

**ROZPORZĄDZENIE  
MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 2015 r.

**w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**

Na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.<sup>2)</sup>) zarządza się, co następuje:

**§ 1.** Rozporządzenie określa:

- 1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 1 do rozporządzenia,
- 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych zawarte w załączniku nr 2 do rozporządzenia,
- 3) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych zawarte w załączniku nr 3 do rozporządzenia,
- 4) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące dokumentacji związanej z wytwarzaniem zawarte w załączniku nr 4 do rozporządzenia,
- 5) dodatkowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 5 do rozporządzenia.

**§ 2.** 1. Do produktów leczniczych wytwarzanych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia w pomieszczeniach, w których wytwarza się także inne produkty lecznicze, przepisy pkt 3.6 i 5.20 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w zakresie dotyczącym oceny toksykologicznej, stosuje się od dnia 30 listopada 2015 r.

---

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 22 września 2014 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1268).

<sup>2)</sup> Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342 i 1544, z 2013 r. poz. 1245, z 2014 r. poz. 822 i 1491 oraz z 2015 r. poz. 28.

2. Do produktów leczniczych weterynaryjnych wytwarzanych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia w pomieszczeniach, w których wytwarza się także inne produkty lecznicze weterynaryjne, przepisy pkt 3.6 i 5.20 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w zakresie dotyczącym oceny toksykologicznej, stosuje się od dnia 31 maja 2016 r.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem następującym po dniu ogłoszenia, z wyjątkiem pkt 3.6 i 5.20 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w zakresie dotyczącym oceny toksykologicznej, które wchodzi w życie z dniem 1 czerwca 2015 r.<sup>3)</sup>

**MINISTER ZDROWIA**

Za zgodność pod względem  
prawnym i redakcyjnym

**DYREKTOR**  
Departamentu Prawnego

Władysław Puzoń  
radca prawny

ZASTĘPCA DYREKTORA  
Departamentu Prawnego  
Alina Budziszewska-Makulska

<sup>3)</sup> Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2014 r. poz. 318), które utraciło moc z dniem wejścia w życie ustawy z dnia 19 grudnia 2014 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2015 r. poz. 28).

23.2.15  
2-5/12

Załączniki  
do rozporządzenia  
Ministra Zdrowia  
z dnia ..... (poz. ...)

Załącznik nr 1

## OGÓLNE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

- § 1. 1. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym.
2. W przypadku konieczności wprowadzenia zmian do dokumentacji stanowiącej podstawę do dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub dokumentacji stanowiącej podstawę wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego wytwórca składa wnioski do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o wprowadzenie takiej zmiany.
- § 2. Wytwórca opracuje i stosuje System Zapewnienia Jakości w wytwarzaniu produktów leczniczych.
- § 3. 1. Wytwórca w danym miejscu wytwarzania zatrudni zespół kompetentnych, wykształconych i wyszkolonych pracowników umożliwiających zapewnienie jakości przy wytwarzaniu produktów leczniczych.
2. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa, w tym Osób Wykwalifikowanych odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania, określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe są określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa.
3. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa, zakresy obowiązków i odpowiedzialności zatwierdzone są zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.
4. Pracownicy przechodzą szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i doksztalające. Skuteczność szkoleń jest weryfikowana. Szkolenia obejmują co najmniej teorię i praktykę funkcjonowania Systemu Zapewnienia Jakości oraz Dobrą Praktykę Wytwarzania.
5. Wytwórca opracuje i stosuje programy zachowania higieny, odpowiednie do rodzaju działalności i zakresu wytwarzania. Programy zachowania higieny obejmują w szczególności procedury dotyczące kontroli zdrowia, higieny i odzieży roboczej pracowników.
- § 4. 1. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, są rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, zainstalowane i konserwowane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.
2. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń uwzględniają konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełnienia pomyłek oraz umożliwiają skuteczne czyszczenie i konserwację, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń innym materiałem lub produktem, zwanym dalej „zanieczyszczeniem krzyżowym”, oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.
3. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wytwarzania, które mają istotny wpływ na jakość produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.
- § 5. 1. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania różnych operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te są sformułowane w jasny sposób, wolne od błędów i aktualizowane.
2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, obejmuje uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące serii produktu leczniczego, tak aby umożliwić prześledzenie historii wytwarzania danej serii produktu leczniczego oraz zmian wprowadzanych podczas rozwoju badanego produktu leczniczego.
3. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii do obrotu.

4. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii badanych produktów leczniczych przechowuje się co najmniej przez pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto daną serię.
5. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca zwaliduje te systemy, udowadniając, że zarejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas i udostępniane właściwym organom na ich żądanie.
6. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w ust. 5, są łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed utratą lub zniszczeniem, w szczególności poprzez wykonanie kopii lub przetworzenie w innym systemie przechowywania danych, przy czym wytwórca ma możliwość odtworzenia historii przetwarzania danych.

§ 6. 1. Operacje produkcyjne są przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami i procedurami oraz zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym rozporządzeniu. W celu skutecznej kontroli procesu wytwarzania zapewnia się właściwe i wystarczające środki techniczne oraz organizacyjne. Odchylenia od ustalonego przebiegu procesu oraz wady produktu leczniczego są udokumentowane, a ich przyczyny dokładnie wyjaśnione.

2. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i pomieszaniu produktów leczniczych. W przypadku badanych produktów leczniczych szczególną uwagę zwraca się na postępowanie z produktem podczas i po wykonaniu operacji związanych z zakodowaniem.
3. W przypadku produktów leczniczych nowe procesy oraz istotne zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych podlegają zwalidowaniu. Krytyczne etapy procesów wytwarzania są regularnie rewalidowane.
4. W przypadku badanych produktów leczniczych, proces wytwarzania jest zwalidowany w możliwym zakresie, z uwzględnieniem stanu badań naukowych i prac rozwojowych dotyczących badanego produktu leczniczego. Walidacji poddane są co najmniej krytyczne etapy procesu. Etapy dotyczące projektowania i rozwoju procesu wytwarzania są w pełni udokumentowane.

§ 7. 1. Wytwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od działu produkcji i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

2. Osoba, o której mowa w ust. 1, ma do swojej dyspozycji co najmniej jedno laboratorium kontroli jakości, z odpowiednim zespołem pracowników i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.
3. W przypadku produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych importowanych, badania może przeprowadzić laboratorium kontrolne przyjmujące zlecenie na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.
4. W przypadku badanych produktów leczniczych sponsor zapewnia, że laboratorium kontrolne przyjmujące zlecenie wykona zleczone badania zgodnie z dokumentacją, na podstawie której zostało wydane pozwolenie na przeprowadzenie badań klinicznych. Jeżeli badane produkty lecznicze są importowane, wykonanie analiz nie jest obowiązkowe.
5. Podczas kontroli produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu lub do użycia w badaniach klinicznych, system kontroli jakości uwzględnia wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.
6. Próby z danej serii produktu leczniczego końcowego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.
7. W przypadku badanych produktów leczniczych przechowuje się próby produktu luzem o odpowiedniej wielkości z wytworzonej serii produktu luzem oraz kluczowych składników opakowania użytych do zapakowania wytworzonej serii produktu końcowego.
8. Próby, o których mowa w ust. 7, są przechowywane co najmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego była użyta dana seria, w zależności od tego, który z tych terminów wypada później.
9. Próby materiałów używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu leczniczego do obrotu. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.
10. W przypadku materiałów wyjściowych lub produktów leczniczych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach, albo takich, których przechowywanie związane jest ze szczególnym ryzykiem,

wytwórca, za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego, może określić inne warunki pobierania i przechowywania prób.

11. Przechowywane próby udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej na ich żądanie.

- § 8. 1. Wytwórca rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu leczniczego z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego o okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego, i wskazuje kraje, do których produkt leczniczy został wysłany.
2. Wytwórca badanych produktów leczniczych we współpracy ze sponsorem opracuje i stosuje system rejestracji i rozpatrywania reklamacji oraz skuteczny system niezwłocznego wycofywania badanego produktu, który został już dostarczony.
  3. Wytwórca rejestruje reklamacje dotyczące wady produktu, wyjaśnia przyczynę powstania wady i informuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o wadach mogących być przyczyną wycofania produktu lub decyzji o ograniczeniu dostaw.
  4. W przypadku badanych produktów leczniczych identyfikuje się miejsca, w których prowadzono badania, i wskazuje się kraje, do których produkt został wysłany. W przypadku badanych produktów leczniczych, które posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego, we współpracy ze sponsorem, powiadamia podmiot odpowiedzialny o wadzie produktu dopuszczonego do obrotu na podstawie tego pozwolenia.
  5. Sponsor wdraża procedurę niezwłocznego odsłepienia produktów leczniczych (tj. ujawnienia tożsamości produktu zaślepionego), konieczną do niezwłocznego wycofania danego produktu w sposób, o którym mowa w ust. 2. Sponsor zapewni, że procedura ujawni tożsamość zaślepionego produktu tylko w takim zakresie, w jakim jest to konieczne.
- § 9. 1. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią Systemu Zapewnienia Jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze.
2. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania zaleconych działań naprawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Systemu Zapewnienia Jakości.
- § 10. W przypadku badanych produktów leczniczych informacje umieszczone na etykietach mają zapewnić ochronę uczestnika badania, zidentyfikowanie produktu i badania oraz ułatwić właściwe użycie badanego produktu leczniczego.

## SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

- 1) bilans – porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;
- 2) kalibracja – uruchomienie postępowania, które ustali w wyspecyfikowanych warunkach związek pomiędzy wartością wskazaną przez instrument pomiarowy lub system pomiarowy lub wartością otrzymaną w wyniku pomiaru fizycznego i porównanie ich ze znanymi wartościami standardu referencyjnego;
- 3) kontrola jakości – część Dobrej Praktyki Wytwarzania związana z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub dystrybucji, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca;
- 4) kontrola wewnątrzprocesowa – czynności kontrolne obejmujące monitorowanie i w miarę potrzeb korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji, a kontrola środowiska lub wyposażenia może być również uwzględniana jako część kontroli procesu;
- 5) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników (kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji);
- 6) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów lub produktów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 7) materiał opakowaniowy – materiał użyty do pakowania produktu leczniczego, z wyjątkiem opakowań zbiorczych używanych do transportu i wysyłki; materiały opakowaniowe dzielą się na bezpośrednie i zewnętrzne, w zależności od tego, czy mają one bezpośrednio stykać się z produktem, czy nie;
- 8) materiał wyjściowy – substancja użyta do wytworzenia produktu leczniczego, z wyłączeniem materiałów opakowaniowych;
- 9) numer serii (lub numer szarży) – unikalna kombinacja cyfr lub liter, która jednoznacznie identyfikuje serię (lub szarżę);
- 10) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 11) odzysk – wprowadzenie całości lub części poprzednich serii o wymaganej jakości do innej serii w określonym etapie wytwarzania;
- 12) pakowanie – operacje, łącznie z napełnianiem i etykietowaniem, którym poddany jest produkt luzem, tak aby mógł stać się produktem końcowym, przy czym napełnianie sterylne zwykle nie jest traktowane jako część pakowania produktu luzem, lecz jako napełnianie opakowań bezpośrednich;
- 13) powtórne przetwarzanie – poddanie całości lub części serii produktu o nieodpowiedniej jakości pochodzącej z określonego etapu wytwarzania jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;
- 14) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być dokonane, środków ostrożności, które mają być przedsięwzięte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu leczniczego;
- 15) produkcja – czynności związane z przygotowaniem produktu leczniczego, począwszy od przyjęcia materiałów poprzez przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu końcowego;
- 16) produkt końcowy – produkt leczniczy, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, łącznie z pakowaniem w opakowania zewnętrzne;
- 17) produkt luzem – produkt, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania w opakowanie zewnętrzne;
- 18) produkt pośredni – częściowo przetworzony materiał, który poddany jest dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
- 19) seria (partia) – seria, o której mowa w art. 2 pkt 37 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)<sup>\*)</sup>);
- 20) specyfikacja – opisuje szczegółowo wymagania, którym odpowiada produkt leczniczy albo materiał używany lub otrzymywany w trakcie produkcji (stanowi ona podstawę oceny jakości);
- 21) system – grupa urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;

- 22) system skomputeryzowany – system obejmujący wprowadzenie danych, elektroniczne przetwarzanie i uzyskiwanie informacji wyjściowych, stosowanych zarówno do raportowania lub sterowania automatycznego;
- 23) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;
- 24) wytwórnia – zakład lub jego część, w którym wytwarza się produkty lecznicze;
- 25) zabezpieczenie – działanie mające na celu ograniczenie występowania czynnika biologicznego lub innego czynnika na określonym obszarze;
- 26) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 27) zapisy – przedstawiają dowody działań podjętych w celu wykazania zgodności z instrukcją, np. działań, zdarzeń, badań oraz, w przypadku wytwarzania serii, historii serii produktu leczniczego, w tym jego dystrybucji (zapisy zawierają surowe dane, które wykorzystuje się do tworzenia innych zapisów, a dla zapisów elektronicznych uprawnieni użytkownicy określają, które dane mają być wykorzystane jako surowe dane, przy czym jako surowe dane zostaną zdefiniowane co najmniej dane, na których są oparte działania dotyczące jakości);
- 28) zwrot – odesłanie do wytwórcy lub dystrybutora produktu, który może być podejrzany o wadę jakościową.

<sup>\*)</sup> Uwaga1: W celu przeprowadzenia niektórych etapów wytwarzania może być konieczny podział serii do kilku podserii, które później zostaną połączone w jedną jednorodną serię końcową. W przypadku wytwarzania ciągłego, seria odpowiada określonej frakcji produkcyjnej charakteryzowanej jako jednorodna;

<sup>\*\*)</sup> Uwaga2: W celu kontroli produktu końcowego seria zarejestrowanego produktu leczniczego zawiera wytworzone jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej masy początkowej materiału i które przeszły jeden szereg operacji produkcyjnych lub pojedynczą operację sterylizacji lub, w przypadku ciągłego procesu produkcyjnego są to jednostki wytworzone w danym okresie czasu.

## ROZDZIAŁ 1 FARMACEUTYCZNY SYSTEM JAKOŚCI

### Reguła

Wytwórca zapewni, że produkty lecznicze przez niego wytwarzane są odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniają wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu albo pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i nie narażają pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub skutecznością. Odpowiedzialność za realizację tych celów jakościowych spoczywa na kierownictwie wytwórni i wymaga udziału oraz zaangażowania osób zatrudnionych w różnych działach i na różnych szczeblach organizacyjnych wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. Aby w sposób rzetelny osiągnąć taki cel jakościowy, szczegółowo opracowuje się i prawidłowo wdraża Farmaceutyczny System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości. Taki system jest w pełni udokumentowany, a jego skuteczność jest monitorowana. Elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości funkcjonują w oparciu o wystarczającą liczbę pracowników o odpowiednich kompetencjach oraz odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje. Wytwórca i Osoba Wykwalifikowana ponoszą także odpowiedzialność prawną. Podstawowe wymagania Zarządzania Jakością, Dobrej Praktyki Wytwarzania i Zarządzania Ryzykiem Jakości są ze sobą wzajemnie powiązane. Są one przedstawione w celu podkreślenia ich wzajemnych relacji i ich zasadniczego znaczenia dla produkcji i kontroli produktów leczniczych.

### Farmaceutyczny System Jakości

- 1.1 Zarządzanie Jakością obejmuje zagadnienia, mające wpływ na jakość produktu i stanowiące sumę działań ustalonych w celu zapewnienia, aby produkty lecznicze miały jakość odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania. W związku z tym Zarządzanie Jakością obejmuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 1.2 Dobra Praktyka Wytwarzania ma zastosowanie do etapów cyklu życia produktu od wytwarzania badanych produktów leczniczych, transferu technologii, wytwarzania komercyjnego aż do zakończenia życia produktu. Farmaceutyczny System Jakości może jednak rozpoczynać się od etapu rozwoju farmaceutycznego w cyklu życia produktu, jak opisano w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), co chociaż nie jest obowiązkowe, może ułatwiać innowacje i ciągłe doskonalenie oraz wzmacniać powiązanie pomiędzy rozwojem farmaceutycznym produktu i działaniami związanymi z wytwarzaniem.
- 1.3 Wielkość i złożoność działalności przedsiębiorstwa jest brana pod uwagę podczas opracowania nowego Farmaceutycznego Systemu Jakości albo modyfikacji istniejącego. Projekt Farmaceutycznego Systemu Jakości zawiera wymagania dotyczące zarządzania ryzykiem, uwzględniając użycie właściwych narzędzi. Pomimo, że niektóre elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości mogą obejmować całe

przedsiębiorstwo, a inne elementy mogą dotyczyć specyficznych obszarów, efektywność Farmaceutycznego Systemu Jakości jest zwykle wykazywana na poziomie miejsca wytwarzania.

1.4 Farmaceutyczny System Jakości zapewnia, że:

- 1) realizacja produktu jest osiągnięta poprzez projektowanie, planowanie, wdrażanie, utrzymywanie i ciągłe doskonalenie systemu, co w efekcie pozwala na stałe dostawy produktu o odpowiedniej jakości;
  - 2) zarządzanie wiedzą na temat produktu i procesu ma miejsce podczas całego cyklu życia produktu;
  - 3) produkty lecznicze są zaprojektowane i rozwijane z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania;
  - 4) operacje produkcyjne i kontrolne są jasno określone, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
  - 5) zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych jest jasno określony;
  - 6) są ustalone działania dotyczące wytwarzania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych, wyboru i monitorowania dostawców oraz takiej weryfikacji, która zapewni, że dostawa pochodzi z zatwierdzonego łańcucha dostaw;
  - 7) istnieją procesy zapewniające zarządzanie działaniami zlecanymi na zewnątrz;
  - 8) jest ustanowiony i utrzymywany nadzór, poprzez rozwój i wykorzystanie skutecznego systemu monitoringu i systemu kontroli prowadzenia procesu i kontroli jakości produktu;
  - 9) wyniki monitoringu procesu oraz produktu są brane pod uwagę podczas zwolnienia serii, wyjaśniania odchyłeń, i w celu podjęcia działań zapobiegawczych pozwalających na uniknięcie pojawienia się odchyłeń w przyszłości;
  - 10) są przeprowadzane niezbędne walidacje, kontrole produktów pośrednich, i kontrole wewnątrzprocesowe;
  - 11) ciągłe doskonalenie jest ułatwione przez wdrażanie doskonalenia jakości odpowiedniego do bieżącego poziomu znajomości procesu i produktu;
  - 12) są podejmowane działania w celu prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzania przed wprowadzeniem w życie, biorąc pod uwagę zgłoszenie do właściwych organów i ich zatwierdzenie w razie potrzeby;
  - 13) po wdrożeniu zmiany, wykonywana jest ocena w celu potwierdzenia, że cele jakościowe zostały osiągnięte oraz że nie było niezamierzonego, negatywnego wpływu na jakość produktu;
  - 14) jest stosowany właściwy poziom analizy rzeczywistych przyczyn podczas działań wyjaśniających dotyczących odchyłeń, podejrzenia wad produktu i innych problemów, może to być osiągnięte poprzez zastosowanie wymagań dotyczących Zarządzania Ryzykiem Jakości, w przypadku gdy rzeczywista przyczyna problemu nie może być określona, zidentyfikuje się i wyjaśnia najbardziej prawdopodobną przyczynę tego problemu, jeżeli podejrzaną lub zidentyfikowaną przyczyną problemu jest błąd ludzki, jest to uzasadnione i zapewnia się, że nie przeoczono błędów procesowych, proceduralnych lub systemowych, jeżeli miały miejsce (w wyniku postępowania wyjaśniającego, zidentyfikuje się i podejmuje działania korygujące lub zapobiegawcze, a efektywność takich działań jest monitorowana i oceniana, zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości);
  - 15) produkty lecznicze nie są sprzedawane ani dostarczane, zanim Osoba Wykwalifikowana nie certyfikuje poprzez potwierdzenie, że dana seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i innymi wymaganiami dotyczącymi wytwarzania, kontroli oraz zwalniania do obrotu produktów leczniczych;
  - 16) istnieją zadowalające warunki zapewniające, aby produkty lecznicze były przechowywane, dystrybuowane i następnie traktowane w taki sposób, aby zachowały one odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
  - 17) jest stosowany proces inspekcji wewnętrznych lub audytów jakości, służący do regularnej oceny skuteczności i przydatności Farmaceutycznego Systemu Jakości.
- 1.5 Na kierownictwie wytwórni spoczywa ostateczna odpowiedzialność za zapewnienie skutecznego Farmaceutycznego Systemu Jakości w przedsiębiorstwie, odpowiednich zasobów oraz tego, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia są zdefiniowane, komunikowane i wdrożone w całej organizacji. Kierownictwo wytwórni przewodniczy oraz aktywnie uczestniczy w Farmaceutycznym Systemie Jakości, zapewniając wsparcie i zaangażowanie personelu w istniejących miejscach wytwarzania.
- 1.6 Wytwórca przeprowadza okresowy przegląd zarządzania funkcjonującego Farmaceutycznego Systemu Jakości z udziałem kierownictwa, celem identyfikacji możliwości ciągłego doskonalenia produktów, procesów i samego systemu.
- 1.7 Farmaceutyczny System Jakości jest zdefiniowany i udokumentowany. Opracowuje się Księgę Jakości lub równoważną dokumentację, zawierającą opis Systemu Zarządzania Jakością i odpowiedzialność kierownictwa.

#### **Dobra Praktyka Wytwarzania produktów leczniczych**



1.8 Dobra Praktyka Wytwarzania jest tą częścią Zarządzania Jakością, która zapewnia, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania i wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego lub specyfikacji produktu leczniczego. Dobra Praktyka Wytwarzania dotyczy zarówno produkcji, jak i kontroli jakości. Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są następujące:

- 1) procesy wytwarzania są jasno zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania w sposób powtarzalny produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych ze specyfikacjami jest udowodniona;
- 2) krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie są zwalidowane;
- 3) są zapewnione niezbędne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, w szczególności:
  - a) odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
  - b) odpowiednie, wystarczająco duże pomieszczenia,
  - c) odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
  - d) właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
  - e) zatwierdzone procedury i instrukcje, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości,
  - f) odpowiednie warunki magazynowania i transportu;
- 4) instrukcje i procedury są sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
- 5) procedury są poprawnie realizowane, a operatorzy są przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
- 6) przebieg procesów jest rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących podczas produkcji, w celu udowodnienia, że czynności wymagane przez ustalone procedury i instrukcje zostały rzeczywiście wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami;
- 7) ważne odchylenia są w pełni rejestrowane, wyjaśniane w celu ustalenia przyczyn rzeczywistych, a odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze wdrożone;
- 8) przechowywane są zapisy w zrozumiałej i dostępnej formie dotyczące wytwarzania łącznie z dystrybucją i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;
- 9) dystrybucja produktów ogranicza do minimum ryzyko obniżenia ich jakości oraz uwzględnia wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej;
- 10) istnieje system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu danej serii produktu;
- 11) reklamacje dotyczące produktów leczniczych są badane (przyczyny wad jakościowych są wyjaśniane i podejmowane są odpowiednie środki w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych wad).

#### **Kontrola Jakości**

1.9 Kontrola Jakości jest częścią Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub dystrybucji, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca. Podstawowe wymagania dotyczące Kontroli Jakości są następujące:

- 1) dostępne są odpowiednio wyposażone pomieszczenia, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne z uwagi na Dobrą Praktykę Wytwarzania, monitorowania warunków środowiska;
- 2) próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są pobierane przez uprawnionych pracowników i przy zastosowaniu zatwierdzonych metod;
- 3) metody badań są zwalidowane;
- 4) dokonywane są zapisy, ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących, dowodzące, że wymagane procedury dotyczące pobierania prób oraz kontrole i badania zostały rzeczywiście wykonane, a stwierdzone odchylenia szczegółowo opisane i wyjaśnione;
- 5) produkty końcowe zawierają substancje czynne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych, mają wymaganą czystość i znajdują się we właściwych opakowaniach oraz są prawidłowo oznakowane;
- 6) prowadzone są zapisy wyników kontroli i badań wskazujących, że materiały wyjściowe, produkty pośrednie, produkty luzem i produkty końcowe są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami. Ocena produktu obejmuje przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyleń od określonych procedur;

- 7) żadna seria produktu nie zostanie zwolniona do sprzedaży lub dystrybucji bez uprzedniej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z zawartym w załączniku nr 5 do rozporządzenia Anekssem 16;
- 8) są przechowywane w wystarczającej ilości próby referencyjne materiałów wyjściowych oraz produktów zgodnie z wymaganiami zawartego w załączniku nr 5 do rozporządzenia Aneksu 19, aby w razie potrzeby umożliwić wykonanie badania produktu w przyszłości (próby są przechowywane w opakowaniu końcowym).

### **Przegląd Jakości Produktu**

- 1.10 Regularne okresowe lub stałe przeglądy jakościowe produktów leczniczych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, łącznie z produktami przeznaczonymi tylko na eksport, są przeprowadzane z uwzględnieniem weryfikacji powtarzalności istniejących procesów, odpowiedniości aktualnych specyfikacji, zarówno dla materiałów wyjściowych jak i produktów końcowych, w celu określenia trendów oraz w celu zdefiniowania ulepszeń produktów i procesów. Takie przeglądy są przeprowadzane raz w roku z uwzględnieniem poprzednich przeglądów, są udokumentowane i obejmują co najmniej:
- 1) przegląd materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych używanych do wytwarzania produktu, szczególnie tych, pochodzących z nowych źródeł, a zwłaszcza przegląd identyfikowalności łańcucha dostaw substancji czynnych;
  - 2) przegląd wyników krytycznych kontroli wewnątrzprocesowych i wyników badań produktu końcowego;
  - 3) przegląd serii, które nie spełniły wymagań specyfikacji i związanych z nimi postępowań wyjaśniających;
  - 4) przegląd znaczących odchyleń lub niezgodności, powiązanych działań wyjaśniających oraz skuteczności podjętych działań korygujących i zapobiegawczych będących ich rezultatem;
  - 5) przegląd zmian dotyczących procesu lub metod analitycznych;
  - 6) przegląd złożonych, zatwierdzonych lub odrzuconych zmian do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie ze zmianami dotyczącymi dokumentacji dla produktów przeznaczonych dla krajów trzecich (wyłącznie na eksport);
  - 7) przegląd wyników programu monitorowania stabilności i niepożądanych trendów;
  - 8) przegląd zwrotów, reklamacji i wycofań związanych z jakością i działań wyjaśniających przeprowadzanych w tym czasie;
  - 9) przegląd prawidłowości poprzednich działań korygujących dotyczących produktu, procesu lub sprzętu;
  - 10) przegląd zobowiązań porejestacyjnych dla nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;
  - 11) status kwalifikacji sprzętu i mediów np.: instalacji wentylacyjno-klimatyzacyjnej wody, sprężonych gazów;
  - 12) przegląd ustaleń wynikających z umów określonych w Rozdziale 7, w celu zapewnienia ich aktualności.
- 1.11 Wytwórca i podmiot odpowiedzialny, jeżeli są to różne podmioty, ocenia wyniki przeglądu i w ich rezultacie wyda opinię o ewentualnym podjęciu działań korygujących, zapobiegawczych lub rewalidacji zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości. Istnieją procedury dotyczące ciągłego zarządzania i przeprowadzania przeglądów działań, a skuteczność tych procedur jest weryfikowana podczas inspekcji wewnętrznych. W przypadkach uzasadnionych naukowo, przeglądy jakościowe produktów mogą być pogrupowane według typu produktu np. formy stałe, formy płynne, produkty sterylne. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny nie jest wytwórcą, zawiera się umowę techniczną pomiędzy różnymi stronami, która określa ich odpowiedzialność za opracowywanie przeglądu jakości.

