalifikacji/walidacji podejmuje się na podstawie udokumentowanej oceny ryzyka. Kwalifikacja/walidacja retrospektywna jest niedopuszczalna. Można wykorzystać dane związane z badaniami kwalifikacyjnymi/walidacyjnymi uzyskane ze źródeł innych niż programy własne producentów, pod warunkiem że takie podejście zostanie uzasadnione i że istnieje wystarczająca pewność co do ich wiarygodności w celu wsparcia planowanych kwalifikacji/walidacji.

II.2. W działaniach związanych z kwalifikacją i walidacją uwzględnia się cykl życia odpowiedniego sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających, systemów i weterynaryjnych produktów leczniczych.

II.3. Wszelkie planowane zmiany w zakresie sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających, systemów lub procesu wytwarzania, które mogą mieć wpływ na jakość weterynaryjnego produktu leczniczego, muszą zostać formalnie udokumentowane, a ich wpływ na zwalidowany status lub strategię kontroli – oceniony.

II.4. Działania związane kwalifikacją i walidacją mogą być wykonywane wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel, który postępuje zgodnie z zatwierdzonymi procedurami, w tym w zakresie sprawozdawczości. Należy odpowiednio nadzorować cały cykl życia walidacji.

II.5. Kluczowe elementy programu kwalifikacji i walidacji obowiązującego w zakładzie muszą być jasno określone i udokumentowane w głównym planie walidacji lub w równoważnym dokumencie, który zawiera co najmniej następujące elementy lub się do nich odnosi:

- a) ogólne podejście do kwalifikacji i walidacji stosowane przez producenta;
- b) struktura organizacyjna, w tym role i obowiązki w zakresie działań związanych z kwalifikacją i walidacją;
- c) zwięzły opis sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających, systemów, procesów wytwarzania w zakładzie oraz statusu ich kwalifikacji/walidacji;
- d) strategię wprowadzania zmian („system kontroli zmian”) oraz zarządzanie odchyleniami w trakcie kwalifikacji i walidacji;
- e) wytyczne dotyczące opracowywania kryteriów akceptacji;
- f) odniesienia do dokumentów potwierdzających/rejestrujących kwalifikację i walidację;
- g) strategię/plan kwalifikacji i walidacji sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających, systemów lub procesów, w tym, w stosownych przypadkach, ponowną kwalifikację.

II.6. W odniesieniu do działań związanych z kwalifikacją i walidacją stosuje się zasady zarządzania ryzykiem w zakresie jakości. W razie potrzeby oceny ryzyka są powtarzane w miarę nabywania wiedzy w trakcie cyklu życia. Sposób, w jaki oceny ryzyka są używane do wsparcia realizacji działań związanych z kwalifikacją i walidacją, musi być udokumentowany.

II.7. Podczas prac związanych z kwalifikacją i walidacją uwzględnia się odpowiednie kontrole w celu zapewnienia integralności wszystkich uzyskanych danych.

III. DOKUMENTACJA

- III.1. Wszystkie dokumenty sporządzone podczas kwalifikacji i walidacji zatwierdza i autoryzuje odpowiedni personel, jak określono w systemie jakości farmaceutycznej.
- III.2. Wzajemne powiązania między dokumentami w złożonych projektach kwalifikacyjnych/walidacyjnych muszą być jasno określone.
- III.3. Przygotowuje się protokoły kwalifikacji/walidacji określające krytyczne systemy, cechy i parametry oraz związane z nimi kryteria akceptacji.
- III.4. W stosownych przypadkach dokumenty kwalifikacyjne można łączyć, np. kwalifikację instalacyjną i kwalifikację operacyjną.
- III.5. W przypadku gdy protokoły kwalifikacji/walidacji oraz inna dokumentacja są dostarczane przez osobę trzecią świadczącą usługi w zakresie walidacji, odpowiedni personel w miejscu wytwarzania potwierdza ich odpowiedniość i zgodność z procedurami wewnętrznymi przed zatwierdzeniem. Protokoły walidacji dostarczone przez usługodawcę mogą przed użyciem zostać uzupełnione dodatkową dokumentacją/protokołami badań.
- III.6. Wszelkie istotne zmiany, dokonywane w trakcie realizacji badań, w stosunku do zatwierzonego protokołu (np. kryteria akceptacji, parametry operacyjne itp.) muszą być dokumentowane jako odchylenie i naukowo uzasadnione.
- III.7. Wyniki, które nie spełniają wcześniej określonych kryteriów akceptacji, są rejestrowane jako odchylenie i podlegają pełnemu zbadaniu. Skutki dla statusu kwalifikacji/walidacji są omawiane w sprawozdaniu.
- III.8. Przegląd i wnioski z kwalifikacji/walidacji zostają odnotowane, a uzyskane wyniki podsumowane pod kątem kryteriów akceptacji. Wszelkie późniejsze zmiany kryteriów akceptacji muszą być naukowo uzasadnione i zawierać końcowe zalecenie dotyczące wyniku kwalifikacji/walidacji.
- III.9. Formalne dopuszczenie do kolejnego etapu procesu kwalifikacji/walidacji jest zatwierdzane przez właściwy odpowiedzialny personel wraz ze sprawozdaniem z kwalifikacji/walidacji albo w oddzielnym dokumencie podsumowującym. Warunkowe dopuszczenie do kolejnego etapu kwalifikacji/walidacji może mieć miejsce wówczas, gdy pewne kryteria akceptacji nie zostały spełnione lub odchylenia nie zostały całkowicie wyjaśnione, ale przeprowadzono udokumentowaną ocenę, potwierdzającą, że nie ma to znaczącego wpływu na kolejne działanie.

IV. ETAPY KWALIFIKACJI SPRZĘTU, OBIEKTÓW, INSTALACJI WSPOMAGAJĄCYCH I SYSTEMÓW

- IV.1. Działania związane z kwalifikacją uwzględniają wszystkie etapy od wstępnego rozwoju specyfikacji wymogów użytkownika aż do zakończenia używania sprzętu, obiektu, instalacji wspomagającej lub systemu. Chociaż poszczególne etapy/kryteria muszą być dostosowane do konkretnych cech charakterystycznych projektu, główne etapy i niektóre kryteria, które mogą być uwzględnione na każdym etapie, wskazano w sekcjach IV.2–IV.7 do celów orientacyjnych.

IV.2. **Specyfikacja wymogów użytkownika**

Specyfikacje dotyczące sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających lub systemów określa się w specyfikacji wymogów użytkownika lub w dokumencie specyfikacji funkcjonalnej. Na tym etapie uwzględnia się zasadnicze elementy jakości, a wszelkie ryzyko ogranicza się do akceptowalnego poziomu. Specyfikacja wymogów użytkownika stanowi punkt odniesienia podczas całego cyklu życia walidacji.

IV.3. **Kwalifikacja projektu**

Kwalifikacja projektu to udokumentowana weryfikacja tego, czy proponowany projekt sprzętu, obiektów, instalacji wspomagających lub systemów jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań. Poprzez kwalifikację projektu wykazuje się również i dokumentuje zgodność projektu z dobrą praktyką wytwarzania. Wymogi określone w specyfikacji wymogów użytkownika są weryfikowane podczas kwalifikacji projektu.

IV.4. **Fabryczne testy akceptacyjne/zakładowe testy akceptacyjne**

W stosownych przypadkach sprzęt może zostać poddany ocenie u producenta przed dostawą. Może to mieć szczególne znaczenie w przypadku nowych lub złożonych technologii.

Przed instalacją potwierdza się zgodność sprzętu ze specyfikacją wymogów użytkownika/specyfikacją funkcjonalną u producenta, w stosownych przypadkach.

W stosownych i uzasadnionych przypadkach przegląd dokumentacji i niektóre badania mogą być przeprowadzane w ramach fabrycznych testów akceptacyjnych lub na innych etapach bez konieczności ich powtarzania w zakładzie w ramach kwalifikacji instalacyjnej lub kwalifikacji operacyjnej, pod warunkiem wykazania, że transport i instalacja nie mają wpływu na funkcjonalność.

Fabryczne testy akceptacyjne mogą być uzupełnione o zakładowe testy akceptacyjne przeprowadzone po dostarczeniu sprzętu do miejsca wytwarzania.

IV.5. **Kwalifikacja instalacyjna**

Kwalifikacja instalacyjna to udokumentowana weryfikacja tego, czy zainstalowane lub zmodyfikowane sprzęty, obiekty, instalacje wspomagające lub systemy są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta.

Kwalifikacja instalacyjna obejmuje między innymi:

- a) weryfikację poprawności instalacji komponentów, przyrządów, sprzętu, rurociągów i instalacji pod kątem ich zgodności z rysunkami technicznymi i specyfikacjami;
- b) weryfikację poprawności instalacji pod kątem wcześniej określonych kryteriów;
- c) gromadzenie i zestawianie przekazanych przez dostawcę instrukcji obsługi i eksploatacji oraz wymogów dotyczących konserwacji;
- d) kalibrację przyrządów;
- e) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.

IV.6. **Kwalifikacja operacyjna**

Kwalifikacja operacyjna to udokumentowana weryfikacja tego, czy zainstalowane lub zmodyfikowane sprzęty, obiekty, instalacje wspomagające lub systemy działają zgodnie z przeznaczeniem w przewidywanych zakresach operacyjnych. Podczas gdy kwalifikacja operacyjna zazwyczaj następuje po kwalifikacji instalacyjnej, w zależności od złożoności sprzętu można przeprowadzić połączoną kwalifikację instalacyjną/operacyjną.

Kwalifikacja operacyjna obejmuje między innymi:

- badania opracowane na podstawie wiedzy na temat procesów, systemów i sprzętu w celu zapewnienia, aby system działał zgodnie z projektem,
- badania w celu potwierdzenia górnych i dolnych limitów operacyjnych, w tym warunków najgorszego przypadku.

IV.7. **Kwalifikacja działania**

Kwalifikacja działania to udokumentowana weryfikacja tego, czy sprzęt, obiekty, instalacje wspomagające lub systemy funkcjonują w sposób skuteczny i odtwarzalny na podstawie zatwierdzonych specyfikacji i procesu wytwarzania. Chociaż etap ten zasadniczo odbywa się po pomyślnym zakończeniu kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej, w niektórych przypadkach właściwe może być przeprowadzenie go w połączeniu z kwalifikacją operacyjną lub walidacją procesu.

Kwalifikacja działania obejmuje badania z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych zamienników lub materiałów symulujących produkt, w przypadku których udowodniono równoważne właściwości w normalnych warunkach operacyjnych i przy serii o wielkości stanowiącej najgorszy przypadek. Uzasadnia się częstotliwość pobierania próbek stosowaną w celu potwierdzenia kontroli wewnątrzprocesowej.

Badania obejmują zakres operacyjny planowanego procesu, chyba że dostępne są udokumentowane dowody z faz opracowywania potwierdzające zakresy operacyjne.

Inne wymogi

- IV.8. Jakość pary, wody, powietrza i innych gazów jest potwierdzana po instalacji zgodnie z wyżej wymienionym podejściem. Czas trwania i zakres kwalifikacji należy uwzględnić zmiany sezonowe (w stosownych przypadkach) oraz planowane wykorzystanie instalacji wspomagającej.
- IV.9. Ocenę ryzyka przeprowadza się w przypadkach, w których może istnieć bezpośredni kontakt z produktem (np. systemy ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC)) lub pośredni kontakt (np. za pośrednictwem wymienników ciepła) w celu ograniczenia ryzyka awarii.
- IV.10. Kwalifikację sprzętu stosowanego do pakowania w opakowania podstawowe przeprowadza się w odniesieniu do minimalnego i maksymalnego zakresu operacyjnego określonego dla krytycznych parametrów procesu, takich jak temperatura, prędkość pracy maszyny i szczelność zgrzewu.

V. PONOWNA KWALIFIKACJA

- V.1. Sprzęt, obiekty, instalacje wspomagające i systemy podlegają ponownej ocenie z właściwą częstotliwością w celu potwierdzenia, że nadal nadają się do zamierzonych operacji.
- V.2. Potrzebę ponownej kwalifikacji (np. w następstwie zmian w sprzęcie/systemach) ocenia się na podstawie zasad zarządzania ryzykiem w zakresie jakości.

VI. WALIDACJA PROCESU

VI.1. **Wymogi ogólne**

- VI.1.1. Walidacja procesu jest udokumentowanym dowodem na to, że proces, prowadzony w ramach ustalonych parametrów, może przebiegać skutecznie i w odtwarzalny sposób w celu wytworzenia weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z wymaganymi specyfikacjami i cechami jakości oraz zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- VI.1.2. W drodze walidacji procesu wykazuje się, że wszystkie cechy jakości i parametry procesu, które są istotne dla zapewnienia wymaganej jakości produktu, mogą być stale osiągnięte w tym procesie. Klasyfikację parametrów procesu i cech jakości jako krytycznych lub niekrytycznych przeprowadza się z uwzględnieniem dostępnej wiedzy na temat produktów i procesów⁽¹⁾ oraz na podstawie oceny ryzyka; musi być ona należycie udokumentowana.
- VI.1.3. Przed wprowadzeniem do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych wykazuje się, że procesy wytwarzania są w stanie zapewnić stałą produkcję produktu o wymaganej jakości, która odbywa się zgodnie z wymogami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Walidacja retrospektywna jest niedopuszczalna.
- VI.1.4. Walidacja procesu w odniesieniu do nowych produktów obejmuje wszystkie przewidziane do wprowadzenia na rynek moce i wszystkie miejsca wytwarzania. Stosowanie reguł określania grup może być uzasadnione w przypadku nowych produktów w oparciu o obszerną wiedzę na temat procesu pochodzącą z etapu rozwoju w połączeniu z odpowiednim programem ciągłej weryfikacji.
- VI.1.5. W przypadku walidacji procesu produktów, które są przenoszone z jednego zakładu do innego lub w ramach tego samego zakładu, można zmniejszyć liczbę serii walidacyjnych przy zastosowaniu reguł określania grup. Podejście to musi być naukowo uzasadnione na podstawie istniejącej wiedzy na temat produktu. W uzasadnionych przypadkach można również stosować reguły określania grup w przypadku różnych mocy, wielkości serii i wielkości opakowań/rodzajów pojemników.
- VI.1.6. Serie wykorzystywane do walidacji procesu mają zazwyczaj taką samą wielkość co zakładane serie komercyjne; zastosowanie jakiegokolwiek innej wielkości serii musi być należycie uzasadnione.

⁽¹⁾ Odpowiednia wiedza na temat procesów jest szczególnie istotna w przypadku stosowania koncepcji przedziału wartości parametrów, jak również dla rozwoju wszelkich modeli matematycznych.

VI.1.7. Sprzęt, obiekty, instalacje wspomagające i systemy wykorzystywane do walidacji procesu muszą być kwalifikowane. Ponadto metody badawcze stosowane do walidacji procesu są walidowane pod kątem ich zamierzonego użycia.

VI.1.8. Serie wytworzone na potrzeby walidacji mogą zostać zwolnione do obrotu tylko wtedy, gdy są one z góry określone i pod warunkiem, że są zgodne z dobrą praktyką wytwarzania (w tym z kryteriami akceptacji walidacji lub kryteriami weryfikacji ciągłego procesu) oraz z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2. Tradycyjna walidacja procesu

VI.2.1. Zgodnie z tzw. podejściem tradycyjnym szereg serii produktu gotowego jest wytwarzany w rutynowych warunkach w celu potwierdzenia odtwarzalności.

VI.2.2. Chociaż zasadniczo uznaje się za dopuszczalne, aby minimum trzy kolejne serie wytworzone w warunkach rutynowych wystarczały do przeprowadzenia walidacji procesu, liczbę serii wykorzystanych do walidacji procesu uzasadnia się na podstawie oceny ryzyka uwzględniającej złożoność procesu i zmienność wyników procesu, jak również inne istotne czynniki.

Alternatywna liczba serii może być uzasadniona, jeśli weźmie się pod uwagę, czy stosowane są standardowe metody wytwarzania oraz czy podobne produkty lub procesy są już wytwarzane/stosowane w zakładzie. W ramach ciągłej weryfikacji procesu konieczne może być uzupełnienie wstępnej walidacji trzech serii o dalsze dane uzyskane z kolejnych serii.

VI.2.3. Opracowuje się protokół walidacji procesu, w którym określa się krytyczne parametry procesu (tj. parametry procesu, których zmienność ma wpływ na krytyczne cechy jakości i które w związku z tym są monitorowane lub kontrolowane w celu zapewnienia pożądanej jakości produktu), krytyczne cechy jakości (tj. właściwości fizyczne, chemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne, które należy kontrolować w celu zapewnienia pożądanej jakości produktu) oraz związane z nimi kryteria akceptacji oparte na danych z etapu rozwoju procesu lub wiedzy na temat procesu.

VI.2.4. Protokoły walidacji procesu obejmują między innymi:

- a) zwięzły opis procesu i odniesienie do odpowiedniego zapisu produkcji serii;
- b) funkcje i obowiązki;
- c) podsumowanie krytycznych cech jakości, w odniesieniu do których przeprowadza się postępowanie wyjaśniające;
- d) podsumowanie krytycznych parametrów procesu i związanych z nimi limitów;
- e) podsumowanie innych (niekrytycznych) cech i parametrów, które należy wyjaśnić lub monitorować podczas walidacji, wraz z uzasadnieniem ich włączenia;
- f) wykaz sprzętu/obiektów, które mają być używane (w tym urządzenia pomiarowe/monitorujące/rejestrujące) wraz ze statusem kalibracji;
- g) wykaz metod analitycznych i walidacji metod, w stosownych przypadkach;
- h) proponowane kontrole wewnątrzprocesowe wraz z kryteriami akceptacji i uzasadnieniem ich wyboru;
- i) dodatkowe badania, które należy przeprowadzić z zastosowaniem kryteriów akceptacji;
- j) plan pobierania próbek i jego uzasadnienie;
- k) metody rejestracji i oceny wyników;
- l) proces zwalniania i certyfikacji serii (w stosownych przypadkach).

VI.3. Ciągła weryfikacja procesu

VI.3.1. Ciągłą weryfikację procesu można stosować jako alternatywę dla tradycyjnej walidacji procesu w odniesieniu do produktów opracowanych zgodnie z koncepcją „jakość przez projekt”, jeżeli w fazie opracowywania dowiedziono naukowo, że ustalona strategia kontroli zapewnia wysoki poziom pewności co do jakości produktu.