### **Zarządzanie Ryzykiem Jakości**

- 1.12 Zarządzanie Ryzykiem Jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, komunikacji oraz przeglądzie ryzyka dotyczącego jakości produktu leczniczego. Zarządzanie Ryzykiem Jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości, jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości.
- 1.13 Wymagania Systemu Zarządzania Ryzykiem Jakości są następujące:
- 1) ocena ryzyka dla jakości jest oparta na wiedzy naukowej, doświadczeniu w prowadzeniu procesu zarządzania ryzykiem jakości oraz ostatecznie jest powiązana z ochroną pacjenta;
  - 2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i udokumentowania procesu zarządzania ryzykiem jest współmierny do poziomu ryzyka.
- Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management).

## **ROZDZIAŁ 2 PRACOWNICY**

### **Reguła**

Prawidłowe wytwarzanie produktów leczniczych zależy od ludzi, dlatego wytwórca posiada do dyspozycji wystarczająco wykwalifikowany personel, aby wykonać zadania, za które ponosi odpowiedzialność. Odpowiedzialność osobista poszczególnych pracowników jest im znana i określona na piśmie. Pracownicy znają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, które ich dotyczą, przechodzą szkolenia wstępne i przypominające obejmujące także wymagania dotyczące higieny odpowiednie do ich potrzeb.

### **Wymagania ogólne**

- 2.1. Wytwórca zatrudnia odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Kierownictwo przedsiębiorstwa określi i zapewni odpowiednie zasoby (ludzie, środki finansowe, materiały, pomieszczenia i urządzenia) w celu wdrożenia i utrzymania Systemu Zarządzania Jakością i ciągłego doskonalenia jego skuteczności. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie może powodować ryzyka obniżenia jakości.
- 2.2. Wytwórca tworzy schemat organizacyjny, w którym będą jasno pokazane zależności w strukturze organizacyjnej między kierownikami produkcji, kontroli jakości i jeżeli właściwe kierownikiem zapewnienia jakości lub działu jakości wymienionym w pkt 2.5 oraz Osobą Wykwalifikowaną.
- 2.3. Pracownicy zatrudnieni na odpowiedzialnych stanowiskach mają szczegółowy zakres obowiązków określony na piśmie oraz posiadają uprawnienia niezbędne do realizacji zadań, za które są odpowiedzialni. Ich obowiązki mogą być przekazane określonym pisemnie zastępcom posiadającym niezbędne kwalifikacje. W zakresie odpowiedzialności pracowników zaangażowanych w stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania nie może być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.
- 2.4. Kierownictwo przedsiębiorstwa ponosi główną odpowiedzialność za zapewnienie efektywnego Systemu Zarządzania Jakością, służącego osiągnięciu celów jakościowych oraz za zapewnienie, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia w przedsiębiorstwie są zdefiniowane, przekazane i wdrożone. Kierownictwo przedsiębiorstwa ustanowi politykę jakości opisującą ogólne cele i działania przedsiębiorstwa w zakresie jakości oraz zapewni w sposób ciągły odpowiedniość i skuteczność Systemu Zarządzania Jakością oraz zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania poprzez udział w przeglądach zarządzania.

### **Personel kluczowy**

- 2.5. Kierownictwo przedsiębiorstwa powoła personel kluczowy obejmujący Kierownika Produkcji, Kierownika Kontroli Jakości i jeżeli jedna z tych osób nie jest w wystarczającej mierze odpowiedzialna za obowiązki opisane w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, przynajmniej jedną Osobą Wykwalifikowaną do tego celu. Stanowiska kluczowe obsadza się przez osoby zatrudnione w pełnym wymiarze czasu pracy. Kierownicy Produkcji i Kontroli Jakości są od siebie niezależni. W dużych wytwórniach może być konieczne delegowanie niektórych obowiązków wymienionych w pkt 2.7, 2.8, 2.9. Ponadto w zależności od wielkości przedsiębiorstwa i jej struktury organizacyjnej, może być dodatkowo powołany Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości. Jeżeli taka funkcja istnieje, wówczas niektóre odpowiedzialności, o których mowa w pkt 2.7, 2.8 i 2.9, mogą być dzielone z Kierownikiem Kontroli Jakości i Kierownikiem Produkcji. Kierownictwo przedsiębiorstwa zapewni odpowiednie zdefiniowanie i przypisanie tych obowiązków, odpowiedzialności i uprawnień.
- 2.6. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej są opisane w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne i mogą być scharakteryzowane w następujący sposób:
  - 1) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych na obszarze Unii Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana zapewni, że wytworzona seria została wyprodukowana i przebadana lub skontrolowana zgodnie z prawem farmaceutycznym i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (serie produktów leczniczych, które przeszły kontrole w Państwie Członkowskim są zwolnione z tej kontroli, jeżeli znajdują się w obrocie w jednym z Państw Członkowskich i jeżeli zostało przedłożone świadectwo zwolnienia serii podpisane przez Osobę Wykwalifikowaną);
  - 2) w przypadku produktów leczniczych pochodzących spoza obszaru Unii Europejskiej, niezależnie od tego, czy produkt był wytwarzany na terenie Unii Europejskiej Osoba Wykwalifikowana zapewni, że importowana seria przeszła w kraju członkowskim Unii Europejskiej badania jakościowe, badania ilościowe co najmniej substancji czynnych oraz inne badania i sprawdzenia konieczne do zapewnienia jakości produktów leczniczych zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Osoba Wykwalifikowana certyfikuje w rejestrze lub w równorzędnym dokumencie, po wykonaniu operacji produkcyjnych, a przed zwolnieniem, że dana seria produkcyjna spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, przy czym obowiązki Osoby Wykwalifikowanej może wypełniać osoba, która ma kwalifikacje określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia wydanym na podstawie art. 39 ust 5 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, która jest stale, w

ciągły sposób do dyspozycji wytwórcy, a obowiązki Osoby Wykwalifikowanej mogą być przekazane tylko innej Osobie Wykwalifikowanej). Wymagania dotyczące odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej zostały określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 16.

2.7. Kierownik Działu Produkcji ponosi odpowiedzialność za:

- 1) zapewnienie, aby produkty były produkowane i przechowywane zgodnie z właściwą dokumentacją, w celu uzyskania wymaganej jakości;
- 2) zatwierdzanie instrukcji dotyczących operacji produkcyjnych i zapewnianie ich ścisłego przestrzegania;
- 3) zapewnienie, aby zapisy produkcyjne były oceniane i podpisywane przez uprawnione osoby;
- 4) zapewnienie kwalifikacji i utrzymania pomieszczeń i urządzeń w jego dziale;
- 5) zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- 6) zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalające szkolenia pracowników zatrudnionych w Dziale Produkcji.

2.8. Kierownik Działu Kontroli Jakości ponosi odpowiedzialność za:

- 1) akceptowanie bądź odrzucanie badanych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem oraz produktów końcowych;
- 2) zapewnianie wykonywania niezbędnych badań i oceny związanych z nimi zapisów;
- 3) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur Kontroli Jakości;
- 4) zatwierdzanie i monitorowanie analityków kontraktowych;
- 5) zapewnienie kwalifikacji i utrzymania pomieszczeń i aparatury w dziale;
- 6) zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- 7) zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalające szkolenia personelu zatrudnionego w podległym dziale.

(Pozostałe obowiązki Działu Kontroli Jakości są określone w Rozdziale 6).

2.9. Kierownicy Produkcji, Kontroli Jakości i w stosownych przypadkach Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości mają pewne dzielone lub wspólnie wykonywane obowiązki dotyczące jakości, w tym w szczególności projektowania, skutecznego wdrażania, monitorowania i utrzymywania Systemu Zarządzania Jakością. Obowiązki te, , mogą obejmować:

- 1) zatwierdzanie pisemnych procedur i innych dokumentów, włączając aktualizacje;
- 2) monitorowanie i kontrolę środowiska produkcji;
- 3) higienę wytwórni;
- 4) walidację procesów;
- 5) szkolenia;
- 6) zatwierdzanie i monitorowanie dostawców materiałów;
- 7) zatwierdzanie i monitorowanie wytwórców kontraktowych i innych dostawców związanych z działalnością zlecaną na zewnątrz w ramach Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 8) ustalanie i monitorowanie warunków magazynowania materiałów i produktów;
- 9) przechowywanie zapisów;
- 10) monitorowanie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 11) kontrolę, wyjaśnianie i pobieranie prób w celu monitorowania czynników mogących mieć wpływ na jakość produktu;
- 12) udział w przeglądach zarządzania dotyczących przebiegu procesu, jakości produktu i Systemu Zarządzania Jakością oraz udział w doskonaleniu systemu;
- 13) zapewnienie terminowej i efektywnej komunikacji oraz przekazywanie zagadnień związanych z jakością na odpowiednie szczeble zarządzania.

### **Szkolenia**

2.10 Wytwórca zapewni szkolenia pracownikom, którzy przebywają w obszarach produkcyjnych lub w laboratoriach kontrolnych (łącznie z pracownikami technicznymi, utrzymania ruchu i pracownikami sprzątającymi) a także innym pracownikom, których działalność może mieć wpływ na jakość produktu.

2.11 Oprócz podstawowego przeszkolenia z teorii i praktycznego stosowania Systemu Zarządzania Jakością i Dobrej Praktyki Wytwarzania, nowi pracownicy zostają przeszkoleni w zakresie odpowiednim do powierzonych im obowiązków. Prowadzone są szkolenia doksztalające, a ich skuteczność jest okresowo oceniana. Opracowane programy szkoleń są zatwierdzone przez Kierownika Produkcji lub Kierownika Kontroli Jakości. Zapisy ze szkoleń są przechowywane.

2.12 Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których zanieczyszczenia stanowią zagrożenie np. w pomieszczeniach czystych lub w pomieszczeniach, gdzie są używane substancje silnie działające, trujące, zakaźne lub uczulające, przechodzą specjalne przeszkolenie.

2.13 Osoby odwiedzające i pracownicy nieprzeszkoleni nie mają wstępu do pomieszczeń produkcyjnych i pomieszczeń Działu Kontroli Jakości. Jeżeli nie można tego uniknąć, wydaje się im wskazówki,

szczególnie dotyczące higieny osobistej i zalecanej odzieży ochronnej. Osoby takie pozostają pod ścisłym nadzorem.

- 2.14 Farmaceutyczny System Jakości i środki umożliwiające poprawę jego zrozumienia i wdrożenie są omawiane w czasie sesji szkoleniowych.

#### **Higiena osobista**

- 2.15 Szczegółowe programy higieny są dostosowane do potrzeb występujących w wytwórni. Zawierają one procedury dotyczące zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Procedury te są ściśle przestrzegane przez pracowników, którzy z racji pełnionych obowiązków przebywają w obszarach produkcyjnych i obszarach kontroli jakości. Kierownictwo wspiera stosowanie programów higieny i szeroko omawia je w czasie sesji szkoleniowych.
- 2.16 Pracownicy przyjmowani do pracy są poddani badaniom lekarskim. Wytwórca jest odpowiedzialny za opracowanie i przestrzeganie instrukcji zapewniających, że przekazywane mu są informacje o stanie zdrowia pracowników, jeżeli może to mieć wpływ na jakość produktów. Po wstępnym badaniu lekarskim, przeprowadzane są kolejne badania, tak często jak jest to konieczne, ze względu na charakter pracy lub zdrowie pracowników.
- 2.17 Osoba chora na chorobę zakaźną lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała nie może być dopuszczona do wytwarzania produktów leczniczych.
- 2.18 Osoba wchodząca do obszarów produkcyjnych nosi odzież ochronną odpowiednią do czynności wykonywanych w tych obszarach.
- 2.19 Jedzenie, picie, żucie lub palenie jak również przechowywanie pożywienia, napojów, artykułów tytoniowych lub prywatnych leków w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione. Zabronione jest również niehigieniczne zachowanie w pomieszczeniach produkcyjnych lub w innych obszarach, w których mogłoby mieć to niekorzystny wpływ na produkt.
- 2.20 Nie dopuszcza się do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
- 2.21 Pracownicy są poinstruowani o konieczności korzystania z urządzeń do mycia rąk.
- 2.22 Specyficzne wymagania dotyczące wytwarzania specjalnych grup produktów (np. produktów sterylnych), są określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w dotyczących ich Aneksach.

#### **Konsultanci**

- 2.23. Konsultanci posiadają wykształcenie, szkolenia i doświadczenie, takie aby doradzać w zagadnieniach, do których są powołani. Wytwórca prowadzi rejestr konsultantów zawierający następujące informacje: nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj usług świadczonych przez konsultanta.

### **ROZDZIAŁ 3 POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA**

#### **Reguła**

Pomieszczenia i urządzenia są rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych operacji. Ich rozmieszczenie i konstrukcja ma na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwia skuteczne czyszczenie i konserwację, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.

#### **POMIESZCZENIA**

##### **Wymagania ogólne**

- 3.1 Pomieszczenia są usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania, ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub produktów.
- 3.2 Pomieszczenia są starannie konserwowane, w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Czyszczenie i, jeżeli jest to potrzebne, dezynfekcja, są przeprowadzane zgodnie ze szczegółowymi pisemnymi procedurami.
- 3.3 Oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja są odpowiednio i nie wywierają, bezpośrednio bądź pośrednio, ujemnego wpływu na produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania oraz na prawidłowe działanie urządzeń.
- 3.4 Pomieszczenia są zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt.
- 3.5 Pomieszczenia są zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla niezatrudnionych tam pracowników.

### **Obszary produkcyjne**

3.6 Zapobiega się zanieczyszczeniom krzyżowym produktów poprzez odpowiednie projektowanie i korzystanie z pomieszczeń produkcyjnych. Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym są proporcjonalne do związanego z nimi ryzyka. Do oceny i kontroli ryzyka mają zastosowanie wymagania Zarządzania Ryzykiem Jakości. W zależności od poziomu ryzyka, może być konieczne wydzielenie dedykowanych obszarów i urządzeń do wykonywania operacji wytwarzania lub pakowania w celu kontrolowania ryzyka jakie stwarzają niektóre produkty lecznicze. Wymagane są obszary dedykowane dla wytwarzania produktu, który stwarza ryzyko, ponieważ:

- 1) nie ma możliwości kontroli ryzyka przy użyciu środków technicznych i organizacyjnych;
- 2) dane naukowe z badań toksykologicznych nie potwierdzają możliwości kontroli ryzyka (np. możliwość wywołania alergii przez materiały silnie uczulające takie jak beta-laktamy) lub
- 3) zwalidowana metoda nie pozwala określić w zadowalający sposób czy odpowiednie limity pozostałości (otrzymane na podstawie danych z oceny toksykologicznej) są osiągalne.

(Dalsze wymagania znajdują się w Rozdziale 5 i w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksach 2-6).

3.7 Rozkład pomieszczeń jest zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganym klasom czystości.

3.8 W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych jest wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregośkolwiek etapu produkcyjnego bądź kontrolnego.

3.9 W pomieszczeniach, w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) są gładkie, pozbawione rys, pęknięć i otwartych spoin, tak aby nie stanowić źródła cząstek stałych i być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne także do dezynfekcji.

3.10 Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje są zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia miejsc. W miarę możliwości, są one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.

3.11 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Unika się otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, są płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.

3.12 Pomieszczenia produkcyjne są skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i jeżeli konieczne wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.

3.13 Ważenie materiałów wyjściowych zwykle odbywa się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pomieszczeniach wagowych.

3.14 Podczas procesów, w których powstaje pył (podczas pobierania prób, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów suchych) stosuje się specjalne zabezpieczenia, zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.

3.15 Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych są specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć pomieszania lub zanieczyszczeń krzyżowych.

3.16 Pomieszczenia produkcyjne są dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.

3.17 Czynności dotyczące kontroli procesu mogą być prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie powodują żadnego ryzyka dla prawidłowego przebiegu procesów produkcyjnych.

### **Pomieszczenia magazynowe**

3.18 Pomieszczenia magazynowe są dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: materiałów wyjściowych i opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w czasie kwarantanny, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych.

3.19 Pomieszczenia magazynowe są zaprojektowane lub zaadaptowane tak, aby zapewnić odpowiednie warunki magazynowania. W szczególności są czyste, suche, a panująca w nich temperatura jest utrzymywana w dopuszczalnych granicach. Jeżeli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność), warunki te są zapewnione, sprawdzane i monitorowane.

- 3.20 Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty są zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Komory przyjęć są tak zaprojektowane i wyposażone, aby umożliwić w razie potrzeby czyszczenie pojemników z przyjmowanymi materiałami, przed magazynowaniem.
- 3.21 Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych pomieszczeniach, to są one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Inny system, zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne, zapewnia równoważny stopień zabezpieczenia.
- 3.22 Próby materiałów wyjściowych są pobierane w oddzielnym pomieszczeniu. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w pomieszczeniu magazynowym, odbywa się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom z otoczenia lub zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 3.23 Materiały i produkty odrzucone, wycofane lub zwrócone są przechowywane w oddzielonych miejscach.
- 3.24 Materiały lub produkty o silnym działaniu są przechowywane w pomieszczeniach bezpiecznych i chronionych.
- 3.25 Drukowane materiały opakowaniowe ze względu na krytyczne znaczenie dla właściwej identyfikacji produktów leczniczych, są szczególnie zabezpieczone i chronione podczas przechowywania.

#### **Pomieszczenia Kontroli Jakości**

- 3.26 Laboratoria Kontroli Jakości są oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jest to szczególnie ważne w przypadku laboratoriów do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i radioizotopowych, które to pomieszczenia dodatkowo są oddzielone od siebie.
- 3.27 Laboratoria kontrolne są zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Są wystarczająco duże, tak aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych. Posiadają odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.
- 3.28 W razie potrzeby wydziela się osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czułych urządzeń pomiarowych przed drganiami, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią, itp.
- 3.29 Laboratoria, w których są prowadzone prace ze szczególnymi substancjami, takimi jak próby materiałów biologicznych lub radioaktywnych, spełniają wymagania określone w przepisach odrębnych.

#### **Pomieszczenia pomocnicze**

- 3.30 Pomieszczenia przeznaczone do wypoczynku i spożywania posiłków są oddzielone od innych pomieszczeń.
- 3.31 Przebieralnie, umywalnie i toalety są łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie mają bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi lub magazynowymi.
- 3.32 Warsztaty konserwacyjne, na ile to możliwe, są oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w pomieszczeniach produkcyjnych, są trzymane w specjalnie do tego przeznaczonych schowkach.
- 3.33 Zwierzętarne są dobrze odizolowane od innych pomieszczeń, mają osobne wejście dla zwierząt oraz urządzenia wentylacyjne.

#### **URZĄDZENIA**

- 3.34 Urządzenia produkcyjne są zaprojektowane, usytuowane i konserwowane odpowiednio do zamierzonego zastosowania.
- 3.35 Naprawy i prace konserwacyjne nie stanowią zagrożenia dla jakości produktów.
- 3.36 Urządzenia produkcyjne są tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Są czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i przechowywane w stanie czystym i suchym.
- 3.37 Sprzęt do mycia i czyszczenia jest tak dobrany i używany, aby nie stanowił źródła zanieczyszczeń.
- 3.38 Urządzenia są zainstalowane w taki sposób, aby nie stwarzały ryzyka pomyłek lub zanieczyszczeń.
- 3.39 Urządzenia produkcyjne nie stwarzają zagrożenia dla produktów. Części urządzeń produkcyjnych, które mają bezpośredni kontakt z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu i tym samym stwarzać zagrożenie.
- 3.40 Do wykonania czynności produkcyjnych i kontrolnych są używane wagi i wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności.
- 3.41 Urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i kontroli są kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych odstępach czasu. Zapisy dotyczące tych czynności są przechowywane.
- 3.42 Rurociągi trwale połączone są wyraźnie oznakowane, z określeniem ich zawartości oraz, gdy ma to zastosowanie, z zaznaczeniem kierunku przepływu.
- 3.43 Rurociągi z wodą destylowaną i dejonizowaną oraz, o ile to potrzebne, także inne rurociągi wodne są sanityzowane według pisemnych instrukcji, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz środków jakie podejmuje się w przypadku ich przekroczenia.

3.44 Urządzenia niesprawne, jeżeli to możliwe, usuwa się z pomieszczeń produkcyjnych i kontroli jakości, albo wyraźnie się je oznakowuje jako niesprawne.

## **ROZDZIAŁ 4 DOKUMENTACJA**

### **Reguła**

Dokumentacja jest zasadniczym elementem systemu zapewnienia jakości. Wytwórca zdefiniuje w Systemie Zarządzania Jakością rodzaje stosowanych dokumentów i nośników. Dokumentacja jest prowadzona w różnych formach, w tym w formie papierowej, elektronicznej lub fotograficznej. System dokumentacji jest wykorzystywany głównie celem ustanowienia, kontroli, monitorowania i rejestrowania działań, które bezpośrednio lub pośrednio mają wpływ na różne aspekty jakości produktów leczniczych. System Zarządzania Jakością zawiera odpowiednio szczegółowy instruktaż ułatwiający zrozumienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz zapewnia szczegółową rejestrację procesów i ocenę wszelkich obserwacji tak, aby stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania mogło być zawsze udowodnione. Istnieją dwa podstawowe rodzaje dokumentacji stosowane do zarządzania i rejestrowania spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania: instrukcje (zalecenia, wymagania) i zapisy lub raporty. Poszczególne typy dokumentów są sporządzone w sposób niebudzący wątpliwości. Prowadzi się kontrole w celu zapewnienia dokładności, integralności, dostępności i czytelności dokumentów. Dokumenty specyfikujące są wolne od błędów i opracowane na piśmie. Termin „na piśmie” oznacza dane zarejestrowane lub udokumentowane na nośniku, z którego dane te mogą być przedstawione personelowi w czytelnej formie.

### **Dokumenty dotyczące spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (wg rodzaju)**

**Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności** – dokument opisujący działania posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego związane z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

### **Rodzaje instrukcji (zalecenia lub wymagania)**

**Specyfikacje** opisują szczegółowo wymagania dla produktu leczniczego albo materiału używanego lub otrzymywanego w trakcie produkcji. Stanowią one podstawę oceny jakości.

### **Przepisy wytwarzania, instrukcje przetwarzania i pakowania oraz instrukcje badań.**

Podaje się szczegółowo wykorzystywane materiały wyjściowe, urządzenia i systemy komputerowe (jeżeli istnieją) oraz określić szczegółowo utworzone instrukcje przetwarzania, pakowania, pobierania i badania próbek.

**Kontrola wewnątrzprocesowa i kontrola procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technologies)**, które są stosowane w procesie, są określone wraz z kryteriami akceptacji.

**Procedury:** Standardowe Procedury Operacyjne (SOP – Standard Operating Procedures) określają sposób wykonywania danych operacji.

**Protokoły:** przedstawiają instrukcje i zapisy wykonania danych operacji.

**Umowy kontraktowe:** uzgodnione umowy pomiędzy posiadaczem zezwolenia na wytwarzanie lub import a wykonawcą.

### **Rodzaje zapisów i raportów**

**Zapisy:** przedstawiają dowody działań podjętych w celu wykazania zgodności z instrukcją, np. działań, zdarzeń, badań oraz, w przypadku wytwarzania serii, historii danej serii produktu leczniczego, w tym jej dystrybucji. Zapisy zawierają surowe dane, które wykorzystuje się do tworzenia innych zapisów. Dla zapisów elektronicznych uprawnieni użytkownicy określają, które dane mają być wykorzystane jako surowe dane. Dane, na których są oparte działania dotyczące jakości, zostaną zdefiniowane jako surowe dane.

**Certyfikaty analityczne:** przedstawiają podsumowanie wyników badań próbek produktów leczniczych lub materiałów wraz z oceną zgodności z określoną specyfikacją. Alternatywnie certyfikacja może opierać się w całości lub w częściach na kontroli procesu w czasie rzeczywistym (podsumowań i raportów odchyień) dla serii związanej z kontrolą serii w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technologies), przy czym parametry i pomiary wykonywane są zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją dołączoną do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**Raporty:** dokumentują prowadzenie poszczególnych testów, projektów lub badań oraz wyniki, wnioski i zalecenia.

### **Opracowywanie i nadzór nad dokumentacją**

4.1 Dokumenty są zdefiniowane, a wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania przestrzegane. Wymagania takie odnoszą się również do wszelkich typów nośników dokumentów. Złożone systemy są opisane w sposób



zrozumiały, są dobrze udokumentowane, zatwierdzone i odpowiednio kontrolowane. Wiele dokumentów (instrukcje lub zapisy) może istnieć w postaci hybrydowej, tzn. niektóre elementy jako elektroniczne oraz inne w formie papierowej. Niezbędne jest, aby zależności i narzędzia kontroli głównych dokumentów, kopii, przetwarzanych danych oraz zapisów były określone dla obu systemów, hybrydowego i jednorodnego. Odpowiednie środki kontroli dokumentów elektronicznych, jak szablony, formularze i główne dokumenty, są wdrożone. Odpowiednie środki kontroli są wprowadzone w celu zapewnienia integralności zapisu w okresie archiwizacji.

- 4.2 Dokumenty są starannie zaprojektowane, sporządzone, przeglądane i rozprowadzane. Są zgodne z odpowiednimi częściami dokumentacji złożonej przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zezwolenie na wytwarzanie lub import. Kopiowanie dokumentów roboczych z dokumentów wzorcowych jest wykonywane w sposób uniemożliwiający powstawanie błędów.
- 4.3 Instrukcje są zatwierdzone, podpisane i datowane przez właściwe osoby uprawnione i są jednoznaczne oraz łatwo identyfikowalne. Data wejścia w życie instrukcji jest w niej określona.
- 4.4 Instrukcje mają uporządkowany układ i są łatwe do sprawdzania. Styl i język dokumentów jest właściwy do ich przeznaczenia.
- 4.5 Dokumenty Systemu Zarządzania Jakością są regularnie przeglądane i uaktualniane.
- 4.6 Dokumenty nie są pisane ręcznie, jednak jeżeli dokumenty wymagają wpisywania danych ręcznie, na wpisywanie tych danych przewiduje się wystarczająco dużo miejsca.