VI.3.2. Określa się metodę weryfikacji procesu. Wprowadza się uzasadnioną naukowo strategię kontroli w odniesieniu do wymaganych cech przychodzących materiałów, krytycznych cech jakości i krytycznych parametrów procesu. Strategia kontroli podlega regularnej ocenie. Jako narzędzia można wykorzystać technologię analizy procesu i wielowymiarową statystyczną kontrolę procesów.

VI.3.3. Liczbę serii niezbędną do wykazania, że proces jest w stanie stale dostarczać produkt o pożądanej jakości i zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ustala się indywidualnie dla każdego przypadku z uwzględnieniem specyfiki produktu i z zastosowaniem zasad zarządzania ryzykiem w zakresie jakości.

VI.4. **Podejście hybrydowe**

VI.4.1. Można zastosować podejście hybrydowe oparte na podejściu tradycyjnym i ciągłej weryfikacji procesu, jeżeli posiada się znaczną wiedzę na temat produktu i procesu uzyskaną podczas wytwarzania i opartą na danych historycznych dotyczących serii.

VI.4.2. Podejście to może być również stosowane w odniesieniu do wszelkich działań związanych z walidacją po zmianach lub podczas okresowej weryfikacji procesu, nawet jeśli produkt został wstępnie zwalidowany przy zastosowaniu podejścia tradycyjnego.

VI.5. **Okresowa weryfikacja bieżącego procesu podczas cyklu życia**

VI.5.1. Okresowa weryfikacja bieżącego procesu (zwana również kontynuowaną weryfikacją procesu) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces wytwarzania jest w stanie zapewnić stałą produkcję produktu o wymaganej jakości i zgodnie z wymogami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Okresowa weryfikacja bieżącego procesu ma zastosowanie niezależnie od zastosowanego podejścia do walidacji procesu (tradycyjnego, ciągłego lub hybrydowego).

VI.5.2. Zakres i częstotliwość okresowej weryfikacji bieżącego procesu podlegają okresowym przeglądom z uwzględnieniem poziomu zrozumienia procesu i jego wydajności.

VI.5.3. Okresową weryfikację bieżącego procesu przeprowadza się zgodnie z zatwierdzonym protokołem lub równoważnymi dokumentami oraz sporządza się sprawozdanie w celu udokumentowania uzyskanych wyników. W stosownych przypadkach na poparcie wszelkich wniosków wykorzystuje się narzędzia statystyczne.

VI.5.4. Okresową weryfikację bieżącego procesu stosuje się w całym cyklu życia produktu w celu wsparcia zwalidowanego statusu produktu, z uwzględnieniem wyników przeglądu jakości produktu. Rozważa się również niewielkie zmiany w czasie oraz ocenia potrzebę podjęcia wszelkich dodatkowych działań, np. ulepszonego pobierania próbek.

VI.6. **Walidacja równoczesna**

VI.6.1. W wyjątkowych okolicznościach, gdy istnieje silny stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do leczonego zwierzęcia, dopuszczalne może być rozpoczęcie rutynowej produkcji i zastosowanie walidacji równoczesnej przed zakończeniem programu walidacji. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być jednak uzasadniona, udokumentowana i zatwierdzona przez upoważniony personel.

VI.6.2. W przypadku zastosowania walidacji równoczesnej muszą istnieć wystarczające dane pozwalające stwierdzić, że dana seria produktu jest jednorodna i spełnia określone kryteria akceptacji. Wyniki i wnioski muszą być formalnie udokumentowane i dostępne dla osoby wykwalifikowanej przed certyfikacją serii.

VII. WALIDACJA METOD BADAWCZYCH

- VII.1. Metody analityczne stosowane do wytwarzania lub kontroli weterynaryjnych produktów leczniczych (w tym metody wspierające walidację i kwalifikację) podlegają walidacji. Walidacja musi wykazać odpowiedniość metod analitycznych do zamierzonego celu.
- VII.2. Procedury analityczne, które są opisane w Farmakopei Europejskiej, farmakopei państwa członkowskiego albo są powiązane z monografią danego produktu i są przeprowadzane zgodnie z monografią, co do zasady uznaje się za zwalidowane. W takich przypadkach sprawdza się, czy zwalidowane badanie jest odpowiednie do zamierzonego celu.
- VII.3. W przypadku przeprowadzania badań mikrobiologicznych produktu metoda musi zostać zwalidowana w celu potwierdzenia, że produkt nie ma wpływu na odzysk mikroorganizmów.
- VII.4. W przypadku przeprowadzania badań mikrobiologicznych powierzchni w pomieszczeniach czystych metoda badawcza musi zostać zwalidowana w celu potwierdzenia, że stosowanie środków służących do sanityzacji nie ma wpływu na odzysk mikroorganizmów.

VIII. WALIDACJA CZYSZCZENIA

- VIII.1. Walidacja czyszczenia jest udokumentowanym dowodem na to, że dana procedura czyszczenia w odtwarzalny sposób usuwa zanieczyszczenia, pozostałości z poprzedniego produktu oraz środki czyszczące poniżej wcześniej określonego progu. Walidacja czyszczenia jest wymagana w celu potwierdzenia skuteczności procedur czyszczenia w odniesieniu do całego sprzętu mającego kontakt z produktem.
- VIII.2. Można stosować czynniki symulujące (tj. materiały, które ściśle przypominają szczególne właściwości danego produktu), pod warunkiem że jest to naukowo uzasadnione.
- VIII.3. Walidację czyszczenia podobnych rodzajów sprzętu można grupować, pod warunkiem że jest to należycie uzasadnione.
- VIII.4. Chociaż kontrola wzrokowa czystości jest częścią kryteriów akceptacji walidacji czyszczenia, samo to kryterium jest zasadniczo niewystarczające. Ponadto nie jest dopuszczalne powtarzanie czyszczenia i badań w celu osiągnięcia dopuszczalnego poziomu pozostałości.
- VIII.5. Uznaje się, że walidacja czyszczenia może być dość czasochłonna i że w takich przypadkach do czasu zakończenia walidacji konieczna jest weryfikacja⁽²⁾ po każdej serii. W przypadku zastosowania tego podejścia dane z weryfikacji muszą być wystarczające, aby móc stwierdzić, że sprzęt jest czysty i gotowy do dalszego użycia.
- VIII.6. Walidacja uwzględnia poziom automatyzacji procesu czyszczenia. W przypadku stosowania procesu automatycznego walidacji podlega określony normalny zakres operacyjny instalacji wspomagających i sprzętu.
- VIII.7. Przeprowadza się ocenę w celu określenia zmiennych czynników, które wpływają na skuteczność i wydajność procedury czyszczenia (tj. operatorzy, poziom szczegółowości procedur dotyczących np. czasu płukania itp.). W przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników w badaniach walidacji czyszczenia stosuje się najgorszy przypadek.

⁽²⁾ Do celów niniejszego załącznika „weryfikacja czyszczenia” oznacza pozyskiwanie dowodów za pomocą analiz chemicznych po każdej serii/kampanii, mających na celu wykazanie, że poziom pozostałości poprzedniego produktu lub środków czyszczących spadł poniżej naukowo ustalonego maksymalnego limitu.

- VIII.8. Limity pozostałości produktu opierają się na ocenie toksykologicznej^(?). Uzasadnienie wybranych limitów dokumentuje się w ocenie ryzyka, w tym we wszystkich potwierdzających odniesieniach. Ustala się również limity usuwania stosowanych środków czyszczących. W kryteriach akceptacji uwzględnia się potencjalny efekt kumulacji wielu elementów używanego sprzętu. Możliwe są jednak następujące dostosowania:
- wiadomo, że makrocząsteczki terapeutyczne i peptydy ulegają degradacji i denaturacji pod wpływem skrajnych wartości pH lub wysokiej temperatury i mogą stać się nieaktywne farmakologicznie. Ocena toksykologiczna może zatem nie mieć zastosowania w takich okolicznościach;
 - jeżeli nie jest możliwe badanie na obecność określonych pozostałości produktu, można wybrać inne reprezentatywne parametry, np. ogólny węgiel organiczny (OWO) i przewodność.
- VIII.9. Ryzyko stwarzane przez zanieczyszczenie mikrobiologiczne i zanieczyszczenie endotoksynami uwzględnia się podczas opracowywania protokołów walidacji czyszczenia.
- VIII.10. Wpływ czasu między wytworzeniem a czyszczeniem oraz czasu między czyszczeniem a użyciem uwzględnia się przy określaniu czasu przechowywania w stanie brudnym i czystym w procesie czyszczenia.
- VIII.11. W przypadku wytwarzania kampanijnego uwzględnia się wpływ na łatwość czyszczenia po zakończeniu kampanii, a maksymalny czas trwania kampanii (pod względem czasu lub liczby serii) stanowi podstawę walidacji czyszczenia.
- VIII.12. Przy zastosowaniu podejścia opartego na najgorszym przypadku jako modelu walidacji czyszczenia zapewnia się naukowe uzasadnienie wyboru najgorszego przypadku i ocenia wpływ nowych produktów. Kryteria określania najgorszego przypadku mogą obejmować rozpuszczalność, możliwość czyszczenia, toksyczność i siłę działania.
- VIII.13. W protokołach walidacji czyszczenia określa się miejsca poboru próbek oraz uzasadnia się ich wybór lub umieszcza się odwołania do dokumentacji, gdzie te dane się znajdują, a także określa się kryteria akceptacji.
- VIII.14. Pobieranie próbek można przeprowadzać poprzez pobieranie wymazów, płukanie lub w inny sposób, w zależności od sprzętu produkcyjnego. Materiały stosowane do pobierania próbek i zastosowana metoda nie mogą mieć wpływu na wynik. Wykazuje się, że odzysk jest możliwy ze wszystkich materiałów kontaktujących się z produktem, z których pobrano próbki w urządzeniu, przy użyciu zastosowanych metod pobierania próbek.
- VIII.15. Procedurę czyszczenia przeprowadza się odpowiednią liczbę razy na podstawie oceny ryzyka i musi ona spełniać kryteria akceptacji w celu udowodnienia, że metoda czyszczenia została zwalidowana.
- VIII.16. W przypadku gdy proces czyszczenia jest nieskuteczny lub nieodpowiedni dla niektórych rodzajów sprzętu, stosuje się specjalny sprzęt lub inne odpowiednie środki.
- VIII.17. W przypadku ręcznego czyszczenia sprzętu skuteczność procesu przeprowadzanego ręcznie potwierdza się z uzasadnioną częstotliwością.

^(?) Zob. wytyczne EMA dotyczące ustalania limitów ekspozycji mających zastosowanie w identyfikacji ryzyka podczas wytwarzania różnych produktów leczniczych we wspólnych obiektach.

ZAŁĄCZNIK VI

SZABLON PLANU TECHNOLOGII ZAKŁADU

- Uwaga 1:* plan technologii zakładu odnosi się do działalności farmaceutycznej prowadzonej w określonym zakładzie. Jeśli w danym zakładzie realizowana jest tylko część procesu wytwarzania, plan technologii zakładu powinien odnosić się wyłącznie do tych operacji (np. analizy, pakowania).
- Uwaga 2:* plan technologii zakładu musi zawierać odpowiednią ilość informacji, jednak – o ile to możliwe – nie może przekraczać 25–30 stron, nie wliczając dodatków. Dokument musi być czytelny po wydrukowaniu na kartkach formatu A4.
- Uwaga 3:* plan technologii zakładu musi być na bieżąco aktualizowany i odzwierciedlać aktualną działalność. Musi on być opatrzony numerem wydania, datą wejścia w życie oraz terminem kolejnego przeglądu. Każdy dodatek może mieć własną datę wejścia w życie oraz indywidualny termin przeglądu.

1. OGÓLNE INFORMACJE NA TEMAT PRODUCENTA

1.1. Dane kontaktowe producenta

- Nazwa i oficjalny adres producenta.
- Nazwa oraz adres (ulica, numer) zakładu, budynków i jednostek produkcyjnych znajdujących się na terenie zakładu.
- Dane kontaktowe producenta, w tym numer telefonu pracownika, z którym należy się kontaktować w przypadku wad produktu lub jego wycofania z użytkowania (osoba ta musi być stale dostępna, również poza godzinami pracy).
- Numer identyfikacyjny zakładu, wykorzystujący system geolokalizacji, taki jak Galileo lub GPS. Ponadto system OMS ⁽¹⁾ jest obowiązkowy w przypadku zgłoszeń na terenie EOG.

1.2. Zatwierdzone działania w zakresie wytwarzania leków prowadzone na terenie zakładu

- Kopię ważnego pozwolenia na wytwarzanie wydanego przez odpowiedni właściwy organ przedstawia się jako dodatek 1. Ewentualnie można podać odniesienie do bazy danych EudraGMDP (w stosownych przypadkach). W przypadkach, w których odpowiedni właściwy organ nie wydał pozwolenia na wytwarzanie, należy to wyjaśnić.
- Krótki opis działalności w zakresie wytwarzania, kontroli, przechowywania, przywozu, wywozu, transportu lub innych działań zatwierdzonych przez odpowiednie właściwe organy, w tym organy zagraniczne, w odniesieniu, odpowiednio, do zatwierdzonych postaci farmaceutycznych/działań, jeżeli nie są one objęte pozwoleniem na wytwarzanie.
- Wykaz rodzajów produktów obecnie wytwarzanych na terenie zakładu przedstawia się w dodatku 2, jeśli nie zostały one uwzględnione w dodatku 1 lub wpisie w bazie EudraGMDP.
- Wykaz kontroli lub inspekcji dobrej praktyki wytwarzania przeprowadzonych na terenie zakładu w ciągu ostatnich pięciu lat, z podaniem dat oraz nazwy/kraju właściwego organu, który przeprowadził daną kontrolę lub inspekcję.
- Kopię aktualnego certyfikatu GMP lub, ewentualnie, odniesienie do bazy danych EudraGMDP przedstawia się w dodatku 3.

1.3. Inne działania w zakresie wytwarzania prowadzone na terenie zakładu

- Opis działalności pozafarmaceutycznej prowadzonej na terenie zakładu, jeśli taka istnieje.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ STOSOWANY PRZEZ PRODUCENTA

2.1. System zarządzania jakością stosowany przez producenta

- Krótki opis systemów zarządzania jakością stosowanych przez przedsiębiorstwo oraz odniesienie do stosowanych norm.
- Obowiązki związane z utrzymaniem systemu jakości, w tym obowiązki kadry kierowniczej najwyższego szczebla.
- Informacje na temat działalności, w odniesieniu do której zakład jest akredytowany i certyfikowany, w tym daty i zakres akredytacji oraz nazwy jednostek akredytujących.

2.2. Procedura zwolnienia produktów gotowych

- Szczegółowy opis wymogów w zakresie kwalifikacji (kształcenia i doświadczenia zawodowego) osób upoważnionych/osób wykwalifikowanych odpowiedzialnych za certyfikację serii i procedury zwalniania.
- Ogólny opis procedury certyfikacji i zwalniania serii.
- Krótki opis procesu zwalniania serii obejmujący konkretne zadania osoby upoważnionej/osoby wykwalifikowanej oraz ustalenia mające na celu zapewnienie zgodności z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (w stosownych przypadkach).
- Ustalenia między osobami upoważnionymi/osobami wykwalifikowanymi, w przypadku gdy w procesie uczestniczy kilka takich osób.
- Oświadczenie, czy strategia kontroli obejmuje technologię analizy procesu (PAT), zwalnianie w czasie rzeczywistym lub zwalnianie parametryczne.

2.3. Zarządzanie dostawcami i wykonawcami

- Krótkie podsumowanie łańcucha dostaw i programu audytu zewnętrznego.
- Krótki opis systemu kwalifikacji wykonawców, producentów farmaceutycznych składników czynnych i innych dostawców materiałów krytycznych.
- Środki mające na celu zapewnienie zgodności wytwarzanych produktów z wytycznymi dotyczącymi TSE (przenośna encefalopatia gąbczasta), w stosownych przypadkach.
- Środki mające na celu zaradzenie przypadkom podejrzenia lub wykrycia podrobionych/sfałszowanych produktów, produktów luzem (tj. niezapakowanych tabletek), farmaceutycznych składników czynnych lub substancji pomocniczych.
- Korzystanie z zewnętrznego wsparcia naukowego, analitycznego lub innego wsparcia technicznego w zakresie działań związanych z wytwarzaniem lub kontrolą.
- Wykaz producentów kontraktowych oraz laboratoriów zawierający adresy i odpowiednie dane kontaktowe, a także schematy łańcuchów dostaw w odniesieniu do działań w zakresie wytwarzania i kontroli jakości zleconych na zewnątrz (np. sterylizacja materiałów opakowań podstawowych na potrzeby procesów aseptycznych, badanie surowców wyjściowych itp.) przedstawia się w dodatku 4.
- Krótki przegląd podziału obowiązków między zleceniodawcą a zleceniobiorcą w odniesieniu do zapewnienia zgodności z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (jeżeli nie został uwzględniony w pkt 2.2).

2.4. Zarządzanie ryzykiem w zakresie jakości

- Krótki opis metod zarządzania ryzykiem w zakresie jakości stosowanych przez producenta.
- Zakres i ukierunkowanie zarządzania ryzykiem w zakresie jakości, w tym krótki opis wszelkich działań wykonywanych na poziomie przedsiębiorstwa oraz tych prowadzonych lokalnie. Należy wskazać wszelkie zastosowania systemu zarządzania ryzykiem w zakresie jakości w celu uniknięcia zakłóceń w dostawach związanych z kwestiami dotyczącymi wytwarzania.

2.5. Przeglądy jakości produktu

- Krótki opis zastosowanych metod.

3. PERSONEL

- Schemat organizacyjny przedstawiający ustalenia dotyczące zarządzania jakością, produkcji i stanowisk/tytułów w zakresie kontroli jakości, w tym kadrę kierowniczą najwyższego szczebla i osoby wykwalifikowane, przedstawia się w dodatku 5.
- Liczba pracowników zaangażowanych odpowiednio w zarządzanie jakością, produkcję, kontrolę jakości i przechowywanie.