#### **Dobra Praktyka Dokumentowania**

- 4.7 Ręcznie wpisywane dane są wyraźne, czytelne, niemożliwe do usunięcia.
- 4.8 Zapisy są dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania danej czynności w taki sposób, aby ważne czynności dotyczące wytwarzania produktów leczniczych były możliwe do odtworzenia.
- 4.9 Zmiana zapisu w dokumencie jest podpisana i datowana, a sposób wprowadzenia zmiany umożliwia odczytanie pierwotnej informacji. Wpisuje się powód wprowadzenia zmiany, jeżeli jest to celowe.

#### **Archiwizacja dokumentów**

- 4.10 Wyraźnie zdefiniowany jest związek zapisu z czynnością produkcyjną oraz miejscem, w którym dany zapis się znajduje. Wytwórca zapewni bezpieczny system kontroli gwarantujący spójność i wiarygodność zapisu przez cały okres archiwizacji, jeżeli istnieje taka konieczność.
  - 4.11 Specyficzne wymagania stosowane są do dokumentacji serii, która jest przechowywana 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. Dla badanych produktów leczniczych dokumentacja serii jest przechowywana co najmniej pięć lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym powyższa seria została zastosowana. Powyższe nie dotyczy innych typów produktów leczniczych (np. produktów leczniczych terapii zaawansowanej), dla których przepisy odrębne przewidują inny okres archiwizacji dokumentów.
  - 4.12 Dla innych typów dokumentacji okres archiwizacji jest zależny od rodzaju działalności. Dokumentacja krytyczna zawierająca surowe dane (np. odnosząca się do walidacji lub stabilności), która jest powiązana z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, przechowywana jest w okresie, na jaki pozwolenie zostało wydane. Uzasadnione może być wycofanie pewnej dokumentacji (np. surowe dane dotyczące raportów walidacji lub raportów badań stabilności), gdy dane te zostały zastąpione przez pełny zbiór nowych danych. Takie wycofanie jest udokumentowane i ujęte w wymaganiach odnośnie do przechowywania dokumentacji serii, na przykład w przypadku danych z walidacji procesu powiązane surowe dane są przechowywane co najmniej dla zwolnionych serii w ramach danego cyklu walidacji.
- (W pkt 4.13–4.21 znajdują się przykłady wymaganych dokumentów. System Zarządzania Jakością opisuje dokumenty wymagane w celu zapewnienia jakości produktu leczniczego i bezpieczeństwa pacjenta).

#### **Specyfikacje**

- 4.13 Konieczne jest posiadanie odpowiednio autoryzowanych i datowanych specyfikacji materiałów wyjściowych i opakowaniowych oraz produktów końcowych.

#### **Specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych**

- 4.14 Specyfikacja materiałów wyjściowych oraz bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych, jeżeli ma to zastosowanie, zawiera lub odsyła do dokumentów zawierających:
  - 1) opis materiałów obejmujący:
    - a) ustaloną nazwę oraz wewnętrzny kod identyfikacyjny,
    - b) odwołanie do monografii w farmakopei (jeżeli istnieje),
    - c) wskazanie zatwierdzonych dostawców i, jeżeli uzasadnione, oryginalnego producenta materiału,

- d) wzory materiałów zadrukowanych;
- 2) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań;
- 3) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
- 4) warunki przechowywania i środki ostrożności;
- 5) maksymalny czas przechowywania przed ponownym badaniem.

#### **Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem**

4.15 Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem są dostępne dla krytycznych etapów lub gdy produkty są kupowane lub wysyłane. Specyfikacje są analogiczne do specyfikacji materiałów wyjściowych lub produktów końcowych.

#### **Specyfikacje produktów końcowych**

4.16 Specyfikacje produktów końcowych zawierają lub odsyłają do dokumentów zawierających:

- 1) ustaloną nazwę produktu i kod identyfikacyjny, jeżeli jest stosowany;
- 2) skład;
- 3) opis postaci farmaceutycznej z elementami opakowania;
- 4) instrukcje pobierania prób i wykonania badań;
- 5) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
- 6) warunki przechowywania i specjalne środki ostrożności, jeżeli dotyczy;
- 7) okres ważności.

#### **Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania**

Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania dla każdego produktu i danej wytwarzanej wielkości serii są zatwierdzone pisemnie.

4.17 Przepisy wytwarzania zawierają:

- 1) nazwę produktu i kod identyfikacyjny mający odniesienie do jego specyfikacji;
- 2) opis postaci farmaceutycznej, mocy produktu leczniczego oraz wielkości serii;
- 3) listę materiałów wyjściowych, które będą użyte, z podaniem ilości każdego z nich i opisu (wymienia się użyte substancje, także te, które zanikają w czasie procesu wytwarzania);
- 4) oczekiwaną wydajność końcową wraz z dopuszczalnymi limitami oraz wydajności ważnych produktów pośrednich, jeżeli ma to zastosowanie.

4.18 Instrukcje wytwarzania zawierają:

- 1) określenie miejsca produkcji i najważniejszych urządzeń, które mają być używane;
- 2) metody bądź wskazanie metod stosowanych przy przygotowywaniu krytycznych urządzeń do pracy (czyszczenie, montaż, kalibracja, sterylizacja);
- 3) sposób kontroli, czy urządzenia oraz stanowiska pracy są oczyszczone z poprzednich produktów, czy są usunięte dokumenty lub materiały nieodpowiednie do planowanego procesu, czy wyposażenie jest czyste i odpowiednie do użycia;
- 4) szczegółowe instrukcje wytwarzania „krok po kroku” (np. sprawdzenie materiałów, kolejność załadunku materiałów, krytyczne parametry procesu, jak czas, temperatura itp.);
- 5) instrukcje dla kontroli wewnątrzprocesowej z dopuszczalnymi limitami;
- 6) wymagania dotyczące przechowywania produktów luzem, z uwzględnieniem pojemników, etykietowania oraz specjalnych warunków przechowywania, o ile to konieczne;
- 7) specjalne środki ostrożności, które mają być stosowane.

#### **Instrukcje pakowania**

4.19 Tworzy się i zatwierdza instrukcje pakowania produktu, dla danej wielkości i typu opakowania. Zawierają one następujące informacje (bądź odnośnik do dokumentów z nimi związanych):

- 1) nazwę produktu, wraz z numerem serii produktu luzem i produktu gotowego;
- 2) opis postaci farmaceutycznej oraz moc – jeżeli została określona;
- 3) wielkość opakowania wyrażoną jako liczba jednostek, masa lub objętość produktu w pojemniku końcowym;
- 4) kompletną listę materiałów opakowaniowych potrzebnych do zapakowania serii produktu leczniczego o normalnej wielkości, zawierającą ilości, wielkości i typy materiałów oraz ich kody identyfikacyjne lub odsyłacze do numerów odpowiednich specyfikacji materiału opakowaniowego;
- 5) wzory lub kopie odpowiednich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i ich próbki wskazujące, gdzie ma być nadrukowany numer serii i termin ważności produktu leczniczego, jeżeli dotyczy;

- 6) sprawdzenie, czy sprzęt i stanowiska pracy są wolne od poprzednich produktów, dokumentów lub materiałów niewymaganych dla planowanych czynności związanych z pakowaniem (czystość linii) oraz czy urządzenia są czyste i odpowiednie do użycia;
- 7) specjalne środki ostrożności, z uwzględnieniem starannej kontroli pomieszczeń i urządzeń w celu upewnienia się, że linia pakująca została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji pakowania;
- 8) opis operacji pakowania z uwzględnieniem ważnych operacji pomocniczych oraz urządzeń, które mają być użyte;
- 9) szczegóły kontroli procesu z instrukcjami pobierania prób i dopuszczalnymi odchyleniami.

#### **Zapisy wytwarzania serii**

4.20 Zapisy wytwarzania serii są przechowywane dla wyprodukowanej serii i są oparte na aktualnym, zatwierdzonym przepisie i instrukcji wytwarzania, zawierają one następujące informacje:

- 1) nazwę i numer serii produktu leczniczego;
- 2) datę i czas rozpoczęcia produkcji, rozpoczęcia i zakończenia ważnych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji;
- 3) podpisy wykonawców ważnych etapów produkcji i, jeżeli to konieczne, podpisy osób, które kontrolują takie etapy;
- 4) numer serii lub numer kontroli analitycznej oraz odważone ilości materiału wyjściowego (także numer serii i ilość dodanego, odzyskanego lub powtórnie przetworzonego materiału);
- 5) opis istotnych operacji produkcyjnych i zaistniałych zdarzeń oraz użytych podstawowych urządzeń;
- 6) zapisy dotyczące kontroli procesu, podpisy osób przeprowadzających kontrolę i uzyskane wyniki;
- 7) wydajność produktu leczniczego uzyskiwanego w różnych, odpowiednio wybranych etapach wytwarzania;
- 8) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem zgodą na odchylenie od przepisów lub instrukcji wytwarzania;
- 9) zatwierdzenie przez osobę odpowiedzialną za procesy produkcji.

(Uwaga: w przypadku gdy zatwierdzony proces jest stale monitorowany i kontrolowany, automatycznie generowane raporty mogą być ograniczone do podsumowań oraz raportów z odchyień lub wyników poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification)).

#### **Zapisy pakowania serii**

4.21 Zapisy pakowania serii są sporządzane dla wytworzonej serii lub jej części i oparte na odpowiednich częściach instrukcji pakowania, zawierają one następujące informacje:

- 1) nazwę produktu leczniczego i numer serii;
- 2) datę i czas operacji pakowania;
- 3) podpisy wykonawców ważnych etapów procesu i, jeżeli to konieczne, podpisy osób, które kontrolują te etapy;
- 4) zapisy dotyczące sprawdzenia tożsamości produktu leczniczego i zgodności procesu z instrukcją pakowania, zawierające również wyniki kontroli procesu;
- 5) szczegóły dotyczące wykonania operacji pakowania, łącznie z informacjami o użytych urządzeniach i liniach pakujących;
- 6) jeżeli to możliwe, wzory zadrukowanych materiałów opakowaniowych z przykładami nadrukowanego numeru serii i terminu ważności oraz dodatkowych nadruków;
- 7) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem zgodą na odchylenie od przepisu wytwarzania lub instrukcji pakowania;
- 8) ilości i numery lub symbole identyfikacyjne zadrukowanych materiałów opakowaniowych i produktu luzem, pobranych, zużytych, zniszczonych lub zwróconych do magazynu, a także ilość produktu wytworzonego, w celu sporządzenia odpowiedniego bilansu (jeżeli istnieją solidne kontrole elektroniczne w miejscu i podczas pakowania, może być uzasadnione niezawieranie takich informacji);
- 9) zatwierdzenie przez osobę odpowiedzialną za operacje pakowania.

### **PROCEDURY I ZAPISY**

#### **Odbiór materiałów**

4.22 Odbiór dostawy materiału wyjściowego (w tym produktów luzem, produktów pośrednich lub produktów końcowych), bezpośredniego, zewnętrznego i zadrukowanego materiału opakowaniowego wymaga posiadania pisemnych procedur i zapisów.

4.23 Zapisy dotyczące odbioru zawierają:

- 1) nazwę materiału znajdującą się w dokumentach dostawy oraz na pojemnikach;
- 2) nazwę wewnętrzną lub kod materiału (jeżeli są inne niż w podpunkcie 1);
- 3) datę odbioru;

- 4) nazwę dostawcy i nazwę producenta;
- 5) numer serii lub numer identyfikacyjny nadany przez producenta;
- 6) całkowitą ilość otrzymanego materiału i liczbę pojemników;
- 7) numer serii nadany przy odbiorze;
- 8) istotne uwagi (dotyczące stanu opakowań).

4.24 Tworzy się pisemne procedury dotyczące stosowania etykiet wewnętrznych, kwarantanny i przechowywania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i innych materiałów, w zależności od potrzeb.

#### **Pobieranie prób**

4.25 Tworzy się pisemne procedury pobierania prób zawierające metody oraz używany sprzęt, wielkość pobieranych prób oraz środki ostrożności, które mają być stosowane, aby uniknąć zanieczyszczenia materiału lub jakiegokolwiek pogorszenia jego jakości.

#### **Badania**

4.26 Tworzy się pisemne procedury badania materiałów i produktów na różnych etapach wytwarzania, opisujące metody i używany sprzęt. Wykonane testy są udokumentowane.

#### **Inne**

4.27 Tworzy się pisemne procedury zwalniania lub odrzucania materiałów i produktów, w tym certyfikacji produktów końcowych przez Osobę Wykwalifikowaną. Zapisy są dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej. System niezwłocznie identyfikuje odchylenia i zmianę danych krytycznych.

4.28 Prowadzone i przechowywane są rejestry dystrybucji wytworzonej serii produktu leczniczego, w celu wycofania serii z obrotu w razie takiej konieczności.

4.29 Tworzy się pisemne procedury, programy, protokoły, raporty oraz powiązane z nimi zapisy dotyczące podjętych działań lub wniosków końcowych, jeżeli stosowne, w następujących zakresach:

- 1) walidacji i kwalifikacji procesów, wyposażenia i systemów;
- 2) montażu i kalibracji urządzeń;
- 3) transferu technologii;
- 4) konserwacji, czyszczenia i odkażania;
- 5) zagadnień dotyczących personelu, w tym listy wzorów podpisów, szkolenia w zakresie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, zagadnień technicznych, odzieży ochronnej i higieny oraz weryfikacji skuteczności przeprowadzonych szkoleń;
- 6) monitoringu środowiska;
- 7) zwalczania szkodników;
- 8) reklamacji;
- 9) wycofania z obrotu;
- 10) zwrotów;
- 11) kontroli zmian;
- 12) postępowania wyjaśniającego w zakresie odchyłeń i niezgodności;
- 13) audytów wewnętrznych w zakresie jakości i postępowania zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania;
- 14) podsumowań zapisów, jeżeli stosowne (np. przegląd jakości produktu);
- 15) audytów u dostawców.

4.30 Udostępnia się jasne i zrozumiałe instrukcje obsługi głównych urządzeń produkcyjnych i kontrolnych.

4.31 Prowadzone są dzienniki głównej i krytycznej aparatury kontrolnej, wyposażenia produkcyjnego oraz obszarów, w których odbywają się procesy produkcyjne. Zapisy dotyczące używanego obszaru, urządzenia, metody, kalibracji, konserwacji, czyszczenia lub naprawy są dokonywane w porządku chronologicznym, datowane oraz podpisane przez personel wykonujący te czynności.

4.32 Prowadzony jest spis dokumentów Systemu Zarządzania Jakością.

## **ROZDZIAŁ 5 PRODUKCJA**

#### **Reguła**

Operacje produkcyjne są wykonywane zgodnie z jasno ustalonymi procedurami i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, tak aby uzyskane produkty miały wymaganą jakość i aby zachować zgodność z zezwoleniem na wytwarzanie lub import produktu leczniczego i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

#### **Wymagania ogólne**

- 5.1 Produkcja jest wykonywana i nadzorowana przez osoby kompetentne.
- 5.2 Operacje dotyczące materiałów i produktów takie jak: odbiór, kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie, wydzielanie do produkcji, przetwarzanie, pakowanie i dystrybucja odbywają się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami i, jeżeli to potrzebne, są dokumentowane.
- 5.3 Przychodzące materiały są sprawdzane, w celu upewnienia się, że dostawa odpowiada zamówieniu. Pojemniki są czyszczone, jeżeli to konieczne, i oznakowywane etykietami, zawierającymi wymagane dane.
- 5.4 Uszkodzenia pojemników lub inne problemy, mogące ujemnie wpłynąć na jakość materiałów są zbadane i zapisane, a sprawozdanie przekazuje się do Działu Kontroli Jakości.
- 5.5 Przychodzące materiały wyjściowe i produkty końcowe są natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub dystrybucji.
- 5.6 Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem, są przy przyjmowaniu traktowane jako materiały wyjściowe.
- 5.7 Materiały i produkty są przechowywane we właściwych warunkach, ustalonych przez wytwórcę, w sposób uporządkowany, umożliwiający rozróżnienie poszczególnych serii i rotację zapasów.
- 5.8 Kontrola wydajności i bilans ilościowy są prowadzone, o ile to konieczne, w celu upewnienia się, że nie ma odchyłeń przekraczających dopuszczalne granice.
- 5.9 Operacje z użyciem różnych produktów nie są wykonywane jednocześnie lub kolejno po sobie w tych samych pomieszczeniach chyba, że nie istnieje ryzyko pomieszania produktów lub zanieczyszczeń krzyżowych.
- 5.10 Podczas wytwarzania produkty i materiały są chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi.
- 5.11 W czasie pracy z materiałami lub produktami suchymi, przyjmuje się specjalne środki ostrożności, zabezpieczające przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.
- 5.12 Podczas procesu wytwarzania materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy wyposażenia oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia są oznakowane etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy, jeżeli ma to zastosowanie oraz numeru serii. Jeżeli jest to możliwe określa się etap produkcji.
- 5.13 Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń są czytelne, jednoznaczne i zgodne z formatem określonym przez wytwórcę. Zaleca się dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (np. kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste).
- 5.14 Przeprowadza się kontrole potwierdzające, że rurociągi oraz inne elementy urządzeń stosowane do transportu produktów pomiędzy różnymi obszarami połączone są we właściwy sposób.
- 5.15 Unika się, na ile jest to możliwe, odchyłeń od ustalonych procedur lub instrukcji. Jeżeli pojawi się jakies odchylenie, jest ono pisemnie zatwierdzane przez osobę kompetentną oraz przy udziale Działu Kontroli Jakości, jeżeli to niezbędne.
- 5.16 Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych jest ograniczony dla upoważnionych pracowników.

#### **Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym w produkcji**

- 5.17 Unika się wytwarzania produktów innych niż produkty lecznicze w pomieszczeniach i przy użyciu urządzeń przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych, ale w uzasadnionych przypadkach, może to być dozwolone, tam gdzie mogą być zastosowane środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym opisane poniżej i w Rozdziale 3. Niedozwolona jest produkcja lub przechowywanie trucizn technicznych, takich jak pestycydy (z wyjątkiem tych, używanych do wytwarzania produktów leczniczych) i herbicydy, w obszarach wykorzystywanych do wytwarzania lub przechowywania produktów leczniczych.
- 5.18. Zapobiega się zanieczyszczeniu materiału wyjściowego lub produktu innym materiałem lub produktem. Ocenia się ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego w wyniku: niekontrolowanej emisji pyłu, gazów, oparów, aerozoli, materiału genetycznego lub organizmów z substancji czynnych, innych materiałów wyjściowych i produktów pośrednich, pozostałości znajdujących się na wyposażeniu produkcyjnym i na odzieży pracowników. Znaczenie tego ryzyka zmienia się w zależności od właściwości zanieczyszczenia i produktu, który jest zanieczyszczony. Produkty iniekcyjne i produkty podawane przez długi czas są produktami, dla których zanieczyszczenie krzyżowe ma największe znaczenie. Jednak zanieczyszczenie produktów niesie ze sobą ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta zależne od charakteru i stopnia zanieczyszczenia.
- 5.19 Zapobiega się zanieczyszczeniu krzyżowemu, zwracając uwagę na projektowanie pomieszczeń i urządzeń, tak jak opisano w Rozdziale 3, odpowiednio projektując procesy i wdrażając środki techniczne i organizacyjne, łącznie ze skutecznymi i powtarzalnymi procedurami czyszczenia, niezbędne dla kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

5.20. Do oceny i kontroli ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych, wprowadzanych z wytwarzanych produktów wykorzystuje się proces zarządzania ryzykiem jakości, obejmujący ich siłę działania i ocenę toksykologiczną. Ocenia się też inne czynniki, w tym: projekty pomieszczeń, urządzeń i ich użytkowanie, przepływ pracowników i materiałów, kontrole mikrobiologiczne, właściwości fizyko-chemiczne substancji czynnej, rodzaj procesu, procesy czyszczenia i możliwości analityczne w odniesieniu do odpowiednich limitów ustanowionych na podstawie oceny produktów. Wynik procesu zarządzania ryzykiem jakości jest podstawą do określenia konieczności i zakresu w jakim obszary i sprzęt będą dedykowane do konkretnego produktu lub grupy produktów. Zakres może obejmować dedykowanie specyficznych części stykających się z produktem lub dedykowanie całego budynku produkcyjnego. W uzasadnionych przypadkach, dopuszcza się wytwarzanie produktu, grupy produktów w wydzielonych obszarach wyodrębnionych z obszaru, w którym wytwarzane jest wiele produktów.

5.21. Wynik procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości jest podstawą do określenia zakresu środków technicznych i organizacyjnych, które są niezbędne do kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Środki te mogą obejmować co najmniej:

**Środki techniczne:**

- 1) dedykowanie budynku produkcyjnego (pomieszczeń i sprzętu);
- 2) wydzielenie obszaru produkcyjnego posiadającego oddzielne urządzenia do prowadzenia procesu i oddzielne systemy ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji. Wskazane może być oddzielenie niektórych instalacji od stosowanych w innych obszarach;
- 3) zaprojektowanie procesu wytwarzania, pomieszczeń i sprzętu, w taki sposób aby zminimalizować możliwości zanieczyszczenia krzyżowego w trakcie przetwarzania, konserwacji i czyszczenia;
- 4) stosowanie „zamkniętych systemów” produkcji i transportu materiałów oraz produktów pomiędzy urządzeniami;
- 5) stosowanie systemów barier fizycznych, takich jak izolatory;
- 6) kontrolowane usuwanie pyłu w pobliżu źródła zanieczyszczenia, np. przez miejscowe wyciągi;
- 7) dedykowanie sprzętu, dedykowanie części stykających się z produktem lub dedykowanie wybranych części, które są trudniejsze do czyszczenia (np. filtry), dedykowanie narzędzi używanych podczas konserwacji;
- 8) stosowanie technologii, wykorzystującej wyposażenie jednorazowego użytku;
- 9) stosowanie urządzeń, które są tak zaprojektowane, aby były łatwe do czyszczenia;
- 10) stosowanie odpowiednich śluz (zamkniętej przestrzeni z dwójgim lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującej się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami, przy czym śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów) i kaskady ciśnień w celu ograniczenia zanieczyszczeń w powietrzu w określonym obszarze;
- 11) zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia spowodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieoczyszczonego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
- 12) stosowanie automatycznych systemów czyszczenia na miejscu (CIP – Clean-In-Place) o zwalidowanej skuteczności;
- 13) w przypadku wspólnych myjni ogólnych oddzielenie obszarów mycia, suszenia i przechowywania wyposażenia.

**Środki organizacyjne:**

- 1) dedykowanie całego obiektu produkcyjnego lub wydzielonych obszarów do prowadzenia produkcji kampanijnej (dedykowanie poprzez rozdzielenie w czasie) po przeprowadzeniu czyszczenia o zwalidowanej skuteczności;
- 2) przechowywanie właściwej odzieży ochronnej wewnątrz obszarów wytwarzania produktów, które stwarzają wysokie ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego;
- 3) sprawdzanie skuteczności czyszczenia, po każdorazowym zakończeniu kampanii wytwarzania produktu, jest rozważane jako narzędzie służące do wspierania zarządzania ryzykiem jakości w odniesieniu do produktów uznanych za stwarzające większe ryzyko;
- 4) w zależności od ryzyka zanieczyszczenia, sprawdzanie czystości powierzchni nie stykających się bezpośrednio z produktem i monitorowanie powietrza w obszarze produkcji lub przyległych obszarach, w celu wykazania skuteczności środków kontroli, które zostały podjęte w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym;
- 5) właściwe sposoby postępowania z odpadami, zanieczyszczonymi popłuczynami i brudną odzieżą;
- 6) rejestrowanie rozsypania się materiałów lub produktów, zdarzeń przypadkowych oraz odchyłeń od procedur;

- 7) planowanie czyszczenia pomieszczeń i urządzeń, w taki sposób aby operacja ta nie stwarzała ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego;
  - 8) opracowanie szczegółowych formularzy do prowadzenia zapisów z czyszczenia, aby zapewnić, że wykonano całkowite czyszczenie zgodnie z zatwierdzonymi procedurami oraz stosowanie etykiet statusu czyszczenia na urządzeniach i pomieszczeniach produkcyjnych;
  - 9) używanie wspólnych myjni ogólnych w sposób kampanijny;
  - 10) kontrola sposobu pracy, celem potwierdzenia skuteczności szkoleń i zgodności z odpowiednimi procedurami.
- 5.22 Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność są okresowo sprawdzane zgodnie z ustalonymi procedurami.

#### **Walidacja**

- 5.23 Walidacja wzmacnia Dobrą Praktykę Wytwarzania i jest prowadzona zgodnie z określonymi procedurami. Wyniki i wnioski są zapisywane.
- 5.24 Podczas wdrażania nowego przepisu wytwarzania lub nowej metody wytwarzania podejmuje się kroki mające na celu wykazanie ich przydatności do rutynowego prowadzenia procesu. Udowadnia się, że określony proces, w którym używa się określonych materiałów i urządzeń prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości.
- 5.25 Istotne zmiany wprowadzane do procesu wytwarzania łącznie ze zmianami dotyczącymi stosowanych urządzeń lub materiałów, które mogą wpływać na jakość produktu lub powtarzalność procesu podlegają walidacji.
- 5.26 Procesy i procedury są okresowo poddawane krytycznej rewalidacji, aby zapewnić, że nadal umożliwiają one osiągnięcie zamierzonych rezultatów.