4. POMIESZCZENIA I SPRZĘT

4.1. Pomieszczenia

- Krótki opis zakładu, w tym wielkość obiektu i wykaz budynków. Jeżeli produkcja dla różnych krajów odbywa się w różnych budynkach na terenie zakładu, budynki te są wymieniane wraz z określeniem rynków docelowych (jeżeli nie zostały określone w pkt 1.1).
- Prosty plan lub opis obszarów wytwarzania ze wskazaniem skali (rysunki architektoniczne lub inżynierskie nie są wymagane).
- Plany i schematy blokowe obszarów produkcyjnych przedstawia się w dodatku 6, z oznaczeniem klasyfikacji pomieszczeń oraz różnic ciśnień między sąsiadującymi obszarami, a także ze wskazaniem rodzaju działalności produkcyjnej (tj. formułacja, napełnianie, przechowywanie, pakowanie itp.) prowadzonej w poszczególnych pomieszczeniach.
- W dodatku 6 przedstawia się rozmieszczenie magazynów i obszarów przechowywania, ze wskazaniem specjalnych obszarów do przechowywania i obsługi substancji wysoce toksycznych, niebezpiecznych oraz uczulających, w stosownych przypadkach.
- Krótki opis szczególnych warunków przechowywania, w stosownych przypadkach, o ile nie zostały już wskazane na planach.

4.1.1. Krótki opis systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji (HVAC):

- zasady określania parametrów dopływu powietrza, temperatury, wilgotności, różnic ciśnień oraz częstotliwości wymiany powietrza, a także polityka recyrkulacji powietrza (%).

4.1.2. Krótki opis systemów wodnych:

- wymagania jakościowe dla produkowanej wody,
- schematyczne rysunki systemów przedstawia się w dodatku 7.

4.1.3. Krótki opis innych istotnych instalacji wspomagających, takich układ doprowadzający parę, sprężone powietrze, azot itp.

4.2. Sprzęt

4.2.1. Wykaz głównego sprzętu laboratoryjnego do produkcji i kontroli, z oznaczeniem krytycznych elementów sprzętu, przedstawia się w dodatku 8.

4.2.2. Czyszczenie i warunki sanitarne:

- krótki opis metod czyszczenia i utrzymania warunków sanitarnych powierzchni mających kontakt z produktem (np. czyszczenie ręczne, automatyczne systemy CIP – systemy mycia mechanicznego sterowanego automatycznie w obiegu zamkniętym itp.).

4.2.3. Systemy skomputeryzowane o krytycznym znaczeniu dla GMP:

- opis systemów skomputeryzowanych o krytycznym znaczeniu dla GMP (z wyłączeniem programowalnych sterowników logicznych specyficznych dla danego sprzętu).

5. DOKUMENTACJA

- Krótki opis systemu dokumentacji (tj. elektroniczny, ręczny).
- W stosownych przypadkach dostarcza się wykaz rodzajów dokumentów/zapisów przechowywanych lub zarchiwizowanych poza terenem zakładu (w tym, w stosownych przypadkach, dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii), a także nazwę i adres miejsca przechowywania oraz szacowany czas potrzebny na wyszukanie dokumentów w archiwum znajdującym się poza terenem zakładu.

6. PRODUKCJA

6.1. Rodzaj produktów ^(?)

- Rodzaj wytwarzanych produktów, w tym wykaz postaci farmaceutycznych.
- Substancje toksyczne lub niebezpieczne poddawane obróbce (np. o wysokiej aktywności farmakologicznej lub właściwościach uczulających).
- Rodzaje produktów wytwarzanych w specjalnym obiekcie lub przy zastosowaniu metody kampanijnej, w stosownych przypadkach.
- Zastosowana technologia analizy procesu (PAT), w stosownych przypadkach: ogólne zestawienie odpowiednich technologii i powiązanych systemów skomputeryzowanych.

6.2. Walidacja procesu

- Krótki opis ogólnej polityki walidacji procesu.
- Krótki opis polityki powtórnego przetwarzania lub przerabiania.

6.3. Zarządzanie materiałami i magazynowanie

- Krótki opis ustaleń dotyczących postępowania z materiałami wykorzystywanymi w produkcji, w tym z materiałami opakowaniowymi, produktami luzem i produktami gotowymi. Porusza się również kwestię pobierania próbek, kwarantanny, zwalniania i przechowywania.
- Krótki opis ustaleń dotyczących postępowania z odrzuconymi materiałami i produktami.

7. KONTROLA JAKOŚCI

- Krótki opis działań w zakresie kontroli jakości przeprowadzonych na terenie zakładu pod względem badań fizycznych, chemicznych oraz mikrobiologicznych i biologicznych.

8. TRANSPORT, SKARGI, WADY PRODUKTÓW I ICH WYCOFANIE Z UŻYWANIA

8.1. Ustalenia dotyczące transportu (stosownie do roli producenta)

- Rodzaje (posiadacze pozwoleń na sprzedaż hurtową, posiadacze pozwoleń na wytwarzanie itp.) oraz lokalizacje (UE/EOG, USA itp.) przedsiębiorstw, do których produkty są wysyłane z zakładu.
- Opis systemu stosowanego do weryfikacji, czy każdy klient/odbiorca jest prawnie uprawniony do otrzymania produktów od producenta.
- Krótki opis systemu zapewniającego odpowiednie warunki środowiskowe podczas tranzytu, np. monitorowanie/kontrola temperatury.
- Ustalenia dotyczące dystrybucji produktów oraz metod utrzymywania ich identyfikowalności.
- Środki wprowadzone w celu zapobiegania przedostaniu się produktów producenta do nielegalnego łańcucha dostaw.

^(?) Dopuszczalne jest odniesienie do informacji podanych w dodatku 1 lub 2.

8.2. **Skargi, wady produktów i ich wycofanie z używania**

- Krótki opis systemu rozpatrywania skarg, postępowania w przypadku wad produktów i wycofania produktów z używania.

9. KONTROLE WEWNĘTRZNE

- Krótki opis systemu inspekcji wewnętrznych ze szczególnym uwzględnieniem kryteriów stosowanych przy wyborze obszarów, które mają być objęte planowaną inspekcją, ustaleń praktycznych i działań następczych.

Dodatki

- Dodatek 1: Kopia ważnego pozwolenia na wytwarzanie.
 - Dodatek 2: Wykaz wytworzonych postaci farmaceutycznych, wraz z nazwami INN lub nazwami zwyczajowymi (o ile są dostępne) farmaceutycznych składników czynnych (API).
 - Dodatek 3: Kopia ważnego certyfikatu GMP.
 - Dodatek 4: Wykaz producentów kontraktowych i laboratoriów, w tym adresy i dane kontaktowe oraz schematy łańcuchów dostaw na potrzeby tych działań zleconych na zewnątrz.
 - Dodatek 5: Schematy organizacyjne.
 - Dodatek 6: Plany obszarów produkcyjnych, w tym przepływy materiałów i personelu oraz ogólne schematy procesów wytwarzania dla każdego rodzaju produktu (postaci farmaceutycznej), a także plany magazynów i obszarów przechowywania.
 - Dodatek 7: Rysunki schematyczne systemów wodnych.
 - Dodatek 8: Wykaz głównych urządzeń produkcyjnych i głównego sprzętu laboratoryjnego.
-

ZAŁĄCZNIK VII

STOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W PROCESIE WYTWARZANIA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

I. ZASADY OGÓLNE

Wymogi określone w niniejszym załączniku mają zastosowanie do stosowania promieniowania jonizującego w procesie wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych. Wymogi szczegółowe określone w niniejszym załączniku mają zastosowanie wyłącznie do procesu stosowania promieniowania jonizującego, przy czym inne aspekty procesu wytwarzania muszą być zgodne z wymogami określonymi w niniejszym rozporządzeniu.

Wymaganą dawkę promieniowania, która ma być zastosowana, w tym odpowiednie limity, określa się w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

II. POMIESZCZENIA

Pomieszczenia muszą być zaprojektowane i eksploatowane w sposób umożliwiający oddzielenie pojemników napromienionych od nienapromienionych, aby uniknąć ich zanieczyszczenia krzyżowego. W przypadku gdy materiały są przetwarzane w zamkniętych pojemnikach do napromieniania, może nie być konieczne oddzielenie materiałów przeznaczonych do stosowania w procesie wytwarzania produktów leczniczych od innych rodzajów materiałów, pod warunkiem że nie istnieje ryzyko wzajemnych zanieczyszczeń. Wyklucza się wszelką możliwość zanieczyszczenia produktów radionuklidem ze źródła.

III. SPRZĘT

III.1. **Dozymetry**

III.1.1. Stosowane dozymetry kalibruje się zgodnie z odpowiednimi normami. Okres ważności kalibracji podlega udokumentowaniu na piśmie wraz z odpowiednim uzasadnieniem i musi być przestrzegany.

III.1.2. Ten sam przyrząd stosuje się zwykle do ustalenia krzywej wzorcowej dozymetrów oraz do pomiaru zmiany ich absorbancji po napromienianiu. Jeżeli stosuje się różne przyrządy, to dla każdego z nich ustala się absorbancję bezwzględną.

III.1.3. W zależności od rodzaju stosowanego dozymetru odpowiednio uwzględnia się możliwe przyczyny niedokładności, w tym zmianę zawartości wilgoci, zmianę temperatury, czas, jaki upłynął między napromienianiem a pomiarem lub moc dawki.

III.1.4. Długość fali przyrządu stosowanego do pomiarów zmiany absorbancji dozymetrów oraz przyrządu używanego do pomiarów ich grubości podlegają regularnym kontrolom kalibracji w odstępach czasu ustalonych z uwzględnieniem ich stabilności, zastosowania i użycia.

III.2. **Urządzenia do napromieniania**III.2.1. *Kwalifikacja*

III.2.1.1. Za pomocą odpowiedniej dokumentacji wykazuje się, że urządzenia do napromieniania pracują stabilnie w ustalonych wcześniej limitach, gdy są eksploatowane zgodnie ze specyfikacjami procesu. W tym kontekście wcześniej ustalone limity to maksymalne i minimalne dawki przeznaczone do pochłonięcia przez pojemnik do napromieniania. Nie może dojść do sytuacji, w której w działaniu urządzenia do napromieniania występują takie zmiany, że dawka przyjęta przez pojemnik wykracza poza te limity bez wiedzy operatora.

III.2.1.2. W przypadku zmiany w procesie lub urządzeniu do napromieniania, która mogłaby wpłynąć na rozkład dawki w pojemniku do napromieniania (np. wymiana źródła promieniowania), ponownie ocenia się, czy urządzenie do napromieniania nadal pracuje stabilnie w ustalonych wcześniej limitach. Zakres wymaganej oceny zależy od zakresu zmiany w urządzeniu do napromieniania lub we wsadzie.

III.2.2. Urządzenia wykorzystujące promieniowanie gamma

III.2.2.1. Projekt

Urządzenie do napromieniania musi być zaprojektowane z uwzględnieniem faktu, że dawka promieniowania pochłonięta przez konkretną część pojemnika do napromieniania w dowolnym punkcie urządzenia do napromieniania może być zależna od następujących czynników:

- aktywności i geometrii źródła,
- odległości od źródła do pojemnika,
- okresu napromieniania kontrolowanego przez ustawienie czasu lub prędkość transportera,
- składu i gęstości materiału, w tym innych produktów, między źródłem a określoną częścią pojemnika,
- ścieżki przejścia pojemników przez urządzenie do napromieniania metodą ciągłą lub konfiguracji załadunku urządzeniu do napromieniania metodą cykliczną,
- liczby cykli ekspozycji.

III.2.2.2. Ustalenie przestrzennego rozkładu dawki

Wyniki procedury ustalania przestrzennego rozkładu dawki określają minimalne i maksymalne pochłonięte dawki w produkcie i na powierzchni pojemnika w odniesieniu do danego zestawu parametrów urządzeń do napromieniania, gęstości produktu i konfiguracji załadunku.

W odniesieniu do procedury ustalania przestrzennego rozkładu dawki zastosowanie mają następujące elementy:

- a) urządzenie do napromieniania wypełnia się pojemnikami do napromieniania zawierającymi atrapy produktu lub produkt modelowy o ujednocionej gęstości. Dozymetry umieszcza się w co najmniej trzech załadowanych pojemnikach do napromieniania, przechodzących przez urządzenie do napromieniania i otoczonych podobnymi pojemnikami lub atrapami produktu. Jeżeli produkt nie jest jednolicie zapakowany, dozymetry umieszcza się w większej liczbie pojemników;
- b) rozmieszczenie dozymetrów zależy od wielkości pojemnika do napromieniania. Na przykład w przypadku pojemników o wymiarach 1 m x 1 m x 0,5 m może być odpowiednie zastosowanie w całej objętości pojemnika trójwymiarowej siatki o boku 20 cm, obejmującej także jego zewnętrzne powierzchnie. Jeżeli z wcześniejszej charakterystyki działania urządzenia do napromieniania są znane miejsca występowania dawki minimalnej i maksymalnej, to niektóre dozymetry mogą być usunięte z obszarów występowania dawki średniej i rozmieszczone w obszarze występowania dawek ekstremalnych, tak aby utworzyły w tym obszarze siatkę o boku 10 cm;
- c) najlepiej byłoby, gdyby zastosowano dozymetry wzorcowe ze względu na ich większą precyzję. Dopuszczalne są dozymetry rutynowe, ale zaleca się umieszczenie dodatkowo dozymetrów wzorcowych w miejscach, w których oczekuje się występowania dawki minimalnej i maksymalnej, oraz w miejscach rutynowej kontroli jednakowych pojemników do napromieniania. Zaobserwowane wartości dawki będą związane ze zmiennością losową, która może być oszacowana na podstawie zmian w serii pomiarów;
- d) minimalną obserwowaną dawkę mierzoną rutynowymi dozymetrami, niezbędną do zapewnienia, by wszystkie pojemniki do napromieniania otrzymywały minimalną wymaganą dawkę, ustala się na podstawie znanej zmienności losowej stosowanych dozymetrów rutynowych;
- e) podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki parametry urządzenia do napromieniania są utrzymywane na stałym poziomie, monitorowane oraz zapisywane. Zapisy te są przechowywane wraz z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

III.2.3. Urządzenia wykorzystujące promieniowanie elektronowe

III.2.3.1. Projekt

Urządzenie do napromieniania musi być zaprojektowane z uwzględnieniem faktu, że dawka promieniowania pochłonięta przez konkretną część napromienianego produktu w dowolnym punkcie urządzenia do napromieniania może być zależna od następujących czynników:

- charakterystyki wiązki promieniowania, tj.: energii elektronów, średniego prądu wiązki elektronów, szerokości i równomierności skanowania wiązki,
- prędkości transportera,

- składu i gęstości produktu,
- składu, gęstości i grubości materiału pomiędzy okienkiem, z którego wysyłane jest promieniowanie, a poszczególnymi częściami produktu,
- odległości pomiędzy okienkiem a pojemnikiem.

III.2.3.2. Ustalenie przestrzennego rozkładu dawki

Wyniki procedury ustalania przestrzennego rozkładu dawki określają minimalne i maksymalne pochłonięte dawki w produkcie i na powierzchni pojemnika w odniesieniu do danego zestawu parametrów urządzeń do napromieniania, gęstości produktu i konfiguracji załadunku.

Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki umieszcza się dozymetry pomiędzy warstwami jednorodnego absorbentu, tworząc atrapę produktu, lub pomiędzy warstwami produktów reprezentatywnych o jednolitej gęstości w taki sposób, aby w obrębie maksymalnego zasięgu elektronów można było wykonać przynajmniej dziesięć pomiarów. Zastosowanie mają również wymogi określone w sekcji III.2.2.2 lit. b)–d).

IV. DOKUMENTACJA

- IV.1. Liczba pojemników otrzymanych, napromienionych i wysłanych musi być wzajemnie uzgadniana oraz zgodna z powiązaną dokumentacją. Odnotowuje się i usuwa wszelkie rozbieżności.
- IV.2. Operator urządzenia do napromieniania poświadcza na piśmie zakres dawek otrzymanych przez każdy napromieniony pojemnik w obrębie serii bądź dostawy.
- IV.3. Zapisy dotyczące procesu i kontroli w odniesieniu do każdej napromienionej serii są sprawdzane i podpisywane przez wyznaczoną osobę odpowiedzialną oraz archiwizowane.
- IV.4. Dokumentację związaną z walidacją/kwalifikacją urządzeń do napromieniania przechowuje się przez rok po upływie daty ważności lub co najmniej przez pięć lat po zwolnieniu ostatniego produktu napromienionego w danym urządzeniu, w zależności od tego, który z tych terminów jest dłuższy.

V. PRZETWARZANIE

V.1. Zasady ogólne

- V.1.1. Pojemniki do napromieniania są pakowane zgodnie z określonymi konfiguracjami załadunku ustalonymi podczas walidacji.
- V.1.2. W trakcie procesu dawka promieniowania dochodząca do pojemników do napromieniania jest monitorowana przy użyciu zwalidowanych procedur dozymetrycznych. Zależność pomiędzy tą dawką a dawką pochłoniętą przez produkt znajdujący się wewnątrz pojemnika musi zostać ustalona podczas walidacji procesu i w ramach kwalifikacji urządzeń do napromieniania.
- V.1.3. W celu odróżnienia pojemników napromienianych od nienapromienianych pomocniczo stosuje się wskaźniki promieniowania. Nie stosuje się ich jednak jako jedyne sposobu rozróżnienia ani nie uznaje za wskaźnik prawidłowego przetwarzania.
- V.1.4. Przetwarzanie mieszanych wsadów pojemników w komorze do napromieniania wykonuje się tylko wówczas, gdy istnieją dowody potwierdzające, że dawka promieniowania otrzymywana przez pojedyncze pojemniki utrzymuje się w obrębie określonych limitów.

V.1.5. Jeśli wymagana dawka promieniowania jest – zgodnie z projektem – osiągana podczas więcej niż jednej ekspozycji lub podczas więcej niż jednego przejścia, określa się to w ramach umowy, w tym odpowiednie informacje szczegółowe dotyczące określonego wcześniej okresu napromieniania. O nieplanowanych przerwach podczas napromieniania, które wydłużają proces napromieniania poza specyfikacje określone w umowie, powiadamia się zleceniodawcę, który informuje o tym osobę wykwalifikowaną.

V.1.6. Produkty nienapromienione muszą być zawsze oddzielone od produktów napromienionych. Metody osiągnięcia tego celu obejmują wykorzystanie wskaźników promieniowania i odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń.