#### **Materiały wyjściowe**

- 5.27 W ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości dokumentuje się wybór, kwalifikację, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów wyjściowych oraz nabywanie i przyjmowanie tych materiałów. Poziom nadzoru jest proporcjonalny do ryzyka stwarzanego przez poszczególne materiały, z uwzględnieniem ich źródła, procesu wytwarzania, złożoności łańcucha dostaw i końcowego zastosowania w produkcji leczniczym. Przechowuje się dowody potwierdzające, że dostawca lub materiał został zatwierdzony. Pracownicy zaangażowani w te działania mają aktualną wiedzę o dostawcach, łańcuchu dostaw i związanym z tym ryzykiem. Jeżeli to możliwe, materiały wyjściowe są kupione bezpośrednio od producenta materiału wyjściowego.
- 5.28 Omawia się i uzgadnia z dostawcami wymagania jakościowe dla materiałów wyjściowych ustalone przez wytwórcę produktu leczniczego. Odpowiednie zagadnienia dotyczące produkcji, badań i kontroli, w tym postępowanie podczas etykietowania, pakowania, wymagania dotyczące dystrybucji oraz procedury reklamacji, wycofania i odrzucania są udokumentowane w postaci formalnej umowy jakościowej lub specyfikacji.
- 5.29 W celu zatwierdzenia i monitorowania dostawców substancji czynnych i pomocniczych, są spełnione następujące warunki:

#### **Substancje czynne:**

Zapewniona jest identyfikowalność łańcucha dostaw, a związane z tym ryzyko poczynając od materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej aż do końcowego produktu leczniczego, jest formalnie ocenione i okresowo weryfikowane. Wdrożone są odpowiednie środki mające na celu obniżenie ryzyka dla jakości substancji czynnej. Łańcuch dostaw i zapisy umożliwiające jego identyfikowalność są dostępne dla każdej substancji czynnej (w tym materiałów wyjściowych do wytwarzania substancji czynnej) i przechowywane przez wytwórcę lub importera produktu leczniczego, zlokalizowanego na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Audyty wytwórców i dystrybutorów substancji czynnych przeprowadza się w celu potwierdzenia, że spełniają oni odpowiednie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych i Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych. Wytwórca przeprowadza powyższe audyty samodzielnie lub przez podmiot działający w jego imieniu na podstawie umowy. Dla produktów leczniczych weterynaryjnych audyty są przeprowadzane w oparciu o stwierdzone ryzyko. Audyty mają odpowiedni zakres oraz czas trwania, w celu zapewnienia, że dokonano pełnej i jednoznacznej oceny Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwraca się uwagę na możliwość powstawania zanieczyszczeń krzyżowych, których źródłem mogą być inne wytwarzane na miejscu materiały. Raport odzwierciedla to co zostało wykonane i zaobserwowane w trakcie audytu, a stwierdzone niezgodności są jasno określone. Zapisane działania korygujące lub zapobiegawcze są wdrażane. Kolejne audyty są wykonywane z częstotliwością określoną w procesie zarządzania ryzykiem jakości, w celu

zapewnienia utrzymania wymagań i ciągłego stosowania zatwierdzonego łańcucha dostaw. Szczególne wymagania dla importu substancji czynnych wykorzystywanych w wytwarzaniu produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych, są zawarte w przepisach art. 51e ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

#### **Substancje pomocnicze**

Substancje pomocnicze i ich wytwórców ocenia się zgodnie z wymaganiami określonymi w przepisach wykonawczych wydanych na podstawie art. 51b ust. 13 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

- 5.30 Podczas dostawy materiału wyjściowego sprawdza się integralność opakowania, i zabezpieczenia (gdy są stosowane) a także zgodność z listem przewozowym, zamówieniem, etykietami dostawcy oraz zatwierdzonego producenta oraz informacją od dostawcy otrzymaną przez producenta produktu leczniczego. Kontrola po otrzymaniu dostawy jest udokumentowana.
- 5.31 Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, serie będą oddzielnie traktowane przy pobieraniu prób, badaniu i zwalnianiu.
- 5.32 Materiały wyjściowe, przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane (patrz Rozdział 5, pkt 5.13). Etykiety zawierają co najmniej następujące informacje:
- 1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
  - 2) numer serii nadany przy odbiorze;
  - 3) status danego materiału (na przykład: w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
  - 4) jeżeli jest to potrzebne termin ważności lub termin ponownego badania.
- (Jeżeli system magazynowania w danej wytwórni jest w pełni skomputeryzowany, powyższe informacje nie muszą znajdować się w czytelnej formie na etykietach).
- 5.33 Istnieją odpowiednie procedury lub środki zapewniające identyfikację zawartości danego pojemnika z materiałem wyjściowym. Pojemniki, z których pobrano próby są oznakowane (patrz Rozdział 6, pkt 6.13).
- 5.34 Można używać tylko materiałów wyjściowych zwolnionych przez Dział Kontroli Jakości, do czasu terminu ich ponownego badania.
- 5.35 Wytwórcy produktu końcowego są odpowiedzialni za przeprowadzenie badania materiałów wyjściowych (oraz materiałów opakowaniowych zgodnie z pkt 5.45) w sposób opisany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Można wykorzystać częściowo lub całkowicie wyniki badania od zatwierdzonego wytwórcy materiału wyjściowego, jeżeli wykonano badanie tożsamości materiałów wyjściowych (zgodnie z metodami i specyfikacją zatwierdzonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) z każdej serii i jednocześnie spełnione są wymagania zawarte w Aneksie 8 załącznika nr 5 do rozporządzenia.
- 5.36. Jeżeli badania są zlecane na zewnątrz, jest to uzasadnione i udokumentowane, a następujące wymagania są spełnione:
- 1) kontrola dystrybucji (transportu, sprzedaży, przechowywania i dostawy) jest wykonywana pod kątem zachowania jakości materiałów wyjściowych i zapewnienia, że wyniki badań dostarczonych materiałów są nadal reprezentatywne dla dostarczonego materiału;
  - 2) wytwórca produktu leczniczego przeprowadza audyty miejsca lub miejsc badania materiału wyjściowego (włączając pobieranie prób), samodzielnie lub za pośrednictwem strony trzeciej, w odpowiednich odstępach czasu wyznaczonych w oparciu o ryzyko, w celu zapewnienia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz ze specyfikacjami i metodami badań opisanymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
  - 3) certyfikat analizy dostarczony przez producenta materiału wyjściowego lub dostawcy jest podpisany przez wyznaczoną osobę z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem (podpis ma zapewnić, że dana seria została sprawdzona pod kątem zgodności z uzgodnioną specyfikacją produktu, chyba że takie poświadczenie jest dostarczane oddzielnie);
  - 4) przed zredukowaniem badań wykonywanych samodzielnie wytwórca produktu leczniczego posiada odpowiednie doświadczenie ze współpracy z wytwórcą materiału wyjściowego (w tym doświadczenie z dostawcą) obejmujące ocenę wcześniej otrzymanych serii i historię ich zgodności, przy czym rozważy wszelkie istotne zmiany w produkcji lub procesie badania;
  - 5) wytwórca produktu leczniczego wykona (sam lub w zatwierdzonym laboratorium kontraktowym) pełną analizę, w odpowiednich odstępach czasu wyznaczonych w oparciu o ryzyko, i porówna wyniki analizy z certyfikatem wytwórcy materiału lub dostawcy w celu sprawdzenia wiarygodności tych ostatnich. Jeżeli takie badanie wykaże jakiegokolwiek rozbieżności, przeprowadza się postępowanie wyjaśniające i podejmuje właściwe środki, przy czym certyfikaty analizy materiału wytwórcy lub dostawcy nie mogą być akceptowane do czasu zakończenia postępowania.



- 5.37 Materiały wyjściowe są wydzielane (odmierzone) tylko przez wyznaczone osoby, zgodnie z pisemną procedurą, aby zapewnić, że właściwe materiały zostały dokładnie wydzielone (odmierzone) do czystych i prawidłowo oznakowanych pojemników.
- 5.38 Wydzielane (odmierzone) materiały, ich masa lub objętość są niezależnie sprawdzone, a wynik tej kontroli jest zapisany.
- 5.39 Materiały wydzielone (odmierzone) do produkcji jednej serii są przechowywane razem i wyraźnie oznakowane.

#### **Operacje przetwarzania: produkty pośrednie i produkty luzem**

- 5.40 Przed rozpoczęciem operacji wytwórczej zapewnia się, że obszar pracy i urządzenia są czyste i wolne od materiałów wyjściowych, produktów, pozostałości produktów oraz dokumentów nie wymaganych do przeprowadzenia bieżącej operacji.
- 5.41 Produkty pośrednie oraz produkty luzem są przechowywane w odpowiednich warunkach.
- 5.42 Krytyczne procesy są zwalidowane (patrz podrozdział „Walidacja”).
- 5.43 Przeprowadza się i rejestruje niezbędne kontrole procesu i środowiska.
- 5.44 Istotne odchylenie od oczekiwanej wydajności jest rejestrowane i badane.

#### **Materiały opakowaniowe**

- 5.45 Zakup, sposób postępowania i kontrola bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych odbywa się w sposób podobny do postępowania z materiałami wyjściowymi.
- 5.46 Szczególną uwagę zwraca się na drukowane materiały opakowaniowe. Są one przechowywane w bezpiecznych warunkach, aby uniemożliwić dostęp osób nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem, są przechowywane i transportowane w oddzielnych, zamkniętych pojemnikach w celu uniemożliwienia ich pomieszczenia. Materiały opakowaniowe są wydawane tylko przez pracowników upoważnionych, według zatwierdzonych procedur.
- 5.47 Dostawa bądź seria bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych otrzyma specjalny numer lub znak identyfikacyjny.
- 5.48 Przetworzone lub nieaktualne materiały opakowaniowe bezpośrednie lub drukowane są niszczone, a fakt ten jest udokumentowany.

#### **Operacje pakowania**

- 5.49 Ustalając plan operacji pakowania zmniejsza się do minimum ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych oraz pomieszczenia lub zamiany. Różne produkty nie mogą być pakowane w bliskim sąsiedztwie, chyba że istnieje fizyczne wydzielenie przestrzeni.
- 5.50 Przed rozpoczęciem pakowania obszar pracy, linie pakowania, maszyny drukujące i inny sprzęt są czyste i wolne od wszelkich produktów, materiałów i dokumentów, poprzednio używanych i niepotrzebnych do przeprowadzenia bieżącej operacji. Oczyszczanie linii odbywa się według odpowiedniej listy kontrolnej.
- 5.51 Stanowiska lub linie pakowania są oznakowane nazwą produktu leczniczego i numerem pakowanej serii.
- 5.52 Produkty i materiały opakowaniowe, które mają być używane, są podczas dostawy do oddziału pakowania sprawdzone co do ilości, tożsamości i zgodności z instrukcjami pakowania.
- 5.53 Pojemniki przeznaczone do napełniania są czyste. Zapobiega się zanieczyszczeniom. Usuwa się zanieczyszczenia, w szczególności takie jak fragmenty szkła lub metalu.
- 5.54 Etykietowanie następuje tak szybko jak to możliwe po napełnieniu i zamknięciu opakowań. Jeżeli tak nie jest, zastosowane będą odpowiednie procedury zabezpieczające przed pomieszczeniem lub błędnym etykietowaniem produktów.
- 5.55 Prawidłowość operacji znakowania (np.: numerów kodowych, terminów ważności) wykonanej oddzielnie lub w ciągu procesu pakowania jest sprawdzona i udokumentowana. Zwraca się szczególną uwagę na drukowanie wykonywane ręcznie, które jest sprawdzane w regularnych odstępach czasu.
- 5.56 Używanie ciętych etykiet lub wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie etykiet w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie etykiet ciętych, ze względu na mniejsze ryzyko pomyłki.
- 5.57 Kontroluje się czy elektroniczne czytniki kodu, liczniki etykiet i podobne urządzenia pracują prawidłowo.
- 5.58 Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych są wyraźne i odporne na blaknięcie lub ścieranie.
- 5.59 Kontrola produktów na linii podczas pakowania obejmuje sprawdzanie co najmniej:
  - 1) ogólnego wyglądu opakowań,
  - 2) kompletności opakowań,
  - 3) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych,
  - 4) prawidłowości nadruków,

- 5) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania  
– próby pobrane z linii pakowania nie są ponownie dołączane do serii.
- 5.60 Produkty, których dotyczyło niespodziewane zdarzenie, mogą być dołączane do serii dopiero po specjalnej kontroli, zbadaniu i zatwierdzeniu przez osoby upoważnione. Przechowuje się szczegółowy zapis takiej operacji.
- 5.61 Istotna lub nietypowa rozbieżność występująca w bilansie pomiędzy zużytymi ilościami produktu luzem i drukowanych materiałów opakowaniowych, a liczbą wyprodukowanych opakowań jednostkowych produktu jest dokładnie wyjaśniona i odpowiednio rozliczona przed zwolnieniem produktu do obrotu.
- 5.62 Po zakończeniu pakowania niewykorzystane materiały opakowaniowe opatrzone numerem serii zostają zniszczone, a fakt ten jest zapisany. Przy zwracaniu do magazynu materiałów zadrukowanych nieoznakowanych numerem serii, postępuje się zgodnie z zatwierdzoną procedurą.

#### **Produkty końcowe**

- 5.63 Produkty końcowe są poddane kwarantannie do czasu ich ostatecznego zwolnienia do obrotu, na warunkach ustalonych przez wytwórcę.
- 5.64 Ocena produktów końcowych oraz dokumentacja, niezbędna do zwolnienia produktu do obrotu jest opisana w Rozdziale 6.
- 5.65 Produkty końcowe zwolnione do obrotu są przechowywane jako nadające się do użycia, w warunkach określonych przez wytwórcę.

#### **Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone**

- 5.66 Materiały i produkty odrzucone są wyraźnie oznakowane i przechowywane oddzielnie, w wyznaczonych obszarach. Są one albo zwrócone dostawcy albo, jeżeli to wskazane, przerobione lub zniszczone. Powyższe działania są zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.
- 5.67 Powtórne przetwarzanie produktów odrzuconych jest stosowane wyjątkowo i jest dopuszczalne wyłącznie, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego, zostaną spełnione wymagania specyfikacji i jeżeli będzie wykonane zgodnie z określoną i zatwierdzoną procedurą, po ocenie związanego z tym ryzyka. Przechowuje się zapisy z operacji powtórnego przetwarzania produktów.
- 5.68 Odzysk całości lub części poprzednich serii spełniających wymagania jakościowe, poprzez wprowadzanie ich do serii tego samego produktu na określonym etapie wytwarzania, jest wcześniej zatwierdzony. Odzysk produktu jest prowadzony zgodnie z określoną procedurą i po dokonaniu oceny związanego z tym ryzyka, łącznie z możliwym wpływem na okres ważności. Odzysk produktów jest udokumentowany.
- 5.69 Dział Kontroli Jakości ocenia potrzebę przeprowadzenia dodatkowego badania powtórnie przetwarzanego produktu końcowego i produktu końcowego, do którego był dołączony produkt odzyskany.
- 5.70 Produkty, które zostały zwrócone z rynku, gdzie znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, zostają zniszczone z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie zadowalająca. Wówczas można rozważyć ich ponowne wprowadzenie do obrotu, zmianę etykiet lub odzyskanie w kolejnej serii po krytycznej ocenie przez Dział Kontroli Jakości, zgodnie z pisemną procedurą. Ocena uwzględnia charakter produktu, specjalne warunki przechowywania, o ile są wymagane, stan i historię produktu a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiegokolwiek wątpliwości co do jakości produktu, nie będzie on ponownie zwalniany do obrotu lub użycia, jednakże dopuszcza się możliwość odzyskania substancji czynnej w podstawowym procesie chemicznego powtórnego przetwarzania. Podjęta decyzja zostanie odpowiednio udokumentowana.

#### **Brak produktu spowodowany przez zakłócenia w procesie wytwarzania.**

- 5.71 Wytwórca informuje posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o każdym zagrożeniu ciągłości wytwarzania, które może skutkować nieprzewidzianymi ograniczeniami dostaw. Jest to wykonywane w odpowiednim czasie, tak aby ułatwić zgłoszenie przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ograniczeń w dostawach do właściwych organów określonych w przepisach odrębnych.

## **ROZDZIAŁ 6 KONTROLA JAKOŚCI**

### **Reguła**

Kontrola Jakości obejmuje pobieranie prób, specyfikacje, badania, a także organizację, dokumentację i procedury zwalniania zapewniające, że niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do obrotu i sprzedaży, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako odpowiednia. Kontrola Jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz

obejmuje również decyzje dotyczące jakości produktu. Niezależność Kontroli Jakości od Działu Produkcji jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego wykonywania zadań Kontroli Jakości

#### **Wymagania ogólne**

- 6.1 Wytwórca posiada Dział Kontroli Jakości, który jest niezależny od innych działów i zarządzany przez osobę o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu, dysponującą jednym lub kilkoma laboratoriami kontrolnymi. Dział Kontroli Jakości dysponuje odpowiednimi zasobami umożliwiającymi efektywne i rzetelne przeprowadzanie działań.
- 6.2 Zasadnicze obowiązki Kierownika Kontroli Jakości opisano w Rozdziale 2. Do zadań Działu Kontroli Jakości zalicza się opracowywanie, walidację i wdrażanie procedur kontroli jakości, nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi materiałów i produktów, oraz kiedy ma to zastosowanie, zapewnianie prawidłowego oznakowania pojemników z próbami zawierających materiały i produkty, zapewnienie monitorowania stabilności produktów, uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających dotyczących reklamacji związanych z jakością produktów itd. Czynności są prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami i jeżeli to konieczne udokumentowane.
- 6.3 Ocena produktu końcowego obejmuje istotne czynniki takie jak: warunki produkcji, wyniki badań międzyoperacyjnych, przegląd dokumentacji wytwarzania (w tym pakowania), sprawdzenie zgodności ze specyfikacją produktu końcowego i badanie opakowania końcowego.
- 6.4 Pracownicy Kontroli Jakości mają wstęp do obszarów produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia postępowania wyjaśniających.

#### **Dobra Praktyka Laboratoryjna Kontroli Jakości**

- 6.5 Pomieszczenia i urządzenia laboratoriów kontrolnych spełniają ogólne i szczegółowe wymagania dotyczące obszarów Kontroli Jakości opisane w Rozdziale 3. Wyposażenie laboratorium nie jest rutynowo przenoszone pomiędzy obszarami wysokiego ryzyka, w celu uniknięcia przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. W szczególności pomieszczenia laboratorium mikrobiologicznego są rozmieszczone w taki sposób aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych.
- 6.6 Pracownicy, pomieszczenia i wyposażenie laboratoriów kontrolnych są odpowiednie do zadań wynikających z rodzaju i zakresu operacji wytwarzania. Korzystanie z usług laboratoriów zewnętrznych jest dopuszczalne w określonych przypadkach, z uwzględnieniem wymagań podanych w Rozdziale 7, jednakże wskazuje się je w zapisach Kontroli Jakości.

#### **Dokumentacja**

- 6.7 Dokumentacja laboratoryjna jest zgodna z wymaganiami podanymi w Rozdziale 4. Znaczna część tej dokumentacji dotyczy Kontroli Jakości i następujące jej elementy są łatwo dostępne dla Działu Kontroli Jakości:
  - 1) specyfikacje;
  - 2) procedury opisujące pobieranie prób, badania, prowadzenie zapisów (włączając arkusze robocze lub zeszyty laboratoryjne), rejestrowanie i weryfikowanie;
  - 3) procedury i zapisy z kalibracji lub kwalifikacji przyrządów pomiarowych oraz konserwacji wyposażenia;
  - 4) procedura opisująca prowadzenie postępowania wyjaśniających, związanych z wynikami poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification) oraz wynikami poza trendem (OOT – Out Of Trend);
  - 5) raporty z badań lub certyfikaty analityczne;
  - 6) dane z monitoringu środowiska (powietrza, wody i innych mediów), tam gdzie to wymagane;
  - 7) zapisy z walidacji metod badania, gdzie ma to zastosowanie.
- 6.8 Dokumentacja Kontroli Jakości odnosząca się do zapisów serii jest przechowywana zgodnie z wymaganiami określonymi w Rozdziale 4, dotyczącymi czasu przechowywania dokumentacji serii.
- 6.9 Niektóre rodzaje danych (np. wyniki testów, wydajności, kontrola środowiska) są rejestrowane w sposób pozwalający na ocenę trendów. Jakikolwiek wyniki poza trendem lub poza specyfikacją są rozwiązywane. Są one przedmiotem postępowania wyjaśniających.
- 6.10 Oprócz informacji będących częścią dokumentacji serii przechowywane i łatwo dostępne są również inne dane surowe, takie jak dzienniki laboratoryjne lub zapisy.

#### **Pobieranie prób**

- 6.11 Pobieranie prób odbywa się według zatwierdzonych pisemnych procedur, które opisują:
  - 1) metodę pobierania prób;
  - 2) rodzaj stosowanego sprzętu;
  - 3) wielkość próby, która ma być pobrana;
  - 4) instrukcje dotyczące sposobu podziału pobranej próby;

- 5) rodzaj i wymagania dla pojemnika, do którego pobierane są próby;
- 6) sposób oznakowania pojemników, z których pobrano próby;
- 7) specjalne środki ostrożności, związane z pobieraniem prób materiałów sterylnych lub szkodliwych dla zdrowia;
- 8) warunki przechowywania;
- 9) instrukcje mycia i przechowywania urządzeń do pobierania prób.
- 6.12 Próby są reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z których zostały pobrane. Inne próby mogą być pobierane również w celu monitorowania krytycznych części procesu (np. początek lub koniec procesu). Użyty plan pobierania prób jest odpowiednio uzasadniony i oparty na zarządzaniu ryzykiem.
- 6.13 Pojemniki z próbami są opatrzone etykietą, określającą: zawartość, numer serii, datę pobrania prób oraz pojemniki, z których pobrano próby. Zarządzanie pojemnikami z próbami jest prowadzone w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko pomyłek i zapewnić ochronę prób przed niekorzystnymi warunkami przechowywania.
- 6.14 Dalsze wymagania dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych zostały zawarte w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 19.

### **Badania**

- 6.15 Metody badań są zwalidowane. Jeżeli w laboratorium stosującym metodę badania nie przeprowadzono pierwotnej walidacji, weryfikuje się przydatność metody w danych warunkach. Badania opisane w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są wykonywane zgodnie z zatwierdzonymi metodami.
- 6.16 Uzyskane wyniki są rejestrowane. Wyniki parametrów określonych jako cechy jakości lub jako krytyczne, są poddane analizie trendów i sprawdzone, w celu upewnienia się, że są one spójne. Wszelkie obliczenia są wnikliwie oceniane.
- 6.17 Przeprowadzane badania są rejestrowane, a zapis zawiera co najmniej następujące dane:
  - 1) nazwę materiału lub produktu oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną;
  - 2) numer serii, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
  - 3) odsyłacze do odpowiednich specyfikacji i procedur badawczych;
  - 4) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odsyłacze do świadectw analitycznych;
  - 5) daty przeprowadzanych badań;
  - 6) inicjały osób, które wykonywały badania;
  - 7) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia;
  - 8) jednoznaczne oświadczenie o zgodności z wymaganiami lub odrzuceniu (bądź innej decyzji) potwierdzone datą i podpisem wyznaczonej osoby odpowiedzialnej;
  - 9) odniesienie do używanego sprzętu.
- 6.18 Kontrole wewnątrzprocesowe, także wykonywane w pomieszczeniach produkcyjnych i przez pracowników Działu Produkcji są wykonywane zgodnie z metodami zatwierdzonymi przez Dział Kontroli Jakości, zaś ich wyniki są rejestrowane.
- 6.19 Zwraca się szczególną uwagę na jakość odczynników laboratoryjnych, roztworów, szkła laboratoryjnego, wzorców porównawczych i podłoży hodowlanych. Są one sporządzane i kontrolowane zgodnie z pisemnymi procedurami, a poziom kontroli jest współmierny do ich zastosowania i dostępnych danych z badań stabilności.
- 6.20 Wzorce porównawcze są ustanowione jako odpowiednie do ich zamierzonego zastosowania. Ich kwalifikacja i certyfikacja jest wyraźnie określona i udokumentowana. Jeżeli podane w odpowiednich farmakopeach wzorce porównawcze istnieją z oficjalnie uznanego źródła, są stosowane jako wzorce pierwotne, chyba że nie jest to w pełni uzasadnione (stosowanie wzorców wtórnych jest dopuszczalne, jeżeli ich identyfikowalność w stosunku do wzorców pierwotnych jest wykazana i udokumentowana). Materiały podane w odpowiednich farmakopeach są wykorzystywane do celów opisanych w odpowiedniej monografii chyba, że właściwy organ zdecydował inaczej.
- 6.21 Odczynniki, roztwory, wzorce porównawcze i podłoża hodowlane są oznaczone datą przygotowania, datą otwarcia i podpisem osoby, która je przygotowała. Termin ważności wraz z określonymi warunkami przechowywania odczynników i podłoży hodowlanych jest wskazany na etykiecie. Ponadto, dla roztworów mianowanych wskazuje się datę ostatniego nastawiania miana oraz aktualne miano.
- 6.22 Jeżeli to niezbędne, na pojemnikach zawierających substancje używane do badań (np. odczynniki, roztwory i wzorce porównawcze) znajduje się data ich przyjęcia. Przestrzega się instrukcji ich użytkowania i przechowywania. W pewnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań identyfikacyjnych lub innych badań odczynników po ich otrzymaniu lub przed użyciem.

- 6.23 Podłoża hodowlane są przygotowane zgodnie z wymaganiami ich producenta, chyba że istnieje inny sposób naukowo uzasadniony. Przydatność do stosowania podłoży hodowlanych jest zweryfikowana przed ich użyciem.
- 6.24 Używane podłoża mikrobiologiczne oraz szczepy są dekontaminowane zgodnie ze standardową procedurą i usuwane w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom krzyżowym i przechowywaniu pozostałości. Określa się, dokumentuje i naukowo udowadnia okres przydatności podłoży mikrobiologicznych.
- 6.25 Zwierzęta używane do badań składników, materiałów lub produktów, jeżeli ma to zastosowanie, są poddane kwarantannie przed badaniem. Są one utrzymywane i kontrolowane w sposób, zapewniający przydatność do przeznaczonego stosowania. Zwierzęta są identyfikowane, prowadzi się odpowiednie rejestry dokumentujące historię prowadzonych na nich badań.

#### **Program ciągłego badania stabilności**

- 6.26 Po ukazaniu się produktu na rynku, stabilność produktu leczniczego jest monitorowana zgodnie z ciągłym, odpowiednim programem, który pozwoli na wykrycie problemu dotyczącego stabilności (zmiana poziomu zanieczyszczeń lub profilu uwalniania) związanego z postacią produktu leczniczego w opakowaniu handlowym.
- 6.27 Celem programu ciągłego badania stabilności jest monitorowanie produktu w ciągu jego okresu ważności oraz określenie, że produkt jest zgodny i można oczekiwać, że będzie zgodny ze specyfikacją, jeżeli jest przechowywany w warunkach określonych na etykiecie.
- 6.28 Powyższe odnosi się głównie do produktu leczniczego w opakowaniu, w którym jest sprzedawany, ale także bierze się pod uwagę włączenie do programu produktu luzem. Na przykład, kiedy produkt luzem jest magazynowany przez długi czas przed zapakowaniem lub przed wysyłką z miejsca wytwarzania do miejsca pakowania, ocenia się i bada dla warunków otoczenia, jaki ma to wpływ na stabilność zapakowanego produktu leczniczego. Ponadto zwraca się uwagę na produkty pośrednie, które są magazynowane i używane w dłuższym okresie. Badania stabilności produktu po rekonstytucji (zgodnie z zapisem reguły Aneksu 13) są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania, aczkolwiek tam, gdzie jest to istotne, monitoruje się stabilność produktu po rekonstytucji.
- 6.29 Program ciągłego badania stabilności opisuje się w pisemnych protokołach, zgodnie z wymaganiami ogólnymi zawartymi w Rozdziale 4, a wyniki zapisuje się w formie raportu. Sprzęt używany do programu ciągłego badania stabilności (między innymi komory stabilności), jest kwalifikowany i utrzymywany zgodnie z wymaganiami ogólnymi opisanymi w Rozdziale 3 i w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 15.
- 6.30 Protokół programu ciągłego badania stabilności wykracza poza okres ważności produktu i zawiera, co najmniej następujące parametry:
- 1) liczbę serii dla wytworzonej mocy i różnych wielkości serii, jeżeli ma to zastosowanie;
  - 2) odpowiednie fizyczne, chemiczne, mikrobiologiczne i biologiczne metody badań;
  - 3) kryteria akceptacji;
  - 4) odniesienie do metod badań;
  - 5) opis systemu zamykania pojemników;
  - 6) okresy pomiędzy badaniami (punkty czasowe);
  - 7) opis warunków przechowywania (mają zastosowanie standaryzowane warunki ICH lub VICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products – dla badań długookresowych, zgodne z opisanymi na etykiecie);
  - 8) mające zastosowanie inne parametry, specyficzne dla produktu.
- 6.31 Protokół programu ciągłego badania stabilności może się różnić od protokołu dla wstępnych, długookresowych badań stabilności, jakie zostały dostarczone z dokumentacją stanowiącą podstawę uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem, że zostało to uzasadnione i udokumentowane w protokole (np. częstość badań, lub w przypadku aktualizacji do zaleceń ICH lub VICH).
- 6.32 Liczba serii i częstotliwość badań dostarcza wystarczających danych do przeprowadzenia analizy trendów. Jeżeli nie istnieje inne uzasadnienie, przynajmniej jedna seria, danej mocy i dla danego rodzaju opakowania bezpośredniego wytwarzanego produktu, zostaje włączona do programu ciągłego badania stabilności raz do roku (chyba, że nie wyprodukowano w danym roku żadnej serii). Dla produktów, dla których ciągłe monitorowanie stabilności wymaga badań z użyciem zwierząt i nie są dostępne odpowiednie, alternatywne, zwalidowane techniki, przy określaniu częstotliwości badań bierze się pod uwagę podejście ryzyko-korzyść. Można stosować reguły określania grup i macierzy (bracketing and matrixing), jeżeli są one naukowo uzasadnione w protokole.

- 6.33 W szczególnych sytuacjach, dodatkowe serie zostaną włączone do programu ciągłego badania stabilności. Na przykład, ciągłe badanie stabilności jest prowadzone po znaczącej zmianie lub znaczącym odchyleniu dla procesu lub opakowania. Bierze się pod uwagę możliwość włączenia do programu serii, które podlegały operacji przerobu, powtórnego przetworzenia lub odzysku.
- 6.34 Udostępnia się wyniki ciągłego badania stabilności personelowi kluczowemu, a w szczególności Osobie Wykwalifikowanej. W przypadku prowadzenia ciągłego badania stabilności w innym miejscu wytwarzania niż w tym, gdzie się wytwarza produkt luzem lub produkt końcowy, zawiera się pisemną umowę pomiędzy stronami. Wyniki ciągłego badania stabilności są dostępne w miejscu wytwarzania w celu weryfikacji przez właściwe organy.
- 6.35 Oceniane są wyniki poza specyfikacją lub znaczące, nietypowe trendy. Potwierdzony wynik poza specyfikacją lub znaczący, negatywny trend, wpływający na serie produktu zwolnione do obrotu zostaje zgłoszony do właściwych organów. Rozważa się możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie, zgodnie z zapisami w Rozdziale 8 oraz zgodnie z konsultacjami z właściwym organem.
- 6.36 Zapisuje się i przechowuje podsumowanie zebranych danych, łącznie z wnioskami wewnętrznymi dotyczącymi programu. Takie podsumowanie jest przedmiotem okresowych przeglądów.

#### **Transfer techniczny metod badawczych**

- 6.37 Przed transferem metody badania, podmiot dokonujący transferu sprawdza czy metoda badania jest zgodna z opisaną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub w odpowiedniej dokumentacji technicznej. Pierwotna walidacja metody badania zostanie poddana przeglądowi w celu zapewnienia zgodności z aktualnymi wymaganiami ICH lub VICH. Analiza rozbieżności jest przeprowadzana i udokumentowana w celu stwierdzenia, czy jest konieczne przeprowadzenie dodatkowej walidacji, przed rozpoczęciem procesu technicznego transferu.
- 6.38 Transfer metod badawczych z jednego laboratorium (laboratorium przekazującego) do innego laboratorium (laboratorium przyjmującego) jest opisany w szczegółowym protokole.
- 6.39 Protokół transferu obejmuje co najmniej następujące parametry:
- 1) ustalenie badań, które mają być przeprowadzone oraz odpowiednich metod badań podlegających transferowi;
  - 2) ustalenie dodatkowych wymagań w zakresie szkoleń;
  - 3) ustalenie wzorców i prób podlegających badaniom;
  - 4) ustalenie wszelkich szczególnych warunków transportu i przechowywania badanych materiałów;
  - 5) kryteria akceptacji oparte na aktualnej metodologii badań walidacyjnych w odniesieniu do wymagań ICH lub VICH.
- 6.40 Odchylenia od protokołu są badane przed zamknięciem transferu procesu technicznego. Raport z transferu dokumentuje wyniki porównawcze procesu i identyfikuje obszary wymagające rewalidacji metody badania, jeżeli dotyczy.
- 6.41 Tam, gdzie jest to wskazane, specyficzne wymagania opisane w innych przewodnikach europejskich są zastosowane do transferu określonych metod badawczych np. spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIR – Near Infrared).

## **ROZDZIAŁ 7 DZIAŁANIA ZLECANE NA ZEWNĄTRZ**

### **Reguła**

Działania objęte przepisami rozporządzenia, a zlecane na zewnątrz, są prawidłowo zdefiniowane, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia nieporozumień, w wyniku których mógłby powstać produkt lub usługa o nieodpowiedniej jakości. Istnieje pisemna umowa pomiędzy Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą, jednoznacznie określająca obowiązki stron. System Zarządzania Jakością Zleceniodawcy jasno określa sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana certyfikuje daną serię produktu zgodnie ze swoimi uprawnieniami. (Uwaga: Rozdział dotyczy odpowiedzialności wytwórców wobec właściwych władz państw członkowskich Unii Europejskiej oraz państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym do wydawania dokumentów dopuszczających produkty lecznicze do obrotu i zezwoleń na wytwarzanie. Nie odnosi się natomiast do odrębnych uregulowań określających odpowiedzialność zleceniodawców i zleceniobiorców wobec nabywców produktów leczniczych. To jest przedmiotem innych regulacji prawa wspólnotowego i krajowego).

### **Wymagania ogólne**

- 7.1 Istnieje pisemna umowa dotycząca działań zleczanych na zewnątrz w zakresie produktów lub operacji obejmująca techniczne uzgodnienia związane z tymi działaniami.

- 7.2 Ustalenia związane z działaniami zlecanymi na zewnątrz, łącznie z proponowanymi zmianami uzgodnień technicznych lub innych, są zgodne z przepisami prawa oraz z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu, jeżeli ma to zastosowanie.
- 7.3 Jeżeli podmiot odpowiedzialny i wytwórca nie są tym samym przedsiębiorcą, stosowne porozumienia są zawarte zgodnie z wymaganiami opisanymi w tym Rozdziale.

#### **Zleceniodawca**

- 7.4 Farmaceutyczny System Jakości Zleceniodawcy obejmuje kontrolę i przegląd działań zleczanych na zewnątrz. Zleceniodawca jest ostatecznie odpowiedzialny za zapewnienie procesów gwarantujących kontrolę działań zleczonych na zewnątrz. Procesy te obejmują zarządzanie ryzykiem jakości.
- 7.5 Przed zleceniem działań na zewnątrz, Zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę legalności, przydatności i kompetencji Zleceniobiorcy do skutecznego wykonania zleczanych działań. Zleceniodawca jest również odpowiedzialny za zapewnienie, w ramach umowy, że wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w tym rozporządzeniu są przestrzegane.
- 7.6 Zleceniodawca zapewni Zleceniobiorcy dostęp do informacji i wiedzy niezbędnych do wykonania zakontraktowanych operacji prawidłowo i zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu, którego dotyczy umowa. Zleceniodawca zapewni, że Zleceniobiorca jest w pełni świadomy wszelkich problemów związanych z produktem lub prac, które mogą stanowić zagrożenie dla jego pomieszczeń, urządzeń, personelu oraz innych materiałów i innych produktów.
- 7.7 Zleceniodawca monitoruje i ocenia Zleceniobiorcę, w tym pod kątem identyfikacji i wdrażania niezbędnych udoskonaleń.
- 7.8 Zleceniodawca jest odpowiedzialny za przegląd i ocenę zapisów i wyników związanych z działaniami zlecanymi na zewnątrz. Zapewni sam, lub na podstawie potwierdzenia Osoby Wykwalifikowanej Zleceniobiorcy, że dostarczone mu przez Zleceniobiorcę materiały i produkty, zostały wykonane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

#### **Zleceniobiorca**

- 7.9 Zleceniobiorca ma możliwość wykonania pracy powierzonej przez Zleceniodawcę w sposób zadowalający, dysponuje odpowiednimi pomieszczeniami, wyposażeniem, wiedzą, doświadczeniem i kompetencjami personelu.
- 7.10 Zleceniobiorca upewni się, że dostarczane do niego produkty, materiały oraz przekazana mu wiedza są odpowiednie do osiągnięcia zamierzonego celu.
- 7.11 Zleceniobiorca nie zleca stronie trzeciej żadnych prac powierzonych mu na mocy umowy, bez uprzedniej oceny i zatwierdzenia ustaleń przez Zleceniodawcę. Ustalenia pomiędzy Zleceniobiorcą a stroną trzecią zapewniają, że informacje i wiedza, pochodzące również z oceny strony trzeciej, są dostępne tak jak w przypadku pierwotnych stron umowy.
- 7.12 Zleceniobiorca nie dokona nieautoryzowanych zmian poza warunkami umowy, które mogą wpływać niekorzystnie na jakość zleczonych działań.
- 7.13 Zleceniobiorca ma świadomość, że działania na zlecenie, również w zakresie analiz, mogą podlegać kontroli właściwych organów.

#### **Umowa**

- 7.14 Pomiędzy Zleceniodawcą a Zleceniobiorcą jest zawarta umowa określająca zobowiązania obu stron odnoszące się do działań zleczanych na zewnątrz. Postanowienia techniczne umowy są opracowane przez osoby kompetentne, posiadające wiedzę w zakresie zleczanych działań i Dobrej Praktyki Wytwarzania. Ustalenia odnośnie działań zleczanych na zewnątrz są zgodne z obowiązującymi przepisami prawnymi oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego dotyczy umowa oraz są zaakceptowane przez obie strony.
- 7.15 Umowa wyraźnie określa kto wykonuje poszczególne etapy działań na zlecenie, np. zarządzanie wiedzą, transfer technologii, łańcuch dostaw, podwykonawstwo, jakość i nabywanie materiałów, badania i zwolnienie materiałów, podjęcie wytwarzania i kontroli jakości (włączając kontrolę wewnątrzprocesową, pobieranie prób i analizy).
- 7.16 Zapisy związane z działaniami zlecanymi na zewnątrz, np. wytwarzanie, badania i zapisy dystrybucji, próby referencyjne, są przechowywane lub dostępne dla Zleceniodawcy. Zapisy istotne dla oceny jakości produktu, w przypadku reklamacji lub podejrzenia wady lub w przypadku postępowania wyjaśniającego związanego z podejrzeniem sfałszowania produktu są dostępne i wyspecyfikowane w odpowiednich procedurach Zleceniodawcy.
- 7.17 Umowa zezwala Zleceniodawcy na audytowanie działalności zlecanej na zewnątrz wykonywanej przez Zleceniobiorcę lub jego podwykonawcę zaakceptowanego przez obie strony.

## **ROZDZIAŁ 8 REKLAMACJE, WADY JAKOŚCIOWE I WYCOFANIE PRODUKTU**

### **Reguła**

W celu ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt, ustanowiony jest system oraz odpowiednie procedury dotyczące rejestracji, oceny, badania i rozpatrywania reklamacji w tym potencjalnych wad jakościowych, a w razie potrzeby, system skutecznego i szybkiego wycofywania z obrotu produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych. Wymagania zarządzania ryzykiem jakości są stosowane do prowadzenia postępowań wyjaśniających i oceny wad jakościowych oraz w procesie podejmowania decyzji w odniesieniu do działań korygujących i zapobiegawczych dotyczących wycofania produktu oraz innych działań ograniczających ryzyko. Opis tych wymagań zawarto w Rozdziale 1. Właściwe organy są informowane w odpowiednim czasie, o potwierdzonych wadach jakościowych produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego, które mogą doprowadzić do wycofania produktu lub do ograniczenia dostaw (wadliwa produkcja, pogorszenie jakości produktu, wykrycie sfałszowania, niezgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub specyfikacją produktu lub jakiegokolwiek inne poważne problemy jakościowe). W sytuacji, gdy stwierdzono, że produkt leczniczy znajdujący się w obrocie nie jest zgodny z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, powiadamianie zainteresowanych właściwych organów nie jest wymagane pod warunkiem, że stopień niezgodności spełnia wymagania określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 16, dotyczące postępowania z nieplanowanymi odchyleniami. W przypadku działań zleczanych na zewnątrz, umowa opisuje rolę i obowiązki wytwórcy, podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora oraz wszelkich innych odpowiednich stron trzecich w zakresie oceny, podejmowania decyzji, przekazywania informacji i podjęcia działań mających na celu ograniczenie ryzyka związanego z wadliwym produktem. Wymagania w odniesieniu do umów znajdują się w Rozdziale 7. Umowy takie uwzględniają również sposób kontaktowania się pomiędzy osobami odpowiedzialnymi stron w zakresie zarządzania wadami jakościowymi i sprawami związanymi z wycofaniem.

### **Pracownicy i organizacja**

- 8.1. Odpowiednio przeszkoleni i doświadczeni pracownicy są odpowiedzialni za zarządzanie reklamacjami, za wyjaśnianie wad jakościowych oraz za podejmowanie decyzji odnośnie środków, które podejmuje się w celu zarządzania potencjalnym ryzykiem związanym z powyższymi zagadnieniami, w tym wycofaniami. Osoby te są niezależne od działów sprzedaży i marketingu, chyba, że jest to uzasadnione innymi względami. Jeżeli wśród tych osób nie ma Osoby Wykwalifikowanej, certyfikującej daną serię produktu leczniczego, jest ona w odpowiednim czasie, oficjalnie informowana o podejmowanych postępowaniach wyjaśniających, działaniach zmniejszających ryzyko oraz wycofaniach.
- 8.2. Do obsługi, przeglądu i prowadzenia postępowań wyjaśniających w związku z reklamacjami i wadami jakościowymi oraz do wdrażania wszelkich czynności ograniczających ryzyko oraz kontaktów z właściwymi organami są dostępni odpowiednio przeszkoleni pracownicy odpowiedzialni za zarządzanie jakością oraz odpowiednie zasoby. Do kontaktów z właściwymi organami udostępnia się pracowników i odpowiednie zasoby.
- 8.3. Możliwy jest udział interdyscyplinarnych zespołów, w tym odpowiednio przeszkolonych pracowników zarządzania jakością.
- 8.4. W sytuacjach, w których reklamacje i wady jakościowe są zarządzane centralnie w obrębie organizacji, odpowiednie role i obowiązki zainteresowanych stron są udokumentowane. Zarządzanie centralne nie powoduje opóźnienia w podejmowaniu postępowań wyjaśniających i zarządzaniu wymienionymi zagadnieniami.

### **Procedury rozpatrywania reklamacji i prowadzenia postępowań wyjaśniających w tym dla możliwych wad jakościowych**

- 8.5. Tworzy się pisemne procedury opisujące działania, które będą podjęte po otrzymaniu reklamacji. Reklamacje są dokumentowane i oceniane celem ustalenia, czy są one spowodowane wadą jakościową.
- 8.6 Zwraca się szczególną uwagę na ustalenie czy reklamacja lub podejrzenie wady jakościowej wynika ze sfałszowania produktu leczniczego.
- 8.7 Jako, że nie wszystkie reklamacje otrzymane przez przedsiębiorstwo mogą dotyczyć rzeczywistych wad jakościowych, takie reklamacje są właściwie udokumentowane i przekazane do odpowiedniej osoby lub grupy osób odpowiedzialnych za prowadzenie postępowań wyjaśniających i zarządzanie tego typu reklamacjami, jak np. podejrzenie działań niepożądanych.
- 8.8 Na wypadek zgłoszenia podejrzenia działań niepożądanych jest stworzona procedura umożliwiająca wnioskowanie, jeżeli to zasadne, o przeprowadzenie postępowania wyjaśniającego dotyczącego jakości serii produktu leczniczego.



- 8.9 W przypadku rozpoczęcia postępowania wyjaśniającego dotyczącego wady jakościowej są dostępne procedury zawierające co najmniej:
- 1) opis zgłoszonej wady jakościowej;
  - 2) określenie zakresu wady jakościowej. Jako część tego postępowania rozważa się sprawdzenie lub badanie prób referencyjnych lub archiwalnych oraz w pewnych przypadkach przeprowadzenie przeglądu zapisów serii, dokumentacji certyfikacji serii, dokumentacji dystrybucji serii, w szczególności dla produktów wrażliwych na temperaturę;
  - 3) możliwość zwrócenia się o próbę lub zwrot wadliwego produktu przez zgłaszającego wadę jakościową oraz w przypadku, gdy próba jest dostarczona, zapewnienie przeprowadzenia właściwej jej oceny;
  - 4) ocena ryzyka spowodowanego wadą jakościową, oparta na wadze wady i na jej zakresie;
  - 5) opis procesu decyzyjnego, który ma być stosowany w przypadku potencjalnej potrzeby działań ograniczających ryzyko, które należy podjąć na poziomie dystrybucji takich, jak wycofanie serii produktu, wycofanie produktu lub inne działania;
  - 6) oceny wpływu wycofania na dostępność produktu leczniczego dla pacjentów lub zwierząt na danym rynku, z którego wycofywano produkt oraz potrzeba zgłaszania wszelkich tego typu przypadków do odpowiednich władz;
  - 7) opis komunikacji wewnętrznej i zewnętrznej prowadzonej w odniesieniu do wad jakościowych i prowadzenia postępowań wyjaśniających;
  - 8) identyfikację potencjalnych przyczyn wady jakościowej;
  - 9) określenie i wprowadzenie odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych oraz ocenę ich skuteczności.

#### **Postępowanie wyjaśniające i proces decyzyjny**

- 8.10 Odnotowuje się zgłaszane informacje, dotyczące możliwych wad jakościowych wraz z uwzględnieniem wszystkich szczegółów dotyczących powstania reklamacji. Waga i zakres zgłoszonych wad jakościowych jest udokumentowana i oceniona zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości w celu wsparcia decyzji dotyczących postępowania wyjaśniającego i dalszych działań.
- 8.11 W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady danej serii produktu, ocenia się potrzebę sprawdzenia innych serii i w niektórych przypadkach innych produktów, w celu określenia czy te serie lub produkty również mogą być wadliwe. W szczególności bada się inne serie, jeżeli zawierają część wadliwej serii lub składniki o nieodpowiedniej jakości.
- 8.12 Wyjaśnienie przyczyn wady jakościowej obejmuje przegląd poprzednich zgłoszeń danych wad jakościowych lub wszelkich innych istotnych informacji celem wskazania specyficznych i powtarzających się problemów wymagających uwagi oraz możliwości podjęcia dalszych działań zgodnie z obowiązującym prawem.
- 8.13 Decyzje, które są podejmowane podczas i w następstwie postępowania wyjaśniającego w związku z wadą jakościową, są adekwatne do poziomu ryzyka, spowodowanego daną wadą jakościową oraz do rangi niezgodności w odniesieniu do wymogów dokumentacji związanej z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Takie decyzje są podejmowane w odpowiednim czasie, w sposób proporcjonalny do poziomu ryzyka celem zapewnienia bezpieczeństwa ludzi i zwierząt.
- 8.14 Ponieważ we wczesnych etapach postępowania wyjaśniającego, wyczerpujące informacje na temat charakteru i zakresu wady jakościowej nie zawsze są dostępne, procesy decyzyjne w sposób ciągły zapewniają, że w trakcie postępowania wyjaśniającego, odpowiednie działania redukujące ryzyko podejmowane są w odpowiednim czasie. Decyzje i działania podjęte w wyniku wystąpienia wady jakościowej są udokumentowane.
- 8.15 Wady jakościowe zostają zgłoszone w odpowiednim czasie przez wytwórcę do podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora i właściwych organów w przypadkach, gdy wada jakościowa może prowadzić do wycofania produktu lub ograniczenia dostaw produktu.

#### **Analiza przyczyn oraz działania korygujące i zapobiegawcze**

- 8.16 Podczas postępowania wyjaśniającego dotyczącego wad jakościowych jest stosowany odpowiedni poziom analizy przyczyny wad. W przypadkach, w których nie można określić prawdziwej przyczyny wady jakościowej, określa się przyczynę najbardziej prawdopodobną.
- 8.17 Podejrzenie lub zidentyfikowanie błędu ludzkiego, jako przyczyny wady jakościowej ma zostać uzasadnione. Należy dopilnować, aby błędy i problemy dotyczące procesów, procedur i systemu, w przypadku gdy wystąpią, nie zostaną pominięte.
- 8.18 W odpowiedzi na wady jakościowe są identyfikowane i podejmowane odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze. Skuteczność takich działań jest monitorowana i oceniana.

8.19 W celu stwierdzenia specyficznych i powtarzających się problemów wymagających uwagi, zapisy dotyczące wad jakościowych są regularnie przeglądane i poddawane analizie trendów.

**Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające potencjalne ryzyko**

- 8.20 Opracowane są pisemne procedury, opisujące sposób postępowania w przypadku wycofania lub wprowadzenia innych działań mających na celu obniżenie ryzyka. Procedury te podlegają regularnym przeglądom i są aktualizowane, w razie potrzeby.
- 8.21 Po wprowadzeniu produktu do obrotu, działania związane z jego zwrotem, które wynikają z wady jakościowej są traktowane i zarządzane tak jak wycofanie (warunek ten nie dotyczy pobrania prób produktu z obrotu, którego celem jest ułatwienie przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego dotyczącego wystąpienia wady jakościowej).
- 8.22 Wycofywanie produktu z rynku jest rozpoczynane bezzwłocznie i możliwe do podjęcia w każdym czasie. W pewnych przypadkach, w celu ochrony zdrowia ludzi lub zwierząt, może zaistnieć konieczność zainicjowania działań związanych z wycofaniem przed ustaleniem przyczyn i określeniem wszystkich produktów leczniczych, których dotyczy wada jakościowa.
- 8.23 Zapisy dystrybucji serii lub produktu są łatwo dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Zawierają informacje o hurtowniach i klientach zaopatrywanych bezpośrednio (z adresami, telefonami lub numerami faksów w czasie i poza czasem pracy, numerami serii i dostarczonymi ilościami). Dotyczy to także produktów wyeksportowanych i próbek bezpłatnych nie do sprzedaży.
- 8.24 W przypadku badanego produktu leczniczego ośrodki badawcze są możliwe do zidentyfikowania, a kraje docelowe są wskazane. W przypadku badanego produktu leczniczego, dla którego wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego we współpracy ze sponsorem, zawiadomi podmiot odpowiedzialny o zidentyfikowanej wadzie jakościowej, która może dotyczyć produktu, posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W przypadku konieczności przeprowadzenia natychmiastowego wycofania sponsor wdroży procedurę szybkiego odśledzenia zaślepionych produktów. Sponsor zapewni, że procedura pozwala zidentyfikować zaślepiony produkt tylko tak dalece jak jest to konieczne.
- 8.25 W ramach wycofania produktu leczniczego z obrotu konsultuje się z właściwym organem zasięgu wycofania z obrotu, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze zdrowiem publicznym i zdrowiem zwierząt oraz możliwy inny wpływ jaki może mieć przewidywany proces wycofania. Właściwy organ jest informowany w przypadku gdy nie wnioskowano o wycofanie serii z wadą jakościową, z uwagi na upływanie terminu ważności (jak np. w przypadku produktów o krótkim terminie ważności).
- 8.26 Właściwe organy są informowane z wyprzedzeniem o zamiarze podjęcia decyzji o wycofaniu. W bardzo poważnych przypadkach (np. możliwość poważnego zagrożenia zdrowia ludzi lub zwierząt), mogą być podjęte natychmiastowe działania zmniejszające ryzyko (takie jak wycofanie produktu) przed powiadomieniem właściwych organów. Jeżeli jest to możliwe, podejmuje się starania w celu wcześniejszego uzgodnienia tego typu działań z właściwym organem.
- 8.27 Ocenia się czy zaproponowany proces wycofania może mieć odmienny wpływ na różne rynki oraz jeżeli jest to uzasadnione, opracowuje się i uzgadnia z właściwym organem specyficzne działania mające na celu obniżenie ryzyka, odpowiednie dla danego rynku. Biorąc pod uwagę zastosowanie terapeutyczne produktu leczniczego, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu działań obniżających ryzyko, takich jak wycofanie, rozważa się ryzyko braku produktu leczniczego, dla którego nie ma odpowiednika dopuszczonego do obrotu. Decyzja o nie podejmowaniu działań obniżających ryzyko, które w innym przypadku byłyby wymagane, jest uzgodniona wcześniej z właściwym organem.
- 8.28 Produkty wycofane są oznakowane i przechowywane oddzielnie w zabezpieczonym miejscu do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu. Formalna decyzja odnośnie przeznaczenia wycofanych serii ma zostać wydana i udokumentowana. Uzasadnienie decyzji przerobienia wycofanych produktów jest udokumentowane i uzgodnione z właściwym organem. W przypadku przerobionych serii, które mają być ponownie wprowadzone do obrotu ocenia się czas jaki pozostał do końca terminu jej ważności.
- 8.29 Przebieg wycofywania jest dokumentowany a po jego zakończeniu należy opracować sprawozdanie końcowe zawierające bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów lub serii.
- 8.30 Okresowo jest oceniana skuteczność działań zmierzających do wycofania produktów z obrotu, w celu potwierdzenia, że pozostają one właściwe i są odtwarzalne. Ocena taka obejmuje zarówno postępowania w godzinach jak i poza normalnymi godzinami pracy. Przy wykonywaniu oceny analizuje się konieczność przeprowadzenia próbnego wycofania. Ocena jest udokumentowana i uzasadniona.
- 8.31 Oprócz wycofania, możliwe jest podjęcie innych działań zmniejszających potencjalne ryzyko, które można rozważyć, w celu zarządzania ryzykiem związanym z wadą jakościową. Takie działania mogą obejmować wydanie komunikatów bezpieczeństwa dla personelu medycznego, w odniesieniu do sposobu

stosowania przez nich serii, która jest potencjalnie wadliwa. Takie postępowanie jest rozważane dla każdego przypadku osobno i uzgodnione z właściwym organem.