V.2. Urządzenia wykorzystujące promieniowanie gamma

V.2.1. W przypadku napromieniania metodą ciągłą ⁽¹⁾ zastosowanie mają następujące zasady:

- a) dozymetry umieszcza się w taki sposób, aby przez cały czas przynajmniej dwa były eksponowane na promieniowanie;
- b) musi istnieć wskaźnik prawidłowej pozycji źródła i blokada zatrzymująca transporter w przypadku nieodpowiedniej pozycji źródła. Szybkość transportera musi być stale kontrolowana i rejestrowana.

V.2.2. W przypadku napromieniania metodą cykliczną ⁽²⁾ zastosowanie mają następujące zasady:

- a) co najmniej dwa dozymetry są umieszczone w miejscach odpowiadających dawce minimalnej;
- b) czas przemieszczania się źródła i ekspozycji w odniesieniu do każdej serii są monitorowane i dokumentowane.

V.2.3. W przypadku założonej dawki kalibrację miernika czasu lub szybkości transportera dostosowuje się do rozpadu i dodawania źródła. Okres ważności kalibracji miernika czasu lub szybkości jest dokumentowany i przestrzegany.

V.3. Urządzenia wykorzystujące promieniowanie elektronowe

V.3.1. Dozymetr umieszcza się na każdym pojemniku.

V.3.2. Średni prąd wiązki, energię elektronów, szerokość skanowania wiązki i szybkość transportera rejestruje się w sposób ciągły. Zmienne te, inne niż prędkość transportera, są kontrolowane w ramach wcześniej ustalonych limitów zgodnie z sekcją III.2.1.

VI. WALIDACJA PROCESU

VI.1. W ramach walidacji procesu wykazuje się, że dostarczenie zamierzonej dawki pochłoniętej do produktu pozwoli osiągnąć oczekiwane rezultaty.

VI.2. Walidacja obejmuje ustalanie przestrzennego rozkładu dawki w celu określenia rozkładu dawki pochłoniętej w pojemniku do napromieniania, gdy jest on załadowany produktem w określonej konfiguracji.

VI.3. Specyfikacja procesu napromieniania obejmuje co najmniej następujące elementy:

- a) szczegółowe informacje dotyczące opakowania produktu;
- b) konfiguracje załadunku produktu w pojemniku do napromieniania. W przypadku gdy w pojemniku do napromieniania dopuszcza się mieszanie produktów, należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby nie dochodziło do niedostatecznego dozowania gęstych produktów lub zacinienia innych produktów przez produkty gęste. Każdy układ produktu mieszanego musi zostać określony i zwalidowany;

⁽¹⁾ Do celów niniejszego załącznika „napromienianie metodą ciągłą” oznacza rodzaj procesu napromieniania, w którym automatyczny układ przesuwa produkty do komory napromieniania, od źródła promieniowania wzdłuż określonej ścieżki i z odpowiednią prędkością, a następnie wyprowadza je z komory.

⁽²⁾ Do celów niniejszego załącznika „napromienianie metodą cykliczną” oznacza rodzaj procesu napromieniania, w którym produkt jest ułożony na ustalonych miejscach wokół źródła promieniowania i nie może być załadowywany lub wyładowywany podczas ekspozycji na promieniowanie.

- c) konfigurację załadunku pojemników do napromieniania wokół źródła (napromienianie metodą cykliczną) lub ścieżkę prowadzącą przez komorę (napromienianie metodą ciągłą);
- d) maksymalne i minimalne limity dawki pochłoniętej przez produkt, a także związaną z nimi rutynową dozymetrię;
- e) maksymalne i minimalne limity dawki pochłoniętej przez pojemnik do napromieniania oraz związaną z nimi rutynową dozymetrię w celu monitorowania tej dawki pochłoniętej;
- f) inne parametry procesu, w tym moc dawki, maksymalny czas ekspozycji, liczbę ekspozycji itp.

W przypadku gdy napromienianie jest zlecane osobie trzeciej, wymagania określone w lit. d) i e) stanowią część umowy.

VII. MONITOROWANIE MIKROBIOLOGICZNE

Za monitorowanie mikrobiologiczne odpowiada producent weterynaryjnego produktu leczniczego. Monitoring środowiska i monitorowanie obciążenia biologicznego przed napromienianiem może być wymagane zgodnie z zapisami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VIII. PODWYKONAWSTWO

VIII.1. W przypadku gdy obróbka przez napromienianie jest zlecana podwykonawcy, podwykonawca musi posiadać odpowiednie pozwolenie na wytwarzanie.

VIII.2. Producent weterynaryjnego produktu leczniczego ponosi odpowiedzialność za jakość produktu, w tym za osiągnięcie celu napromieniania. Podwykonawca odpowiedzialny za proces napromieniania zapewnia, aby dawka promieniowania wymagana przez producenta została dostarczona do pojemnika do napromieniania (tj. zewnętrznego pojemnika, w którym produkty są napromieniane).

—

ZAŁĄCZNIK VIII

I. Wzór potwierdzenia wytwarzania częściowego

[NAGŁÓWEK PAPIERU FIRMOWEGO PRODUCENTA, KTÓRY PRZEPROWADZIŁ DZIAŁANIA W ZAKRESIE WYTWARZANIA]

1. Nazwa produktu i opis etapu wytwarzania (np. tabletki paracetamolu, pakowanie blistrów w opakowania podstawowe).
2. Numer serii.
3. Nazwa i adres zakładu prowadzącego wytwarzanie częściowe.
4. Odniesienie do pisemnej umowy określającej szczegółowo obowiązki obu stron (zgodnie z art. 43).
5. Oświadczenie potwierdzające:

Niniejszym potwierdzam, że etapy wytwarzania, o których mowa w pisemnej umowie, o której mowa w sekcji 4, zostały przeprowadzone w pełnej zgodności z wymogami dobrej praktyki wytwarzania mającymi zastosowanie w UE oraz z warunkami opisanymi w tej umowie, zgodnie z informacjami przekazanymi przez [zleceniodawcę/producenta dokonującego certyfikacji i zwolnienia serii].
6. Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej potwierdzającej wytwarzanie częściowe.
7. Podpis osoby wykwalifikowanej potwierdzającej wytwarzanie częściowe.
8. Data złożenia podpisu.

II. Wzór certyfikatu zwolnienia serii

[NAGŁÓWEK PAPIERU FIRMOWEGO PRODUCENTA DOKONUJĄCEGO CERTYFIKACJI I ZWOLNIENIA SERII]

1. Nazwa, moc/siła działania, postać farmaceutyczna i wielkość opakowania (identyczne z tekstem na opakowaniu produktu gotowego).
2. Numer serii produktu gotowego.
3. Nazwa kraju/krajów przeznaczenia serii, przynajmniej w przypadku, gdy znajdują się one na terytorium UE.
4. Oświadczenie o certyfikacji:

Niniejszym zaświadczam, że wszystkie etapy wytwarzania tej serii produktu gotowego zostały przeprowadzone w pełnej zgodności z wymogami dobrej praktyki wytwarzania mającymi zastosowanie w UE oraz z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu *[należy dodać wyłącznie w przypadku wywozu serii: w kraju(-ach) przeznaczenia]*.
5. Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej dokonującej certyfikacji serii.
6. Podpis osoby wykwalifikowanej dokonującej certyfikacji serii.
7. Data złożenia podpisu.

ZAŁĄCZNIK IX

BADANIE WARUNKUJĄCE ZWOLNIENIE WYKONYWANE W CZASIE RZECZYWISTYM I ZWOLNIENIE PARAMETRYCZNE

- I. BADANIE WARUNKUJĄCE ZWOLNIENIE WYKONYWANE W CZASIE RZECZYWISTYM
- I.1. W podejściu opartym na badaniu warunkującym zwolnienie wykonywanym w czasie rzeczywistym połączenie monitorowania i kontroli wewnątrzprocesowych może zastąpić badanie produktu końcowego w kontekście zwolnienia serii. Podejście to może zostać wdrożone tylko wtedy, gdy zostało zatwierdzone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
- I.2. Przy opracowywaniu strategii badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym uwzględnia się następujące kryteria minimalne:
- proponowane pomiar i kontrola w czasie rzeczywistym odpowiednich cech materiałów w trakcie procesu oraz parametrów procesu muszą być wiarygodnymi predyktorami odpowiadających im cech produktu gotowego,
 - zasadność zastąpienia badań produktu końcowego przez połączenie odpowiednio ocenionych cech materiału i kontroli wewnątrzprocesowej musi być naukowo udowodniona,
 - łączne dane z pomiarów procesu (parametry procesu i cechy materiału) oraz wszelkie inne dane dotyczące badań wygenerowane podczas procesu wytwarzania muszą stanowić solidną podstawę do podjęcia decyzji o zwolnieniu serii.
- I.3. Strategia badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym musi być zintegrowana i kontrolowana jako część systemu jakości farmaceutycznej, w szczególności w odniesieniu do:
- a) personelu: wdrożenie badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym wymaga udziału zespołu wielofunkcyjnego/wielodyscyplinarnego, posiadającego odpowiednie doświadczenie w takich obszarach jak inżynieria, analiza, modelowanie chemometryczne czy statystyka;
 - b) strategii kontroli: podczas wdrażania badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym kluczowe jest zapewnienie solidności kontroli stosowanych w trakcie procesu wytwarzania oraz ich odpowiedności do zapewnienia jakości produktu i stałej produkcji. Strategia kontroli jest dostosowywana w trakcie całego cyklu życia w świetle zdobytej wiedzy i zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w zakresie jakości;
 - c) zarządzania zmianami: wymogi określone w art. 26 ust. 3 są szczególnie istotne przy wdrażaniu badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym;
 - d) polityki walidacji i kwalifikacji: kwalifikacja i walidacja metod analitycznych in-line⁽¹⁾ i on-line⁽²⁾ ma szczególne znaczenie w przypadku wdrażania badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym, zwłaszcza gdy stosowane są zaawansowane metody analityczne. Szczególną uwagę należy zwrócić na miejsce, w którym sonda do pobierania próbek umieszczona jest w sprzęcie produkcyjnym;
 - e) wszelkie odchylenia lub niepowodzenia procesu są szczegółowo wyjaśniane, a wszelkie niekorzystne trendy wskazujące na zmianę stanu kontroli procesu, sprzętu lub obiektów są odpowiednio monitorowane;
 - f) ważne jest ciągłe uczenie się poprzez gromadzenie i analizę danych w całym cyklu życia produktu. Producenci dokonują naukowej oceny danych (w tym trendów w zakresie danych), aby ocenić możliwości poprawy jakości lub spójności. W przypadku wdrażania zmian stosuje się art. 26 ust. 3.