## **ROZDZIAŁ 9 INSPEKCJE WEWNĘTRZNE**

### **Reguła**

Inspekcje wewnętrzne są prowadzone w celu kontrolowania wprowadzenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz w celu wskazania koniecznych działań korygujących.

- 9.1 Ustala się program regularnego weryfikowania zgodności pracy pracowników i funkcjonowania pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, procedur reklamacji i wycofywania oraz systemu inspekcji wewnętrznych z wymaganiami Zapewnienia Jakości.
- 9.2 Inspekcje wewnętrzne są prowadzone w sposób szczegółowy i niezależny przez wyznaczoną, kompetentną osobę z przedsiębiorstwa. Mogą także być wykonywane niezależne audyty przez ekspertów z zewnątrz.
- 9.3 Z inspekcji wewnętrznych są sporządzane raporty. Zapisy obejmują obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeżeli znajduje to zastosowanie). Oświadczenia o deklarowanych działaniach następczych są zapisane.

## SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH WYKORZYSTYWANYCH W PRODUKTACH LECZNICZYCH

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

- 1) data powtórzenia (ponownego) badania – termin, do upływu którego materiał będzie ponownie zbadany w celu sprawdzenia, czy jest nadal przydatny do użycia;
- 2) dział jakości – jednostka organizacyjna przedsiębiorstwa, strukturalnie i funkcjonalnie niezależna od produkcji, pełniąca funkcje zapewnienia jakości i kontroli jakości, przy czym funkcję tę może pełnić również wyznaczona osoba albo grupa osób, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa;
- 3) jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 4) kalibracja – wykazanie, że dany instrument lub urządzenie daje wyniki w określonych granicach w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla wzorca w odpowiednim zakresie pomiarów;
- 5) kontrola jakości – sprawdzenie lub test mające na celu potwierdzenie wymagań specyfikacji;
- 6) kryteria akceptacji – limity ilościowe, zakresy lub inne odpowiednie środki pozwalające na ocenę wyników badań;
- 7) krytyczny – etap procesu, warunki procesu, wymagane badanie lub inny, istotny parametr lub element, który ma być kontrolowany w oparciu o wyznaczone kryteria w celu zapewnienia, że substancja czynna spełnia wymagania specyfikacji;
- 8) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników, przy czym kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji;
- 9) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 10) materiały pomocnicze – materiały, z wyłączeniem rozpuszczalników, używane podczas prowadzenia procesu wytwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, które same nie uczestniczą w reakcji chemicznej lub biologicznej (na przykład filtry, węgiel aktywowany itp.);
- 11) materiał – ogólny termin używany do określenia surowców (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiałów pomocniczych, produktów pośrednich, substancji czynnych oraz materiałów opakowaniowych i etykiet;
- 12) materiał opakowaniowy – materiał chroniący produkt pośredni lub substancję czynną podczas magazynowania i transportu;
- 13) numer serii (lub numer szarży) – unikalna kombinacja liczb, liter lub symboli, która identyfikuje serię (lub szarżę) i umożliwia odtworzenie historii produkcji i dystrybucji danej serii (lub szarży);
- 14) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 15) podpis – podpis określonej osoby, która dokonała przeglądu danej czynności; może on być dokonany w formie inicjałów, pełnego odręcznego podpisu, osobistej pieczętki lub bezpiecznego podpisu elektronicznego weryfikowanego za pomocą kwalifikowanego certyfikatu;
- 16) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być wykonane, środków ostrożności, które mają być podjęte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 17) produkcja – wszystkie operacje związane z przygotowaniem substancji czynnej począwszy od przyjęcia materiałów poprzez przetwarzanie i pakowanie substancji czynnej;
- 18) produkt pośredni – materiał uzyskany podczas etapów produkcji substancji czynnej, który ulega dalszym przemianom cząsteczkowym lub oczyszczaniu, zanim stanie się substancją czynną. Produkty pośrednie mogą być wydzielane lub nie – wymagania odnoszą się tylko do tych produktów pośrednich, które są wytwarzane od etapu, który producent substancji czynnej zdefiniował jako początek jej wytwarzania;
- 19) profil zanieczyszczeń – opis zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych zanieczyszczeń znajdujących się w substancji czynnej;
- 20) przerabianie – poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, niespełniających określonych norm lub wymagań odpowiedniej specyfikacji, jednemu lub kilku etapom procesu różniącego się od ustalonego

- procesu wytwarzania (na przykład rekrytalizacja przy użyciu innego rozpuszczalnika), tak aby otrzymać zadowalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 21) powtórne przetwarzanie – wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie poprzez powtórzenie krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących etapem rutynowego procesu produkcyjnego, przy czym kontynuacja procesu jest możliwa po uzyskaniu wyników kontroli wewnątrzprocesowej (obejmującej monitorowanie i, jeśli to właściwe, korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt pośredni lub substancja czynna odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji) wskazujących, że dany etap nie został zakończony, jest normalnym procesem;
  - 22) protokół walidacji – sporządzony w formie pisemnej plan określający sposób prowadzenia walidacji i definiujący kryteria akceptacji;
  - 23) rozpuszczalnik – nieorganiczny lub organiczny płyn stosowany jako nośnik do przygotowania roztworów lub zawiesin;
  - 24) roztwór macierzysty – cieśla pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania, przy czym roztwór macierzysty może zawierać nieprzereagowane materiały, produkty pośrednie, pewną ilość substancji czynnej lub zanieczyszczenia i może on być wykorzystywany do dalszego przerobu;
  - 25) seria (szarża) – określona ilość materiału wytworzonego w procesie lub serii procesów w taki sposób, że można oczekiwać, iż jest jednorodna w określonych granicach (w przypadku ciągłego wytwarzania, seria może odpowiadać określonej części produkcji, a wielkość szarży może być zdefiniowana poprzez ustaloną ilość lub ilość wytworzoną w ustalonym przedziale czasowym);
  - 26) specyfikacja – wykaz badań, odnośników do procedur analitycznych oraz odpowiednich kryteriów akceptacji, wyrażonych jako graniczne wartości liczbowe, zakresy lub inne kryteria odpowiednie dla opisanego badania, przy czym specyfikacja ustanawia wymagania, które materiał ma spełniać, żeby uznać, że jest odpowiedni do swojego przeznaczenia („zgodność ze specyfikacją” oznacza, że materiał badany za pomocą wymienionych w niej metod analitycznych spełnia przyjęte kryteria akceptacji);
  - 27) surowiec – ogólny termin stosowany do oznaczania materiałów wyjściowych, reagentów i rozpuszczalników stosowanych do produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych;
  - 28) system komputerowy – składający się z wielu elementów sprzęt komputerowy i związane z nim oprogramowanie, przy czym części składowe systemu komputerowego są zaprojektowane i połączone w jedną funkcjonalną całość dla wykonywania określonego zadania lub wielu zadań;
  - 29) termin ważności – data zamieszczona na opakowaniu lub etykiecie substancji czynnej, określająca czas, podczas którego oczekuje się, że substancja czynna utrzyma specyfikację ustaloną na koniec okresu trwałości, jeżeli będzie przechowywana w określonych warunkach i po upływie której substancja nie powinna być użyta;
  - 30) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;
  - 31) wydajność oczekiwana – przewidywana ilość materiału wytworzonego na odpowiednim etapie produkcji lub procent teoretycznej wydajności wyznaczony dla tego etapu, na podstawie uprzednio uzyskanych danych laboratoryjnych, danych z produkcji serii pilotażowych lub wcześniej realizowanych rutynowych produkcji;
  - 32) wytwórca kontraktowy – wytwórca wykonujący niektóre etapy wytwarzania na zlecenie oryginalnego wytwórcy;
  - 33) wzorzec pierwotny – substancja, której tożsamość i wysoki stopień czystości wykazano na drodze szczegółowych badań analitycznych; może on być uzyskany z oficjalnie rozpoznawanego źródła lub przygotowany na drodze syntezy lub uzyskany z istniejącego materiału produkcyjnego charakteryzującego się wysoką czystością lub otrzymany na drodze oczyszczenia (puryfikacji) istniejącego materiału produkcyjnego;
  - 42) wzorzec wtórny – substancja o ustalonej jakości i czystości, wykazanej przez porównanie do wzorca pierwotnego, używana jako wzorzec w rutynowych analizach;
  - 34) zanieczyszczenie – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze chemicznym, mikrobiologicznym lub ciał obcych, do lub na surowiec, produkt pośredni lub podczas produkcji substancji czynnej, pobierania prób, pakowania lub przepakowywania, przechowywania lub transportu;
  - 35) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
  - 36) zapewnienie jakości – suma organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia, że wszystkie substancje czynne mają jakość wymaganą dla ich zamierzonego wykorzystania, oraz że systemy jakości są utrzymywane.

## WYMAGANIA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH WYKORZYSTYWANYCH JAKO MATERIAŁY WYJŚCIOWE

### 1. Wstęp

#### 1.1 Cel

Celem niniejszego załącznika jest sformułowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w zakresie wytwarzania substancji czynnych, w ramach odpowiedniego Systemu Zarządzania Jakością.

Sformułowanie poniższych wymagań ma na celu zapewnienie, że wytworzone substancje czynne spełniają oczekiwane lub stawiane im wymagania pod względem jakości i czystości.

#### 1.2 Zakres

Niniejszy załącznik dotyczy wytwarzania substancji czynnych, wykorzystywanych w produktach leczniczych. Ma on zastosowanie do produkcji jałowych substancji czynnych, tylko do etapu bezpośrednio poprzedzającego uzyskanie jałowości. Sterylizacja i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych nie są objęte tym załącznikiem, jednak powinny być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz ze szczególnym uwzględnieniem wymagań zawartych w Aneksie 1 zamieszczonym w załączniku nr 5.

W przypadku ektoparazytów tj. pasożytów zewnętrznych, do użytku weterynaryjnego mogą zostać zastosowane inne standardy, które zapewnią, że materiał jest odpowiedniej jakości.

Załącznik nie dotyczy pełnej krwi i osocza. Wymagania dla nich opisano w przepisach dotyczących jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi i w wymogach technicznych określających szczegółowe wymagania dla poboru i badania krwi, jednakże odnoszą się one do substancji czynnych, dla których materiałem wyjściowym była krew lub osocze. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych pakowanych luzem. Stosuje się go do wszystkich innych czynnych materiałów wyjściowych nieujętych w przepisach załącznika nr 5 do rozporządzenia, a w szczególności zawartych w załączniku nr 5 do rozporządzenia Aneksach 2–7, określających dodatkowe wymagania dla pewnych rodzajów substancji czynnych.

Rozdział 17 zawiera wymagania dla przedsiębiorstw, którzy między innymi dystrybuują, magazynują substancje aktywne i produkty pośrednie. Te wymagania są rozszerzone o wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej dla substancji czynnych używanych do wytwarzania produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych.

Rozdział 19 zawiera wytyczne mające zastosowanie wyłącznie do produkcji substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych (badane produkty lecznicze).

Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej, jest to surowiec, produkt pośredni lub substancja czynna, wykorzystywana do wytworzenia danej substancji czynnej w ten sposób, że w trakcie procesu produkcyjnego jego cząsteczka jest wbudowywana jako istotny element struktury danej substancji czynnej. Jednocześnie materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej może być artykułem powszechnie dostępnym, materiałem kupowanym od jednego lub większej liczby dostawców w oparciu o umowę lub też może być produkowany w miejscu wytwarzania danej substancji czynnej. Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej ma zwykle zdefiniowane własności chemiczne i budowę strukturalną. Wytwórca danej substancji czynnej określi i udokumentuje uzasadnienie wyboru etapu procesu, w którym rozpoczyna się produkcja substancji czynnej. Dla procesów syntezy jest to etap, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej zostaje wprowadzony do procesu. Dla innych procesów (fermentacji, ekstrakcji, puryfikacji) uzasadnienie powinno być opracowane indywidualnie dla danego przypadku. W tabeli 1 przedstawiono wymagania odnośnie do etapu, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu.

Począwszy od tego etapu, kolejne etapy procesu wytwarzania związków pośrednich lub substancji czynnej prowadzi się zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w niniejszym załączniku. Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania obejmuje walidację etapów krytycznych procesu, mających wpływ na jakość wytwarzanej substancji czynnej. Wybór przez przedsiębiorcę danego etapu do walidacji nie jest jednoznaczny z uznaniem tego etapu za etap krytyczny.

Wymagania zawarte w niniejszym załączniku zwykle będą miały zastosowanie do etapów przedstawionych w tabeli 1 na szarym tle. Nie oznacza to, że wszystkie te etapy mają być wykonane. Ocena przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania podczas wytwarzania substancji czynnej zwiększa się wraz z zaawansowaniem procesu, w kierunku od etapów początkowych produkcji do etapów końcowych – oczyszczania wytworzonej substancji czynnej i jej pakowania. Procesy fizyczne, którym poddawane są substancje czynne, takie jak granulacja, powlekanie, operacje fizyczne prowadzące do uzyskania żądanej

wielkości cząstek (mielenie, mikronizacja), przeprowadzane są co najmniej zgodnie ze standardami określonymi w niniejszym załączniku.

Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do etapów produkcji przed wprowadzeniem materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej.

Tabela 1: Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania do produkcji substancji czynnych

Rodzaj wytwarzania	Zastosowanie wymagań do etapów (pokazanych na szarym tle) występujących w danym sposobie wytwarzania				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Produkcja „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej”	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Produkcja związków pośrednich (półproduktów)	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej z surowców pochodzenia zwierzęcego	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Rozdrabnianie, mieszanie lub obróbka wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej na drodze ekstrakcji z surowców roślinnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Używanie ekstraktów ziołowych jako substancji czynnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja wstępna		Ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Wytworzenie substancji czynnej składającej się z rozkruszonych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin lub uprawa i zbieranie roślin	Cięcie Rozkruszenie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: Fermentacja lub hodowla komórkowa	Założenia macierzystego banku komórkowego i roboczego banku komórkowego	Utrzymywanie roboczego banku komórkowego	Hodowla komórkowa lub fermentacja	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
„Klasyczna” fermentacja ukierunkowana na produkcję substancji czynnej	Założenie banku komórkowego	Utrzymywanie banku komórkowego	Wprowadzenie komórek do procesu fermentacji	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Wzrastające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania



## 2. Zarządzanie jakością

### 2.1 Wymagania ogólne

- 2.10 Za jakość odpowiedzialne są osoby uczestniczące w wytwarzaniu.
- 2.11 Wytwórca utworzy, udokumentuje i wdroży skuteczny System Zarządzania Jakością, obejmujący aktywny udział kierownictwa przedsiębiorstwa oraz pracowników związanych z wytwarzaniem.
- 2.12 System Zarządzania Jakością obejmuje strukturę organizacyjną, procedury, procesy i zasoby, jak również działania konieczne do zapewnienia, że substancja czynna będzie spełniała oczekiwane wymagania specyfikacji dotyczące jej jakości i czystości. Działania dotyczące jakości są zdefiniowane i udokumentowane.
- 2.13 W przedsiębiorstwie istnieje dział lub działy zarządzania jakością, niezależne od działu produkcji, odpowiedzialne za zapewnienie jakości i kontrolę jakości. Powyższe funkcje mogą być realizowane przez odrębne działy zapewnienia jakości i kontroli jakości lub mogą być pełnione przez jedną osobę lub jeden zespół, w zależności od wielkości i struktury przedsiębiorstwa.
- 2.14 Osoby upoważnione do zwalniania produktów pośrednich i substancji czynnych są określone.
- 2.15 Działania związane z jakością są rejestrowane w czasie ich wykonywania.
- 2.16 Odchylenia od ustalonych procedur są udokumentowane i wyjaśnione. Odchylenia krytyczne są badane, a postępowanie wyjaśniające i wnioski zostaną udokumentowane.
- 2.17 Materiał nie może być zwolniony i użyty w produkcji przed uzyskaniem pozytywnych wyników oceny przeprowadzonej przez dział jakości. Dopuszcza się odstępianie od tego wymagania, jeżeli istnieje system pozwalający na takie użycie (zwalnianie z kwarantanny opisane w pkt 10.20 lub użycie surowców albo produktów pośrednich przed zakończeniem badań jakościowych i oceną ich wyników).
- 2.18 Tworzy się procedury niezwłocznego informowania odpowiedzialnego kierownictwa o przewidzianych przepisami okresowych inspekcjach, istotnych niezgodnościach w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, wadach produktu i działaniach podjętych w związku ze stwierdzeniem tych wad (np. o reklamacjach jakościowych, wycofaniach produktu, działaniach wynikających z obowiązujących przepisów itp.).
- 2.19 W celu osiągnięcia odpowiedniej jakości projektuje się i poprawnie wdraża System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania, Kontrolę Jakości oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości.

## **2.2 Zarządzenie Ryzykiem Jakości**

- 2.20 Zarządzanie Ryzykiem Jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, wymiany informacji oraz przeglądzie ryzyka, które może zagrażać jakości substancji czynnej. Zarządzanie Ryzykiem Jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości (retrospektywnie), jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości (prospektywnie).
- 2.21 System Zarządzania Ryzykiem Jakości uwzględnia:
- 1) poziom wiedzy naukowej, doświadczenie w prowadzeniu procesu, a także działania mające na celu zapewnienie ochrony zdrowia pacjenta poprzez komunikację z użytkownikami substancji czynnej;
  - 2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i dokumentowania procesu zarządzania ryzykiem, które powinny być współmierne do poziomu ryzyka.
- (Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management) i ICH Q10 (Pharmaceutical Quality Systems)).

## **2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości**

- 2.30 Dział Jakości ma uczestniczyć we wszystkich sprawach mających związek z jakością.
- 2.31 Dział Jakości ma dokonywać przeglądu i zatwierdzać wszystkie dokumenty związane z jakością.
- 2.32 Główna odpowiedzialność niezależnego Działu Jakości nie jest delegowana do innych działów. Zakres głównych odpowiedzialności jest szczegółowo opisany i obejmuje przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:
- 1) zwalnianie lub odrzucanie wszystkich substancji czynnych lub produktów pośrednich do użycia poza kontrolą wytwórcy;
  - 2) ustalenie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych i etykiet służących do oznakowywania;
  - 3) dokonywanie przeglądu kompletnych raportów produkcji i kontroli laboratoryjnej danej serii w odniesieniu do krytycznych etapów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej do dystrybucji;
  - 4) upewnianie się, że odnośnie do krytycznych odchyień jest przeprowadzane postępowanie wyjaśniające i naprawcze;
  - 5) zatwierdzanie wszystkich specyfikacji i głównych instrukcji produkcyjnych;
  - 6) zatwierdzanie wszystkich procedur mających wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
  - 7) sprawdzanie, czy są prowadzone audyty wewnętrzne (inspekcje własne);
  - 8) zatwierdzanie kontraktowych wytwórców produktów pośrednich i substancji czynnych;



- 9) zatwierdzanie zmian mających potencjalny wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
- 10) dokonywanie przeglądu i zatwierdzania protokołów i raportów walidacyjnych;
- 11) sprawdzanie postępowania wyjaśniającego i naprawczego, prowadzonego w przypadku reklamacji;
- 12) sprawdzanie skuteczności systemów oprzyrządowania używanego do konserwacji i kalibracji krytycznych elementów wyposażenia;
- 13) sprawdzanie, czy materiały są poddawane odpowiednim badaniom oraz czy wyniki badań są właściwie dokumentowane;
- 14) sprawdzanie, czy terminy ważności i powtórnego badania oraz warunki przechowywania produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych zostały określone w oparciu o badania stabilności;
- 15) wykonywanie przeglądów jakości produktu (pkt 2.6).

#### **2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji**

Odpowiedzialność za działania związane z produkcją jest szczegółowo opisana i obejmuje przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

- 1) przygotowanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, zgodnie z obowiązującymi procedurami;
- 2) produkcję substancji czynnych i produktów pośrednich, zgodnie z uprzednio zatwierdzonymi instrukcjami;
- 3) przegląd raportów serii i upewnienie się, że zawierają one kompletne zapisy i wszystkie wymagane podpisy;
- 4) upewnianie się, że wszystkie odchylenia, które wystąpiły podczas produkcji, są zgłoszone i poddane ocenie oraz że krytyczne odchylenia są poddane procedurze wyjaśniającej, a wynikające z niej wnioski są udokumentowane;
- 5) sprawdzanie, czy pomieszczenia produkcyjne są czyszczone i, jeżeli to potrzebne, dezynfekowane;
- 6) sprawdzenie, czy niezbędne kalibracje są wykonywane i czy przechowywana jest dokumentacja dotycząca kalibracji;
- 7) sprawdzenie, czy przeprowadzana jest konserwacja pomieszczeń i urządzeń oraz czy przechowywana jest dokumentacja dotycząca konserwacji;
- 8) sprawdzenie, czy protokoły i raporty walidacyjne są przeglądane i zatwierdzane;
- 9) dokonywanie oceny proponowanych zmian dotyczących produktu, procesu lub wyposażenia;
- 10) sprawdzenie, czy jest przeprowadzana kwalifikacja nowych i, o ile potrzebne, poddanych modyfikacjom pomieszczeń i urządzeń.

#### **2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)**

2.50 W celu zweryfikowania zgodności warunków wytwarzania substancji czynnych z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzane są regularne audyty wewnętrzne, zgodnie z zatwierdzonym harmonogramem.

2.51 Wyniki audytów i zalecenia dotyczące działań naprawczo-korygujących są udokumentowane i przedstawione odpowiedzialnemu kierownictwu przedsiębiorstwa. Zatwierdzone działania naprawczo-korygujące są skutecznie i terminowo wdrożone.

#### **2.6 Przegląd jakości produktu**

2.60 Przeprowadza się regularne przeglądy jakości substancji czynnych w celu obiektywnej oceny procesu ich wytwarzania. Przeglądy te przeprowadza się raz do roku i dokumentuje. Przeprowadza się co najmniej przegląd:

- 1) wyników kontroli krytycznych etapów procesu i wyników badań krytycznych własności substancji czynnych;
- 2) wszystkich serii, które nie spełniły wymagań określonych w zatwierdzonych specyfikacjach;
- 3) wszystkich odchyleń krytycznych oraz niezgodności, oraz dotyczących ich prowadzonych postępowań wyjaśniających;
- 4) wszystkich zmian wprowadzonych do procesu lub metod analitycznych;
- 5) wyników monitorowania stabilności;
- 6) wszystkich zwrotów, reklamacji i serii wycofanych, spowodowanych zastrzeżeniami dotyczącymi jakości;
- 7) skuteczności wdrożonych działań naprawczo-korygujących.

2.61 Wyniki przeglądu poddaje się ocenie. Ocena wyników przeglądu stanowi podstawę do stwierdzenia potrzeby przeprowadzenia rewalidacji lub określonych działań korygujących. Należy udokumentować powody, dla których podejmuje się działania korygujące. Zatwierdzone działania korygujące wdraża się skutecznie i terminowo.

### **3. Personel**

#### **3.1 Kwalifikacje pracowników**

3.10 Wytwórca zatrudnia wystarczającą liczbę wykształconych, przeszkolonych i doświadczonych pracowników, posiadających kwalifikacje niezbędne do prawidłowego wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych oraz sprawowania właściwego nadzoru.

3.11 Zakres odpowiedzialności i kompetencji pracowników zatrudnionych przy wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych jest jednoznacznie zdefiniowany i opisany.

3.12 Pracownikom zapewnia się regularne szkolenia, prowadzone przez wykwalifikowane osoby. Szkolenia dotyczą co najmniej czynności wykonywanych przez pracowników oraz wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązujących pracowników na ich stanowiskach pracy. Przechowuje się zapisy z prowadzonych szkoleń. Skuteczność szkolenia jest okresowo oceniana.

### **3.2 Higiena pracowników**

3.20 Pracownicy znają i stosują wymagania higieny osobistej i zdrowotnej.

3.21 Pracownicy noszą czyste ubrania, odpowiednie do wykonywanych przez nich czynności wytwarzania. Ubrania są zmieniane, w miarę potrzeb. Pracownicy stosują dodatkowe środki ochronne, takie jak okrycia głowy, twarzy, dłoni i ramion, gdy jest to konieczne dla zabezpieczenia produktów pośrednich i substancji czynnych przed zanieczyszczeniem.

3.22 Pracownicy unikają bezpośredniego kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi.

3.23 Palenie tytoniu, jedzenie, picie, żucie gumy i przechowywanie żywności jest ograniczone do wyznaczonych miejsc oddzielonych od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie lub substancje czynne.

3.24 Pracownicy cierpiący na choroby zakaźne lub mający otwarte zmiany na odsłoniętej powierzchni ciała nie podejmują czynności, których wykonanie może spowodować obniżenie jakości substancji czynnych. Osoba, u której (w toku obserwacji prowadzonej przez przełożonego lub w wyniku badania lekarskiego) stwierdzono chorobę lub występowanie otwartych zmian, zostanie odsunięta od czynności, w których schorzenia te mogłyby niekorzystnie wpłynąć na jakość substancji czynnych. Odsunięcie pracownika od czynności związanych z produkcją będzie trwało do czasu zagojenia się zmian, wyzdrowienia lub stwierdzenia przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, że przywrócenie pracownika nie wpłynie ujemnie na bezpieczeństwo i jakość substancji czynnych.

### **3.3 Konsultanci**

3.30 Konsultanci udzielający porad dotyczących wytwarzania i kontroli produktów pośrednich lub substancji czynnych mają właściwe wykształcenie, przeszkolenie i doświadczenie oraz odpowiednią wiedzę, aby móc doradzać w zakresie określonym przy ich zatrudnieniu.

3.31 Wytwórca substancji czynnej prowadzi rejestr zawierający następujące dane na temat zatrudnionych konsultantów: imię i nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj świadczonych przez danego konsultanta usług.

## **4. Budynek i pomieszczenia**

### **4.1 Projektowanie i budowa**

4.10 Budynek i pomieszczenia stosowane do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych są zlokalizowane, zaprojektowane i zbudowane tak, aby umożliwić i ułatwić czyszczenie, konserwację i prowadzenie operacji produkcyjnych, odpowiednich dla danego procesu i etapu wytwarzania. Pomieszczenia i urządzenia są również tak zaprojektowane, aby zminimalizować ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia produktów. Jeżeli dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej istnieją wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, pomieszczenia są tak zaprojektowane, aby odpowiednio ograniczyć możliwość zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

4.11 Budynek i pomieszczenia mają wielkość umożliwiającą uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, w sposób zapobiegający pomieszaniu materiałów i zanieczyszczeniom.

4.12 Jeżeli urządzenia produkcyjne zapewniają wystarczającą ochronę materiałów (na przykład systemy zamknięte lub chronione), dopuszcza się możliwość lokalizacji takich urządzeń na zewnątrz budynków.

4.13 Przepływ materiałów i personelu w obrębie budynku lub pomieszczeń jest zaplanowany w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczeń i pomieszania materiałów.