(1) Sprzęt badawczy jest zintegrowany z linią wytwarzania, w przypadku gdy analizę przeprowadza się w warunkach wytwarzania. Po wykonaniu pomiaru próbka przesuwa się w sposób ciągły do przodu wzdłuż strumienia. Była to pierwotna metoda analizy w czasie rzeczywistym.

(2) Próbkę jest pobierana z linii wytwarzania w sposób statystycznie reprezentatywny i wprowadzana do strefy pomiarowej. Warunki pomiaru są podobne do warunków na linii wytwarzania. Po dokonaniu pomiaru próbka może być odprowadzona jako odpad lub ponownie wprowadzona do linii wytwarzania.

- I.4. Jeżeli w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu zatwierdzono badanie warunkujące zwolnienie wykonywane w czasie rzeczywistym, podejście to jest rutynowo stosowane w odniesieniu do zwalniania serii i nie może być zastąpione badaniem produktu końcowego (chyba że zostaną zmienione warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu). W przypadku niezadowolających wyników badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym lub pojawienia się trendu wskazującego na pogarszające się wyniki przeprowadza się szczegółowe postępowanie wyjaśniające. Wyniki postępowania należy uwzględnić przy podejmowaniu decyzji o zwolnieniu serii (zwolnienie może nastąpić tylko wtedy, gdy zostanie ustalone, że produkt jest zgodny z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i z dobrą praktyką wytwarzania). Trendy są odpowiednio monitorowane.
- I.5. Cechy (np. jednolitość zawartości), które są pośrednio kontrolowane w drodze zatwierdzonego badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym, umieszcza się w certyfikacie analitycznym danej serii. Przywołuje się zatwierdzoną metodę badania produktu końcowego, a wyniki podaje jako „Zgodne, jeśli badano” z adnotacją: „Kontrolowano w drodze zatwierdzonego badania warunkującego zwolnienie wykonywanego w czasie rzeczywistym”.
- II. ZWOLNIENIE PARAMETRYCZNE
- II.1. Zwolnienie parametryczne produktów sterylizowanych finalnie to zwolnienie serii na podstawie przeglądu krytycznych parametrów kontroli wewnątrzprocesowej zamiast polegania na badaniu sterylności produktu końcowego. Zastosowanie mają wymogi określone w załączniku I dotyczące sterylizacji finalnej.
- II.2. Badanie sterylności produktu końcowego jest ograniczone pod względem zdolności wykrywania zanieczyszczenia, ponieważ wykorzystuje jedynie niewielką liczbę próbek w stosunku do całkowitej wielkości serii, a także dlatego, że pożywka może stymulować wzrost tylko niektórych mikroorganizmów. W związku z tym badanie sterylności produktu końcowego zapewnia jedynie możliwość wykrycia poważnych awarii w systemie zapewniania sterylności (tj. awarii, które skutkują zanieczyszczeniem dużej liczby jednostek produktu lub zanieczyszczeniem określonymi mikroorganizmami, których wzrost jest wspomagany przez zastosowane podłoże do hodowli). Natomiast dane pochodzące z kontroli wewnątrzprocesowych (np. obciążenie biologiczne produktu przed sterylizacją lub monitoring środowiska) oraz z monitorowania odpowiednich parametrów sterylizacji mogą dostarczyć dokładniejszych i bardziej istotnych informacji na potrzeby zapewnienia sterylności produktu.
- II.3. Zwolnienie parametryczne może być stosowane wyłącznie do produktów sterylizowanych w pojemniku końcowym przy użyciu wilgotnego ciepła, suchego ciepła albo promieniowania jonizującego (zwolnienie dozymetryczne), zgodnie z wymogami Farmakopei Europejskiej. Ponadto wymagane jest, aby producent posiadał udokumentowaną zgodność z dobrą praktyką wytwarzania oraz solidny program zapewniania sterylności w celu wykazania spójnej kontroli wewnątrzprocesowej i zrozumienia procesu.
- II.4. Program zapewnienia sterylności musi być udokumentowany i obejmować co najmniej identyfikację i monitorowanie krytycznych parametrów procesu, opracowanie cyklu sterylizatora i jego walidację, walidację integralności pojemnika/opakowania, kontrolę obciążenia biologicznego, program monitoringu środowiska oraz odpowiednie kwestie dotyczące personelu, pomieszczeń, sprzętu i instalacji wspomagających.
- II.5. Zarządzanie ryzykiem ma zasadnicze znaczenie dla zwolnienia parametrycznego i polega na ograniczaniu czynników zwiększających ryzyko nieosiągnięcia i nieutrzymania sterylności w każdej jednostce każdej serii. W przypadku rozważania zastosowania zwolnienia parametrycznego w odniesieniu do nowego produktu lub procesu przeprowadza się ocenę ryzyka na etapie opracowywania procesu, w tym – w stosownych przypadkach – ocenę danych produkcyjnych istniejących produktów. Jeżeli produkt lub proces już istnieją, taka ocena ryzyka musi obejmować ocenę danych historycznych.
- II.6. Personel zaangażowany w proces zwolnienia parametrycznego musi posiadać doświadczenie w następujących obszarach: mikrobiologia, zapewnienie sterylności, inżynieria, produkcja i sterylizacja. Należy udokumentować kwalifikacje, doświadczenie i przeszkolenie personelu zaangażowanego w zwalnianie parametryczne.
- II.7. Wszelkimi proponowanymi zmianami, które mogą mieć wpływ na zapewnienie sterylności, zajmuje się zgodnie z art. 26 ust. 3 odpowiedni personel posiadający kwalifikacje i doświadczenie w zakresie zapewniania sterylności.

- II.8. W celu wsparcia zwolnienia parametrycznego opracowuje się program monitorowania obciążenia biologicznego produktu i materiałów opakowań podstawowych przed sterylizacją. Monitorowanie przeprowadza się w odniesieniu do każdej serii, a miejsca pobierania próbek napełnionych jednostek przed sterylizacją są wybierane na zasadzie najgorszego przypadku i muszą być reprezentatywne dla danej serii. Wszelkie wykryte organizmy są identyfikowane w celu potwierdzenia, że nie tworzą one form przetrwalnikowych, które mogą być bardziej odporne na proces sterylizacji.
 - II.9. Odpowiedni pomiar krytycznych parametrów procesu podczas sterylizacji jest wymogiem krytycznym w programie zwolnienia parametrycznego. Określa się normy stosowane w odniesieniu do urządzeń do pomiaru procesów, a ich kalibracja musi być zgodna z normami krajowymi lub międzynarodowymi.
 - II.10. Krytyczne parametry procesu są ustalane, definiowane i poddawane okresowej ponownej ocenie. Zakresy operacyjne opracowuje się na podstawie procesu sterylizacji, zdolności procesu, limitów tolerancji kalibracji i krytyczności parametrów.
 - II.11. Rutynowe monitorowanie sterylizatora musi wykazać, że w każdym cyklu spełnione są zwalidowane warunki niezbędne do przeprowadzenia określonego procesu. Krytyczne procesy muszą być szczególnie monitorowane podczas fazy sterylizacji.
 - II.12. Należy prowadzić zapisy ze sterylizacji, które obejmują wszystkie krytyczne parametry procesu. Zapisy ze sterylizacji sprawdza się pod kątem zgodności ze specyfikacjami za pomocą co najmniej dwóch niezależnych systemów. Systemy te mogą składać się z dwóch osób lub ze zwalidowanego systemu komputerowego oraz jednej osoby.
 - II.13. Po zatwierdzeniu zwolnienia parametrycznego w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu decyzje o zwolnieniu lub odrzuceniu serii opierają się na zatwierdzonych specyfikacjach i przeglądzie krytycznych danych dotyczących kontroli wewnątrzprocesowej. Rutynowe kontrole sterylizatora, zmiany, odchylenia, nieplanowane i rutynowe planowane czynności konserwacyjne są zapisywane, oceniane i zatwierdzane przed zwolnieniem produktów do obrotu. Badanie sterylności nie może unieważnić niezgodności ze specyfikacją dotyczącą zwolnienia parametrycznego.
-