4.14 Wyznacza się obszary lub stosuje inny system kontrolny do prowadzenia następujących czynności i operacji:

- 1) przyjmowanie, identyfikacja, pobieranie prób i kwarantanna przychodzących materiałów, które oczekują na zwolnienie lub odrzucenie;
- 2) kwarantanna przed zwolnieniem lub odrzuceniem produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 3) pobieranie prób produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 4) przechowywanie materiałów odrzuconych przed decyzją o ich przeznaczeniu (na przykład zwrócenie, przetworzenie, zniszczenie);
- 5) przechowywanie materiałów zwolnionych do produkcji;
- 6) operacje produkcyjne;

7) pakowanie i etykietowanie;

8) badania laboratoryjne.

4.15 Pracownicy mają do dyspozycji odpowiednie, czyste umywalnie i toalety. Sanitariaty są wyposażone w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent, suszarki lub jednorazowe ręczniki. Umywalnie i toalety są oddzielone od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne i łatwo dostępne. Zapewniona jest możliwość umycia się pod natryskiem lub zmiany ubrania, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.

4.16 Pomieszczenia laboratoryjne, w których wykonuje się czynności kontrolne, są oddzielone od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne. Niektóre pomieszczenia laboratoryjne, zwłaszcza wykorzystywane do kontroli procesu, mogą być zlokalizowane w obszarach w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne pod warunkiem, że czynności produkcyjne nie mają wpływu na dokładność badań laboratoryjnych, a laboratorium i jego działalność nie wpływają niekorzystnie na proces wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych.

#### 4.2 Instalacje wspomagające

4.20 Instalacje wspomagające (np. pary wodnej, gazów, sprężonego powietrza oraz ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji), które mogą mieć wpływ na jakość produktu, są kwalifikowane i odpowiednio monitorowane, a w przypadku przekroczenia ustalonych limitów parametrów podejmuje się odpowiednie działania korygujące. Schematy tych instalacji są dostępne.

4.21 Jeżeli jest to potrzebne ze względu na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, zapewnia się: odpowiednią wentylację, filtrację powietrza i instalacje wyciągowe. Systemy te są tak zaprojektowane i zbudowane, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych, oraz są wyposażone w przyrządy umożliwiające kontrolę ciśnienia powietrza, monitorowanie czystości mikrobiologicznej (jeżeli wymagane) oraz poziomu zanieczyszczeń cząstkami, a także pomiary wilgotności i temperatury, zgodnie z wymaganiami właściwymi dla odpowiedniego etapu produkcji. Szczególną uwagę należy zwrócić na pomieszczenia, w których substancje czynne są ekspozowane w środowisku.

4.22 Jeżeli w pomieszczeniach, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne stosowana jest recyrkulacja powietrza w obiegu zamkniętym, kontroluje się ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych.

4.23 Elementy instalacji zamontowane na stałe są jednoznacznie zidentyfikowane. Realizacja powyższego wymagania polega na oznakowaniu poszczególnych linii, prowadzeniu odpowiedniej dokumentacji, wdrożeniu komputerowych lub alternatywnych systemów kontroli. Elementy instalacji są rozmieszczone w sposób wykluczający ryzyko zanieczyszczenia produktów pośrednich lub substancji czynnych.

4.24 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary i są zaopatrzone w syfony lub inne urządzenia, zabezpieczające przed przepływem wstecznym, jeżeli to właściwe.

#### 4.3 Woda

4.30 Woda stosowana do wytwarzania substancji czynnych ma jakość odpowiednią do jej przeznaczenia.

4.31 Jeżeli to nie jest regulowane przez odrębne przepisy, woda stosowana w procesach technologicznych spełnia co najmniej wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) obowiązujące dla wody pitnej.

4.32 Jeżeli woda pitna nie spełnia wymagań jakościowych, niezbędnych dla zapewnienia właściwej jakości wytwarzanych substancji czynnych, i istnieje potrzeba uzdatniania wody, należy zdefiniować i udokumentować oczekiwane parametry fizykochemiczne i mikrobiologiczne uzdatnionej wody, tj. między innymi całkowitą liczbę drobnoustrojów, organizmy niepożądane, których obecność jest niedopuszczalna, lub wymagania dotyczące dopuszczalnego stężenia endotoksyn w wodzie.

4.33 Jeżeli woda stosowana w procesie wytwarzania podlega oczyszczeniu i uszlachetnieniu przez wytwórcę w celu uzyskania odpowiedniej jakości, proces oczyszczania będzie zwalidowany i monitorowany z zastosowaniem odpowiednich limitów alarmowych.

4.34 Jeżeli wytwórca niesterylnej substancji czynnej zamierza deklarować lub deklaruje, że może być użyta po dalszym przetworzeniu do wyprodukowania jałowego produktu leczniczego, to jakość wody stosowanej do końcowych etapów procesu jej wytwarzania – wydzielenia i oczyszczania jest monitorowana, a całkowita liczba mikroorganizmów, mikroorganizmów chorobotwórczych i endotoksyn zostanie oznaczona.

#### 4.4 Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona

4.40 Do produkcji silnie uczulających substancji czynnych, takich jak penicyliny i cefalosporyny, przeznaczone są instalacje i pomieszczenia dedykowane. Obejmują one pomieszczenia, urządzenia do obróbki powietrza lub urządzenia do prowadzenia procesu.

4.41 Dedykowane obszary produkcyjne stosuje się wówczas, kiedy występują materiały o charakterze zakaźnym lub substancje czynne o silnym działaniu farmakologicznym lub toksycznym (np. pewne sterydy lub związki cytotoksyczne, stosowane w terapii nowotworów). Stosowanie dedykowanych pomieszczeń i

instalacji do wytwarzania wyżej wymienionych substancji nie jest wymagane, jeżeli zostały wprowadzone i zwalidowane procedury dezaktywacji tych substancji lub procedury czyszczenia.

- 4.42 Wytwórca opracuje i wprowadzi działania systemowe zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym, wynikającym z przemieszczania się pracowników, materiałów z jednego obszaru dedykowanego do drugiego.
- 4.43 Czynności wytwarzania (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie) materiałów niefarmaceutycznych o wysokiej toksyczności, takich jak herbicydy i pestycydy, nie będą prowadzone w tych samych zabudowaniach lub przy użyciu tych samych urządzeń, które są używane do produkcji substancji czynnych. Substancje czynne przechowywane są oddzielnie od niefarmaceutycznych silnie toksycznych materiałów, a inne czynności dotyczące takich materiałów są wykonywane w sposób zapewniający ich oddzielenie od substancji czynnych.

#### **4.5 Oświetlenie**

- 4.50 W pomieszczeniach zapewnia się odpowiednie oświetlenie umożliwiające czyszczenie, konserwacje i prowadzenie wymaganych operacji.

#### **4.6 Ścieki i odpady**

- 4.60 Ścieki, odpady i inne pozostałości (stałe, ciekłe lub gazowe produkty uboczne procesu produkcyjnego) są usuwane z zabudowań i ich otoczenia w sposób bezpieczny, bez zwłoki i z zachowaniem przepisów sanitarnych i przepisów ochrony środowiska. Pojemniki lub rurociągi do materiałów odpadowych są czytelnie i jednoznacznie oznakowane.

#### **4.7 Sanitacja i konserwacja**

- 4.70 Obiekty, w których odbywa się wytwarzanie produktów pośrednich i substancji czynnych, utrzymywane są w czystości, konserwowane i remontowane.
- 4.71 Opracowuje się i wprowadza pisemne procedury określające odpowiedzialność za sanitację, opisujące harmonogramy i metody czyszczenia oraz wyposażenie i materiały stosowane do czyszczenia budynków i pomieszczeń.
- 4.72 Jeżeli jest to konieczne, należy również opracować i wprowadzić pisemne procedury dotyczące stosowania środków do deratyzacji i dezynsekcji, preparatów grzybobójczych, środków stosowanych do odymiania pomieszczeń oraz do czyszczenia i odkażania w celu zapobiegania zanieczyszczeniu elementów wyposażenia, surowców, materiałów opakowaniowych, etykiet, produktów pośrednich i substancji czynnych.

### **5. Urządzenia procesowe**

#### **5.1 Projektowanie i budowa**

- 5.10 Urządzenia stosowane w wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych są zaprojektowane i mają odpowiednią wielkość. Ich lokalizacja umożliwia prawidłowe użytkowanie zgodnie z przeznaczeniem, a także czyszczenie, sanitację (jeżeli jest wymagana) i konserwację.
- 5.11 Urządzenia są skonstruowane w taki sposób, aby powierzchnie mające kontakt z surowcami, produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi nie wpływały na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.12 Urządzenia produkcyjne pracują w zakresie ustalonych parametrów.
- 5.13 Główne urządzenia (np. reaktory, zbiorniki) i zainstalowane na stałe linie produkcyjne, stosowane podczas produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, są odpowiednio oznakowane.
- 5.14 Materiały pomocnicze związane z działaniem urządzeń, takie jak smary, płyny grzewcze lub chłodnicze, nie mogą mieć kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi, tak aby ich stosowanie nie wpływało na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań odpowiednich specyfikacji. Odchylenia od powyższego są oceniane w celu sprawdzenia, czy nie wywarły one ujemnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej. Jeżeli to możliwe, należy stosować smary i oleje używane w przemyśle spożywczym.
- 5.15 Stosuje się urządzenia zamknięte lub środki ochrony wszędzie tam, gdzie jest to wymagane. Jeżeli wykorzystywane są urządzenia otwarte lub okresowo otwierane, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.
- 5.16 Przechowuje się kompletne i aktualne schematy urządzeń i instalacji krytycznych (np. przyrządy pomiarowe i kontrolne oraz systemy mediów).

#### **5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń**

- 5.20 Opracowuje się harmonogramy i wprowadza udokumentowane procedury (zawierające m.in. określenie zakresu odpowiedzialności) dotyczące konserwacji urządzeń.
- 5.21 Opracowuje się i wprowadza udokumentowane procedury i instrukcje czyszczenia urządzeń oraz ich dopuszczania do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury czyszczenia są na

tyle szczegółowe, aby umożliwić operatorom czyszczenie używanych typów urządzeń w sposób powtarzalny i skuteczny. Procedury obejmują:

- 1) określenie odpowiedzialności za czyszczenie urządzeń;
- 2) harmonogramy czyszczenia, obejmujące (o ile jest to zasadne) harmonogramy sanizacji;
- 3) kompletny opis metod i materiałów, w tym stężenie środków czyszczących stosowanych do czyszczenia urządzeń;
- 4) jeżeli jest to uzasadnione, instrukcje demontażu i ponownego montażu każdego elementu urządzenia w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia;
- 5) instrukcje usuwania lub niszczenia etykiet identyfikacyjnych stosowanych przy produkcji poprzedniej serii;
- 6) instrukcje zabezpieczenia czystych urządzeń przed zanieczyszczeniem do czasu ich ponownego użycia;
- 7) sposób kontroli czystości urządzenia bezpośrednio przed użyciem, jeżeli praktyka potwierdza zasadność takiej kontroli;
- 8) określenie maksymalnego czasu, który może upłynąć pomiędzy zakończeniem procesu a czyszczeniem urządzenia, jeżeli jest to uzasadnione.

5.22 Wyposażenie i narzędzia są czyszczone, przechowywane i, jeżeli jest to uzasadnione, sanizowane lub sterylizowane w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniem lub skażeniem, co mogłoby obniżyć jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.

5.23 Jeżeli urządzenia są przeznaczone do produkcji prowadzonej w sposób ciągły albo produkcji kampanijnej kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, są czyszczone w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec nagromadzeniu i przenoszeniu zanieczyszczeń (produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych).

5.24 Wyposażenie wielozadaniowe jest czyszczone pomiędzy produkcją różnych materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym.

5.25 Określa się kryteria akceptacji dotyczące maksymalnej ilości pozostałości. Określa się też procedury czyszczenia oraz wyboru środka czyszczącego i uzasadnia ich wybór.

5.26 Wyposażenie jest oznakowane w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację zawartości oraz rozróżnienie urządzeń przed i po czyszczeniu.

### 5.3 Kalibracja

5.30 Wyposażenie do kontroli, ważenia, mierzenia, monitorowania i testowania, krytyczne dla jakości produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, jest kalibrowane zgodnie z pisemnymi procedurami i ustalonym harmonogramem.

5.31 Kalibracja sprzętu przeprowadzana jest przy użyciu wzorców mających odniesienie do wzorców certyfikowanych, jeżeli takie istnieją.

5.32 Przechowuje się zapisy dotyczące przeprowadzonych kalibracji.

5.33 Jest znany i możliwy do sprawdzenia aktualny status kalibracji wyposażenia krytycznego.

5.34 Urządzenia niespełniające kryteriów kalibracji nie są użytkowane.

5.35 Odchylenia od zatwierdzonych wzorców kalibracyjnych, dotyczące urządzeń krytycznych, są oceniane w celu stwierdzenia, czy mogły mieć wpływ na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, wyprodukowanych za pomocą tych urządzeń od czasu ostatniej prawidłowej kalibracji.

### 5.4 Systemy komputerowe

5.40 Systemy komputerowe używane w operacjach, w których wymagana jest zgodność z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, są zwalidowane. Zakres walidacji jest zależny od wielkości, złożoności i stopnia krytyczności aplikacji komputerowych.

5.41 Wykazuje się adekwatność sprzętu komputerowego i oprogramowania do przewidzianego przeznaczenia poprzez wykonanie odpowiedniej kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.

5.42 Oprogramowanie dostępne w handlu, które zostało skwalifikowane, nie wymaga pełnego testowania. Jeżeli istniejący system nie był poddany walidacji w czasie zainstalowania, dopuszcza się przeprowadzenie walidacji retrospektywnej, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.

5.43 Systemy komputerowe zostaną w wystarczający sposób zabezpieczone w celu uniemożliwienia osobom nieuprawnionym dostępu do danych lub wprowadzania zmian danych. Istnieją zabezpieczenia uniemożliwiające utratę danych (w przypadku nieprawidłowego wyłączenia systemu). Istnieją zapisy zmian danych, określające osobę wprowadzającą zmianę, czas dokonania zmiany i pierwotnie wprowadzone dane.

5.44 Opracowuje się pisemne procedury opisujące eksploatację i konserwację systemów komputerowych.

5.45 W sytuacji, kiedy dane o krytycznym znaczeniu są wprowadzane ręcznie przez operatora, tworzy się dodatkowy system sprawdzania ich poprawności, przez innego operatora lub przez sam system.

- 5.46 Zdarzenia związane z działaniem systemów komputerowych, które mogą mieć wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych oraz na wiarygodność danych, w tym wyników badań, są rejestrowane i zbadane.
- 5.47 Zmiany w systemie komputerowym są wprowadzane zgodnie z procedurą kontroli zmian. Zmiany są formalnie zatwierdzone, udokumentowane i zarejestrowane. Prowadzi się i przechowuje rejestry dokonanych zmian, w tym modyfikacji i usprawnień wprowadzanych do sprzętu i oprogramowania komputerowego oraz do innych krytycznych elementów systemu. Rejestry te mają dowodzić, że system jest utrzymywany w stanie zgodnym ze stanem zwalidowanym.
- 5.48 Jeżeli nie można wykluczyć, że awarie lub uszkodzenia systemu mogą spowodować trwałą utratę danych, instaluje się system kopiujący, zapewniający trwałą archiwizację danych. Dla stosowanych systemów komputerowych należy opracować i wdrożyć procedury zapewniające odpowiednie zabezpieczenie danych.
- 5.49 Dopuszcza się możliwość stosowania niezależnego systemu rejestracji danych, w uzupełnieniu do systemu komputerowego.

## **6. Dokumentacja i zapisy**

### **6.1 System dokumentacji i specyfikacje**

- 6.10 Dokumenty odnoszące się do wytwarzania produktów pośrednich lub substancji czynnych są przygotowane, przeglądane, zatwierdzane i dystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Takie dokumenty tworzy się w formie papierowej lub elektronicznej.
- 6.11 Wydawanie, przegląd, zastępowanie i wycofywanie dokumentów odbywa się w sposób kontrolowany z zachowaniem historii przeglądu dokumentów.
- 6.12 Zostanie ustanowiona procedura przechowywania odpowiednich dokumentów (rozwoj zapisów historycznych, raportów powiększania skali, raportów transferów technicznych, raportów walidacji procesów, rejestrów szkoleń, raportów produkcyjnych, raportów kontroli i rejestrów dystrybucji). Okres przechowywania tych dokumentów jest zdefiniowany.
- 6.13 Raporty dotyczące wytwarzania, kontroli i dystrybucji są przechowywane przez co najmniej rok po upływie terminu ważności serii. Dokumentacja dotycząca substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania jest przechowywana przez co najmniej 3 lata od zakończenia sprzedaży danej serii.
- 6.14 Jeżeli w dokumentach dokonywane są zapisy, są one dokonane w sposób trwały w miejscach, które są do tego przeznaczone bezpośrednio po dokonaniu czynności, i identyfikują osobę, która dokonała wpisu. Poprawki zapisów są datowane i opatrzone podpisem przy jednoczesnym zachowaniu czytelności oryginalnego zapisu.
- 6.15 W okresie przechowywania danych oryginały lub kopie dokumentów zawierających zapisy są łatwo dostępne w miejscu, w którym czynności opisane w ww. dokumentach miały miejsce. Dopuszcza się inne miejsca przechowywania dokumentacji pod warunkiem, że mogą one być niezwłocznie udostępnione w formie elektronicznej lub w inny sposób.
- 6.16 Specyfikacje, instrukcje, procedury i raporty mogą być przechowywane zarówno jako oryginały, jak też jako kopie w postaci fotokopii, mikrofilmów, mikrozdjęć lub innych odpowiednich reprodukcji oryginalnych dokumentów. W przypadku stosowania techniki zmniejszania, takich jak mikrofilm, lub gdy stosowany jest zapis elektroniczny, udostępnia się odpowiedni sprzęt do odtwarzania czy drukowania.
- 6.17 Opracowuje się specyfikacje surowców, produktów pośrednich – jeżeli jest to konieczne, substancji czynnych, materiałów opakowaniowych i etykiet. Specyfikacje mają formę zatwierdzonych dokumentów. Ponadto może zaistnieć potrzeba opracowania i zatwierdzenia specyfikacji materiałów pomocniczych stosowanych w czasie produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, na przykład uszczeltek, mogących w krytyczny sposób wpływać na jakość produkowanych substancji. Ustanowi się i udokumentuje kryteria akceptacji materiałów pomocniczych, dla celów kontroli procesu.
- 6.18 Stosowanie podpisów elektronicznych wymaga potwierdzenia ich autentyczności oraz zabezpieczenia przed ich nieuprawnionym użyciem.
- ### **6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu**
- 6.20 Zapisy użytkowania głównych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji i konserwacji zawierają: datę, czas (jeżeli ma zastosowanie), nazwę produktu, numer danej serii wytwarzanej na tym sprzęcie oraz nazwisko osoby, która czyściła i konserwowała sprzęt.
- 6.21 Jeżeli urządzenie jest dedykowane do wytwarzania określonego produktu pośredniego lub jednej substancji czynnej i jeżeli wytwarzanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej następuje po sobie w odtwarzalnej sekwencji, którą można prześledzić, nie ma konieczności tworzenia indywidualnych rejestrów. W przypadku stosowania sprzętu dedykowanego, zapisy czyszczenia, konserwacji i użytkowania tego sprzętu mogą być częścią raportu serii lub mogą być sporządzane oddzielnie.

### **6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych**

6.30 Prowadzone zapisy zawierają:

- 1) nazwę wytwórcy, dane umożliwiające identyfikację i ilość dostawy serii danego surowca, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnej, nazwę dostawcy, numer kontrolny dostawcy (jeżeli jest znany) lub inny numer identyfikacyjny, numer oraz datę przyjęcia dostawy;
- 2) wyniki wykonanych testów lub badań oraz wnioski z nich wypływające;
- 3) rejestry zużycia materiałów;
- 4) dokumentację kontroli i przeglądu etykiet i materiałów opakowaniowych substancji czynnych na zgodność ze specyfikacjami;
- 5) decyzję końcową dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.

6.31 Główna (zatwierdzona) etykieta jest przechowywana w celu porównania z etykietami wydanyymi.

### **6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)**

6.40 W celu zapewnienia jednorodności wytwarzanej serii są przygotowane główne instrukcje technologiczne dla danego produktu pośredniego i substancji czynnej. Instrukcje są opatrzone datą i podpisem jednej osoby oraz są niezależnie sprawdzone, datowane i podpisane przez osobę z Działu Jakości.

6.41 Główne Instrukcje Technologiczne zawierają:

- 1) nazwę wytwarzanego produktu pośredniego lub substancji czynnej i kod referencyjny dokumentu identyfikującego, jeżeli ma to zastosowanie;
- 2) pełną listę surowców i produktów pośrednich określonych nazwą lub kodem identyfikacyjnym i szczególne cechy jakościowe;
- 3) określenie dokładnych ilości lub proporcji surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, z podaniem jednostki miary, a jeżeli ilość nie jest ustalona, sposób obliczania będzie podany dla wytworzonej wielkości serii lub proporcji w produkcji, przy czym jeżeli jest to uzasadnione, należy zamieścić dopuszczalne odchylenia od wyznaczonych ilości;
- 4) lokalizację produkcji oraz główny używany sprzęt produkcyjny;
- 5) szczegółowe instrukcje produkcyjne, zawierające:
  - a) etapy postępowania,
  - b) zakresy parametrów procesowych, jakie będą stosowane,
  - c) instrukcje poboru prób i kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji, tam gdzie ma to zastosowanie,
  - d) limity czasowe zakończenia poszczególnych etapów procesu lub całego procesu, tam gdzie ma to zastosowanie,
  - e) zakresy oczekiwanych wydajności dla odpowiednich faz procesu lub odpowiedniego czasu;
  - 6) tam gdzie ma to zastosowanie, specjalne oznaczenia lub informacja o konieczności zastosowania środków ostrożności, lub odsyłacze do nich;
  - 7) instrukcje przechowywania produktów pośrednich lub substancji czynnych zapewniające ich odpowiednią do użycia jakość, łącznie z materiałami opakowaniowymi, etykietami i specjalnymi warunkami przechowywania uwzględniającymi limity czasowe, tam gdzie ma to zastosowanie.

### **6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)**

6.50 Raporty produkcji serii są przygotowane dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej i zawierają pełną informację odnoszącą się do produkcji i kontroli danej serii. Raport produkcji serii jest sprawdzony przed wydaniem w celu zapewnienia, że jest to wersja poprawna, która czytelnie i wiernie odtwarza odpowiednią główną instrukcję produkcyjną. Jeżeli raport produkcji serii jest sporządzony w oparciu o oddzielną część dokumentu głównego, ten dokument ma zawierać odnośniki do aktualnej głównej instrukcji produkcyjnej, która jest stosowana.

6.51 Raporty są ponumerowane niepowtarzalnym numerem serii lub numerem identyfikacyjnym, datowane i podpisane w chwili wydawania. Podczas produkcji ciągłej kod produktu razem z datą i godziną mogą służyć jako unikalny identyfikator, dopóki nie zostanie nadany końcowy numer.

6.52 Dokumentacja dotycząca zakończenia ważnego etapu w raporcie produkcji serii (zapisy produkcji i kontroli serii) zawiera:

- 1) daty i, jeżeli dotyczy, godziny;
- 2) dane umożliwiające identyfikację głównego użytego sprzętu (reaktorów, suszarek, młynów);
- 3) szczegółowe zapisy identyfikujące daną serię zawierające masę, objętość i numer serii surowców i produktów pośrednich lub materiału przetwarzanego, użytego podczas wytwarzania;
- 4) rzeczywiste zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;
- 5) pobranie prób;
- 6) podpisy osób wykonujących i bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających krytyczne etapy wytwarzania;

- 7) wyniki testów kontroli procesu i laboratoryjnych;
- 8) rzeczywistą wydajność i czas trwania danego etapu procesu;
- 9) opis opakowania lub etykiety dla produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 10) wzór etykiety zastosowanej do oznakowania substancji czynnej lub produktu pośredniego, jeżeli etykieta będzie umieszczana na opakowaniach handlowych;
- 11) zauważone odchylenie, jego ocenę, przeprowadzone postępowanie wyjaśniające (jeżeli ma to zastosowanie) lub odsyłacz do dokumentacji zawierającej opis postępowania wyjaśniającego, jeżeli jest ona przechowywana oddzielnie;
- 12) wyniki badań końcowych wykonanych przed zwolnieniem serii.

6.53 Wytwórca opracowuje i przestrzega pisemnych procedur określających tryb postępowania wyjaśniającego prowadzonego w przypadku wystąpienia odchylenia krytycznych lub niezgodności serii produktu pośredniego lub substancji czynnej ze specyfikacją. Postępowanie wyjaśniające obejmuje także inne serie, których może dotyczyć dane odchylenie lub niezgodność.

#### **6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej**

6.60 Zapisy z kontroli laboratoryjnej zawierają kompletne dane pochodzące z badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia zgodności badanych parametrów z ustalonymi specyfikacjami i wzorcami łącznie z badaniem i oceną następujących elementów:

- 1) opis prób otrzymanych do badania, w tym nazwa lub pochodzenie materiału, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, data pobrania próby i, tam gdzie ma to zastosowanie, wielkość i data otrzymania próby do badania;
- 2) opis lub odsyłacz do zastosowanej metody badania;
- 3) deklaracja masy lub objętości próby użytej do badania zgodnie z opisaną metodą, w tym dane dotyczące przygotowania i badania wzorców, odczynników i roztworów wzorcowych lub odsyłacz do tych danych we właściwym piśmiennictwie;
- 4) kompletny zapis surowych danych otrzymanych podczas badania jako uzupełnienie wykresów, schematów i spektrogramów uzyskanych z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanych w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację badanego materiału albo serii;
- 5) zapis wszystkich obliczeń dokonanych w odniesieniu do badania obejmujących jednostki miary, przeliczniki i współczynniki równoważności;
- 6) zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;
- 7) podpis osoby wykonującej badanie oraz data przeprowadzenia badań;
- 8) data i podpis drugiej osoby, stanowiące potwierdzenie przeglądu i sprawdzenia oryginalnych zapisów pod względem ich dokładności, kompletności i zgodności z obowiązującymi wzorcami.

6.61 Wytwórca przechowuje kompletne zapisy dotyczące:

- 1) zmiany odnoszącej się do ustalonych metod analitycznych;
- 2) okresowej kalibracji przyrządów laboratoryjnych, aparatów, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;
- 3) badań stabilności substancji czynnej;
- 4) postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS – Out Of Specification).

#### **6.7 Przegląd raportów produkcji serii**

6.70 Wytwórca ustanowi i wdroży pisemne procedury przeglądu i zatwierdzenia raportów produkcji serii oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, obejmujące pakowanie i etykietowanie w celu określenia zgodności produktów pośrednich lub substancji czynnych z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem lub dystrybucją danej serii.

6.71 Przed zwolnieniem lub dystrybucją serii substancji czynnej znajdujące się w raportach produkcji i kontroli jakości serii zapisy dotyczące krytycznych etapów procesu są sprawdzone i zatwierdzone przez dział jakości. Zapisy dotyczące innych etapów mogą być sprawdzone przez wykwalifikowanych pracowników produkcji lub innych działów, zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez dział jakości.

6.72 Odchylenia, przeprowadzone postępowania wyjaśniające i raporty z postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS – Out Of Specification) są sprawdzane podczas przeglądu raportu serii przed jej zwolnieniem.

6.73 Dział jakości może delegować odpowiedzialność za zwolnienie produktów pośrednich do działu produkcji, z wyjątkiem tych, które są wysyłane na zewnątrz poza kontrolę ich wytwórcy.

## **7. Zarządzanie materiałami**

### **7.1 Kontrole ogólne**

7.10 Wytwórca opracuje pisemne procedury opisujące przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, magazynowanie, przemieszczanie, pobieranie prób, badanie i zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów.



- 7.11 Wytwórcy produktów pośrednich lub substancji czynnych posiadają system oceny dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym.
- 7.12 Materiały powinny być kupowane zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami od dostawcy lub dostawców zatwierdzonych przez dział jakości.
- 7.13 Jeżeli dostawca materiału o znaczeniu krytycznym nie jest producentem tego materiału, wytwórca produktów pośrednich lub substancji czynnych zna nazwę i adres tego producenta.
- 7.14 Zmiana źródła dostawy surowców o znaczeniu krytycznym jest traktowana zgodnie z wymaganiami opisanymi w pkt 13.
- 7.2 Przyjmowanie i kwarantanna**
- 7.20 Po przyjęciu materiału, a przed jego akceptacją, każdy pojemnik lub grupa pojemników zawierających dany materiał jest poddany kontroli wizualnej obejmującej: napisy na etykietach (w tym obejmujących zależność pomiędzy nazwą używaną przez dostawcę i nazwą używaną przez odbiorcę, jeżeli one się różnią), sprawdzenie, czy nie ma uszkodzenia pojemnika ani zerwania plomby lub śladów wskazujących na zafalszowanie lub zanieczyszczenie materiału. Materiały są poddane kwarantannie do czasu pobrania i zbadania prób oraz zwolnienia materiału do użycia.
- 7.21 Zanim nowo przyjęte materiały zostaną zmieszane z materiałami będącymi już w magazynie (na przykład rozpuszczalnikami lub zapasami w silosach), sprawdza się ich tożsamość i, jeżeli zostaną zidentyfikowane jako właściwe, poddaje się je wymaganym badaniom, następnie zwalnia. Wytwórca opracuje procedury zapobiegające nieprawidłowemu dołączaniu przyjmowanych materiałów do istniejących zapasów.
- 7.22 Jeżeli produkt luzem jest dostarczany w niededykowanych zbiornikach, wytwórca zapewni, że nie będzie istniało ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze zbiornika. Sposoby na zapewnienie powyższego mogą obejmować jeden lub więcej czynników, takich jak:
- 1) świadectwo czyszczenia;
  - 2) badanie zanieczyszczeń śladowych;
  - 3) audyt u dostawcy.
- 7.23 Duże zbiorniki magazynowe i towarzyszące im kolektory, rurociągi doprowadzające i odprowadzające są odpowiednio oznakowane.
- 7.24 Zbiornik lub grupa zbiorników (seria) zawierające materiały są oznakowane i identyfikowane za pomocą niepowtarzalnego kodu, numeru serii lub numeru nadanego przy przyjęciu dostawy. Ten numer jest używany w dokumentach obrotu materiałowego danej serii. Wytwórca opracuje system, który identyfikuje status danej serii.
- 7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych**
- 7.30 Wytwórca przeprowadzi co najmniej jedno badanie w celu zweryfikowania tożsamości każdej serii materiału, z wyjątkiem materiałów opisanych w pkt 7.32. Jeżeli producent substancji czynnych ma system oceny dostawców, dopuszcza się możliwość rezygnacji z przeprowadzania innych badań na podstawie świadectwa analitycznego dostarczonego przez dostawcę.
- 7.31 Zatwierdzenie dostawcy obejmuje ocenę opartą na wystarczających dowodach (dotychczasowa historia jakości) na to, że wytwórca może stale dostarczać materiał zgodny z wymaganiami specyfikacji. Zanim zredukuje się zakres badań przyjmowanego materiału, przeprowadza się pełną analizę przynajmniej trzech serii materiału. Wytwórca określi w jakich odstępach czasu przeprowadza się pełną analizę materiału, uzyskane wyniki są porównywane z danymi zawartymi w świadectwie analitycznym. Wiarygodność świadectwa analitycznego jest sprawdzana w regularnych odstępach czasu.
- 7.32 Środki pomocnicze, niebezpieczne lub toksyczne oraz inne specjalne materiały lub materiały przekazywane do innego działu tego samego przedsiębiorstwa pod kontrolą wytwórcy nie muszą być badane, jeżeli świadectwo analityczne wytwórcy materiałów pokazuje, że materiały i surowce spełniają wymagania ustalonych specyfikacji. Kontrola wizualna pojemników, etykiet oraz zapisów numerów serii ma umożliwić ustalanie tożsamości tych materiałów. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu będzie uzasadnione i udokumentowane.
- 7.33 Pobierane próby są reprezentatywne dla serii materiału, z której zostały pobrane. Metody próbkowania definiują liczbę pojemników, z których będą pobrane próby, określają, z której części pojemnika próba ma być pobrana, określają ilość materiału, która ma być pobrana z pojemnika. Liczba pojemników, z których pobierane są próby, oraz wielkość próby jest określona na podstawie planu pobierania prób, który uwzględnia stopień krytyczności materiału, zmienność dostaw materiału, dotychczasową historię jakości dostaw pochodzących od danego dostawcy i ilość potrzebną do wykonania analizy.
- 7.34 Próbkowanie jest prowadzone w wyznaczonych miejscach i zgodnie z procedurami uwzględniającymi zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem materiału, którego próby są pobierane, i zanieczyszczeniem innych materiałów.
- 7.35 Pojemniki, z których pobierane są próby, są otwierane ostrożnie i następnie ponownie zamykane. Pojemniki są oznakowane w sposób jednoznacznie wskazujący, że pobrano z nich próbę.

#### **7.4 Magazynowanie**

- 7.40 Materiały są przemieszczane i przechowywane w sposób zapobiegający ich rozkładowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.
- 7.41 Materiały przechowywane w beczkach, workach lub pudłach nie będą składowane na podłodze i, gdzie jest to właściwe, zostaną rozmieszczone w sposób umożliwiający czyszczenie i kontrolę.
- 7.42 Warunki i czas przechowywania materiałów nie wywierają niekorzystnego wpływu na ich jakość. Najstarsze zapasy materiałów są zużywane w pierwszej kolejności.
- 7.43 Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz pod warunkiem, że etykiety identyfikacyjne pozostają czytelne, a pojemniki będą właściwie czyszczone, zanim zostaną otwarte przed użyciem znajdujących się w nich materiałów.
- 7.44 Odrzucone materiały są jednoznacznie oznakowane i przechowywane pod kontrolą w kwarantannie, w celu zapobieżenia ich przypadkowemu użyciu do produkcji.

#### **7.5 Ponowna ocena**

- 7.50 Materiały są poddane ponownej ocenie w celu określenia ich przydatności do użycia (po przedłużonym składowaniu lub ekspozycji na działanie temperatury lub wilgotności).

### **8. Produkcja i kontrola procesu**

#### **8.1 Operacje produkcyjne**

- 8.10 Surowce do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych są ważone i odmierzane w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użycia. Urządzenia używane do odmierzania i ważenia mają właściwą dokładność do ich zamierzonego użycia.
- 8.11 Jeżeli materiał jest dzielony do późniejszego użycia w operacjach produkcyjnych, pojemnik, do którego trafia materiał, jest odpowiedni i oznakowany w następujący sposób:
- 1) nazwa lub kod materiału;
  - 2) numer dostawy albo numer kontrolny;
  - 3) masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;
  - 4) data ponownej oceny lub ponownego badania, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.12 Krytyczne operacje ważenia, odmierzania lub dzielenia materiałów odbywają się w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub są kontrolowane w równoważny sposób. Przed użyciem materiałów personel produkcyjny sprawdzi, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w raporcie serii dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 8.13 Inne krytyczne czynności przebiegają w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub są nadzorowane w inny, równie skuteczny sposób.
- 8.14 Rzeczywiste wydajności są porównane z wydajnościami oczekiwanymi w danym etapie procesu produkcyjnego. Oczekiwane wydajności wraz z dopuszczalnymi zakresami są ustalone w oparciu o dane uzyskane wcześniej z operacji prowadzonych w skali laboratoryjnej, pilotowej lub produkcyjnej. Odchylenia od oczekiwanych wydajności krytycznych etapów procesu są wyjaśnione w celu oceny ich wpływu bądź potencjalnego wpływu na końcową jakość tych serii.
- 8.15 Odchylenie jest opisane i wyjaśnione. Dla krytycznego odchylenia przeprowadza się postępowanie wyjaśniające.
- 8.16 Informacja o użyciu głównych urządzeń w procesie produkcji znajduje się bądź bezpośrednio na tych urządzeniach, bądź w odpowiedniej dokumentacji lub w systemie komputerowym, bądź też jest zarejestrowana w inny sposób.
- 8.17 Materiały przeznaczone do ponownego przetworzenia lub przerobu pozostają pod odpowiednim nadzorem w celu zapobiegania ich przypadkowemu użyciu.

#### **8.2 Limity czasowe**

- 8.20 Jeżeli zostały określone limity czasowe w Głównej Instrukcji Technologicznej, o której mowa w pkt 6.41, limity te są przestrzegane w celu zapewnienia jakości produktów pośrednich i substancji czynnych. Odchylenia są opisane i ocenione. Ustalanie i przestrzeganie limitów czasowych może być niemożliwe, jeżeli proces prowadzi się do osiągnięcia zadanej wartości wybranego parametru (na przykład do uzyskania odpowiedniej wartości pH, uwodornienia, suszenia według założonych specyfikacji), ponieważ zakończenie reakcji lub etapów procesu jest określane na podstawie badania prób pobieranych w trakcie procesu.
- 8.21 Produkty pośrednie używane do dalszego przetwarzania są przechowywane w warunkach zapewniających ich przydatność do użycia.

#### **8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe**

- 8.30 Wytwórca opracuje pisemne procedury nadzoru i kontroli tych etapów procesu, których przebieg może wpływać na jakość wytwarzanych produktów pośrednich i substancji czynnych. Wymagania dotyczące

przewodzenia kontroli procesu, w tym kryteria akceptacji, są zdefiniowane na podstawie informacji uzyskanych podczas etapu rozwoju lub w oparciu o dane historyczne.

- 8.31 Kryteria akceptacji, rodzaj i zakres badań może zależeć od charakteru wytwarzanych produktów pośrednich lub substancji czynnych, prowadzonych reakcji lub etapów procesu oraz stopnia, w jakim proces wpływa na zmienność jakości produktu. Mniej intensywne kontrole procesu mogą być właściwe dla wczesnych etapów procesu, podczas gdy etapy późniejsze muszą być kontrolowane bardziej rygorystycznie (etapy wydzielania i oczyszczania).
- 8.32 Krytyczne kontrole procesu (krytyczny monitoring procesu), obejmujące punkty kontroli i metody, są określone na piśmie i zatwierdzone przez dział jakości.
- 8.33 Kontrole procesu są przeprowadzane przez wykwalifikowany personel działu produkcji, a parametry procesu są regulowane bez zatwierdzania przez dział kontroli jakości, jeżeli regulacja jest wykonywana w zakresie wcześniej ustalonych granic, zatwierdzonych przez dział kontroli jakości. Badania i otrzymane wyniki są w pełni opisane w raporcie serii.
- 8.34 Procedury pisemne opisują metody pobierania próbek przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury i plan poboru próbek są oparte o solidne, naukowe praktyki pobierania próbek, opracowane na podstawie naukowych danych dotyczących praktyk pobierania próbek.
- 8.35 Pobieranie próbek w czasie procesu jest wykonywane zgodnie z procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniom pobieranego materiału i innych produktów pośrednich oraz substancji czynnych. Procedury są opracowane w sposób gwarantujący zapewnienie integralności pobranych próbek.
- 8.36 Przeprowadzanie postępowania wyjaśniającego przyczyny otrzymania wyniku niezgodnego ze specyfikacją nie jest rutynowo wymagane w przypadku badań wykonywanych w celu monitorowania lub regulowania procesu.

#### **8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych**

- 8.40 Mieszanie jest to proces łączenia materiałów spełniających wymagania tej samej specyfikacji w celu otrzymania jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej. Mieszanie frakcji pojedynczych serii w trakcie procesu wytwarzania (na przykład zbieranie kilku załadunków wirówki pochodzących z jednego procesu krystalizacji) lub łączenie frakcji pochodzących z kilku serii w celu dalszego przetwarzania uznaje się za część procesu produkcji, a nie za proces mieszania.
- 8.41 Serie niespełniające wymagań specyfikacji nie mogą być zmieszane z innymi seriami w celu osiągnięcia zgodności z daną specyfikacją. Seria dodawana do mieszaniny jest wyprodukowana zgodnie z wymaganiami i parametrami ustalonymi dla danego procesu. Przed zmieszaniami dana seria poddawana jest indywidualnym badaniom na zgodność z wymaganiami odpowiedniej specyfikacji.
- 8.42 Dopuszczalne operacje mieszania obejmują, ale nie ograniczają się do:
- 1) mieszania małych serii w celu zwiększenia wielkości serii końcowej;
  - 2) mieszania resztek (stosunkowo niewielkich ilości wydzielonego materiału) pochodzących z serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.
- 8.43 Procesy mieszania są odpowiednio kontrolowane i udokumentowane, a seria pochodząca z mieszania jest badana na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.44 Raport serii powstałej w wyniku procesu mieszania pozwala na prześledzenie prowadzące do poszczególnych serii, które zostały zmieszane.
- 8.45 Jeżeli cechy fizyczne danej substancji czynnej mają znaczenie krytyczne (substancje czynne przeznaczone do zastosowania w stałych doustnych postaciach lub zawiesinach), operacje mieszania zostaną zwalidowane w celu wykazania jednorodności otrzymanej serii. Walidacja obejmuje badania krytycznych cech (na przykład dystrybucji cząstek o określonej wielkości, gęstości produktu luzem i gęstości nasypowej), na które może wpływać proces mieszania.
- 8.46 Jeżeli mieszanie mogłoby wpłynąć niekorzystnie na stabilność, przeprowadzi się testy stabilności końcowej zmieszanej serii.
- 8.47 Termin ważności albo powtórnego badania serii otrzymanej w wyniku zmieszania kilku serii jest ustalony w oparciu o datę produkcji najstarszej serii wchodzącej w skład mieszaniny.

#### **8.5 Kontrola zanieczyszczenia**

- 8.50 Pozostałości materiałów mogą być użyte do produkcji kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, jeżeli istnieje właściwa kontrola. Przykłady obejmują: pozostałości materiału przylegające do ścian mikronizera, warstwy pozostałości wilgotnych kryształów w bębnach wirówkowych po ich opróżnieniu, niekompletne usunięcie cieczy lub kryształów ze zbiorników procesowych wykorzystywanych do przenoszenia materiału do następnego etapu procesu. Takie przeniesienie nie może powodować przenoszenia produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych, które mogą zmienić ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.
- 8.51 Operacje produkcyjne są przeprowadzane w sposób, który będzie zapobiegał zanieczyszczeniu produktów pośrednich lub substancji czynnych przez inne materiały.

8.52 Wytwórca zapewni że przedsięwzięte są środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas obchodzenia się z oczyszczoną substancją czynną.

## **9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich**

### **9.1 Wymagania ogólne**

9.10 Wytwórca opracuje pisemne procedury określające przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, pobieranie prób, badanie lub testowanie oraz zwalnianie, a także postępowanie z materiałami opakowaniowymi i etykietami.

9.11 Materiały opakowaniowe i etykiety mają być zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Te materiały i etykiety, które nie są zgodne z takimi specyfikacjami, zostaną odrzucone, aby zapobiec ich użyciu w operacjach, do których nie są odpowiednie.

9.12 Wytwórca przechowuje zapisy zawierające informacje dotyczące przyjęcia, badania lub oceny jakościowej oraz zwolnienia lub odrzucenia dostawy etykiet i materiałów opakowaniowych.

### **9.2 Materiały opakowaniowe**

9.20 Pojemniki zapewniają odpowiednią ochronę przed zniszczeniem lub zanieczyszczeniem produktów pośrednich lub substancji czynnych, które mogą się zdarzyć podczas transportu oraz zalecanego magazynowania.

9.21 Pojemniki mają być czyste i, tam gdzie wskazuje na to charakter produktów pośrednich lub substancji czynnej, sanityzowane w celu zapewnienia, że są one odpowiednie dla ich zaplanowanego użycia. Pojemniki nie mogą powodować zmiany składu znajdujących się w nich substancji na skutek reakcji absorpcji lub wydzielania jakichkolwiek składników, poza limity określone w specyfikacji.

9.22 Jeżeli pojemniki będą używane ponownie, przed następnym użyciem są wyczyszczone, zgodnie z obowiązującymi procedurami, a używane poprzednio etykiety są usunięte lub zniszczone.

### **9.3 Wydawanie i kontrola etykiet**

9.30 Dostęp do obszarów przechowywania etykiet mają wyłącznie osoby upoważnione.

9.31 Wytwórca opracuje i wprowadzi procedury rozliczania etykiet. Procedury te umożliwiają stwierdzenie ewentualnych rozbieżności między liczbą wydanych etykiet a liczbą oznakowanych pojemników. W przypadku stwierdzonej rozbieżności przeprowadza się postępowanie wyjaśniające, które po zakończeniu jest zatwierdzone przez dział jakości.

9.32 Nadmiar etykiet zawierających numer serii lub inne napisy związane z serią jest niszczone. Etykiety zwrócone są przechowywane w sposób, który zapobiega pomieszaniu i zapewnia właściwą identyfikację.

9.33 Zdezaktualizowane i przestarzałe etykiety są niszczone.

9.34 Urządzenia drukujące, służące do drukowania etykiet używanych w operacji pakowania, są kontrolowane w celu zapewnienia zgodności wykonywanego nadruku z nadrukiem określonym w raporcie serii.

9.35 Etykiety nadrukowane do oznakowania danej serii są uważnie sprawdzane pod względem tożsamości i zgodności z wymaganiami specyfikacji zamieszczonej we wzorze raportu serii. Wyniki sprawdzenia są zapisywane.

9.36 Przykładową zadrukowaną, użytą etykietę dołącza się do raportu produkcji serii.

### **9.4 Operacje pakowania i etykietowania**

9.40 Wytwórca opracuje pisemne procedury w celu zapewnienia, że używane są właściwe materiały opakowaniowe i etykiety.

9.41 Operacje etykietowania są tak zaprojektowane, aby zapobiec pomieszaniu. Zapewnia się fizyczne lub przestrzenne rozdzielanie operacji etykietowania różnych produktów pośrednich lub substancji czynnych.

9.42 Etykiety używane do oznakowania pojemników zawierających produkty pośrednie lub substancje czynne zawierają nazwę lub kod identyfikacyjny danego materiału, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, jeżeli ta informacja jest krytyczna dla zapewnienia jakości produktów pośrednich lub substancji czynnych.

9.43 Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna ma być przemieszczana poza zasięg systemu zarządzania materiałami producenta, etykieta ma także zawierać nazwę i adres producenta, ilość materiału w pojemniku, określenie szczególnych warunków transportu oraz adnotacje dotyczące innych specjalnych wymogów. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, z określonym terminem ważności, termin ten jest zamieszczony na etykiecie i podany w świadectwie analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych, z ustalonym terminem powtórnego badania, termin ten jest zamieszczony na etykiecie lub podany w świadectwie analitycznym.

9.44 Pomieszczenia, w których odbywa się pakowanie i etykietowanie, są kontrolowane bezpośrednio przed użyciem w celu zapewnienia, że materiały niepotrzebne do następnej operacji pakowania zostały usunięte. Ta kontrola jest udokumentowana w raporcie produkcji serii, w dzienniku pomieszczenia lub innej dokumentacji systemowej.

- 9.45 Zapakowane i zaetykietowane produkty pośrednie lub substancje czynne są skontrolowane w celu zapewnienia, że wszystkie pojemniki i opakowania zawierające serię są oznakowane właściwą etykietą. Kontrola ta jest częścią operacji pakowania. Wynik kontroli zostanie zapisany w raportach produkcji lub kontroli serii.
- 9.46 Pojemniki zawierające produkty pośrednie lub substancje czynne, które są transportowane na zewnątrz i pozostają poza kontrolą producenta, są zaplombowane w taki sposób, aby brak lub uszkodzenie plomby były wyraźnie widoczne, stanowiąc dla odbiorcy ostrzeżenie o możliwej niepożądanym zmianie zawartości budzących zastrzeżenia pojemników.

## **10. Przechowywanie i dystrybucja**

### **10.1 Procedury magazynowania**

- 10.10 Wytwórca przeznaczy odpowiednie pomieszczenia do przechowywania materiałów we właściwych warunkach (na przykład zapewni kontrolowanie temperatury i wilgotności tam, gdzie jest to niezbędne). Zapisy z kontroli tych warunków są przechowywane, jeżeli są one krytyczne dla zachowania właściwości materiału.
- 10.11 Jeżeli nie istnieje alternatywny system, zapobiegający pomyłkowemu wykorzystaniu materiałów w czasie kwarantanny, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z rynku, wydzielone są oddzielne strefy przeznaczone do tymczasowego przechowania tych materiałów, aż do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

### **10.2 Procedury dystrybucji**

- 10.20 Dystrybucja substancji czynnych i produktów pośrednich przeznaczonych dla osób i przedsiębiorstw niezwiązanych z wytwórcą jest wykonywana wyłącznie po zwolnieniu przez dział jakości. Substancje czynne i produkty pośrednie będące w kwarantannie mogą być przekazywane do innego działu będącego pod kontrolą producenta tylko wtedy, jeżeli jest to zatwierdzone przez dział jakości i jeżeli w miejscu przeznaczenia prowadzona jest odpowiednia i udokumentowana kontrola materiałów.
- 10.21 Substancje czynne i produkty pośrednie są transportowane w sposób, który nie wpływa niekorzystnie na ich jakość.
- 10.22 Informacje o szczególnych warunkach transportu i przechowywania substancji czynnych i produktów pośrednich są umieszczone na etykiecie.
- 10.23 Wytwórca zapewni, że zleceniobiorca w zakresie transportu substancji czynnych lub produktów pośrednich zna i przestrzega wymagań określających warunki transportu i przechowywania.
- 10.24 Wytwórca opracuje system ewidencji informacji o odbiorcach substancji czynnych i produktów pośrednich w sposób umożliwiający wycofanie danej serii z obrotu.

## **11. Kontrole laboratoryjne**

### **11.1 Kontrole ogólne**

- 11.10 Niezależny dział jakości ma do swojej dyspozycji odpowiednie pomieszczenia laboratoryjne.
- 11.11 Wytwórca posiada pisemne procedury opisujące pobieranie próbek, badanie, zwalnianie lub odrzucanie materiałów oraz zapisywanie i przechowywanie danych laboratoryjnych. Zapisy laboratoryjne są sporządzane zgodnie z pkt 6.6.
- 11.12 Specyfikacje, plany poboru próbek oraz procedury badań laboratoryjnych mają naukowe podstawy oraz zapewniają, że surowce, produkty pośrednie, substancje czynne, etykiety i materiały opakowaniowe spełniają ustalone wymagania odnośnie do ich jakości lub czystości. Specyfikacje i procedury badań laboratoryjnych są zgodne z zamieszczonymi w dokumentacji rejestracyjnej. Dopuszcza się możliwość opracowania i użytkowania dodatkowych specyfikacji, nieuwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych. Projekty specyfikacji, planów pobierania próbek, procedur badań laboratoryjnych, a także zmiany wprowadzane do dokumentów, będą opracowane lub wprowadzane przez odpowiedni dział lub jednostkę organizacyjną oraz przeglądane i zatwierdzone przez dział jakości.
- 11.13 Wytwórca ustali wymagania specyfikacji dla substancji czynnych. Specyfikacje te odpowiadają przyjętym standardom jakości, a wymagania uwzględniają przebieg procesu wytwarzania. Specyfikacje obejmują kontrolę zanieczyszczeń (na przykład zanieczyszczenia organiczne, nieorganiczne oraz pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli istnieje specyfikacja danej substancji czynnej określająca czystość mikrobiologiczną, wytwórca ustali i przestrzega limitów działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i liczby drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli określono wymagania dotyczące zanieczyszczeń danej substancji czynnej endotoksynami, wytwórca ustali i przestrzega odpowiednich limitów działania dla ilości endotoksyn.
- 11.14 Procedury badań laboratoryjnych są przestrzegane, a wykonanie badań opisane w czasie wykonywania. Odstępstwo od wyżej opisanych procedur jest opisane i wyjaśnione.

- 11.15 Wytwórca zbada i wyjaśni przyczynę wyniku niezgodnego ze specyfikacją, według obowiązującej procedury. Procedura ta zawiera wymagania odnośnie analizy danych i oceny, czy wystąpił istotny problem, przydzielania zadań w zakresie działań naprawczo-korygujących i przedstawienia wniosków. Ponowne pobranie prób lub ponowne badanie następujące po otrzymaniu wyniku niezgodnego ze specyfikacją jest wykonywane zgodnie z obowiązującą procedurą.
- 11.16 Odczynniki i roztwory wzorcowe są przygotowane i oznakowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Określenie „użyć do daty” stosuje się do odczynników analitycznych lub roztworów wzorcowych.
- 11.17 Pozyskuje się pierwotne wzorce odniesienia odpowiednie do danego procesu wytwarzania substancji czynnych. Źródło pochodzenia pierwotnego wzorca odniesienia jest udokumentowane. Przechowywane są zapisy dotyczące zgodnego z zaleceniami dostawcy przechowywania i stosowania pierwotnego wzorca odniesienia. Pierwotne wzorce odniesienia pozyskane z oficjalnie uznanego źródła są używane z pominięciem badania, jeżeli były przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.
- 11.18 Jeżeli nie ma możliwości pozyskania pierwotnego wzorca odniesienia z oficjalnie uznanego źródła, wytwórca przygotowuje własny pierwotny wzorec odniesienia. Dla dokładnego określenia tożsamości i czystości pierwotnego wzorca odniesienia przeprowadza się właściwe badania. Prowadzone badania są odpowiednio udokumentowane.
- 11.19 Wzorce wtórne są odpowiednio przygotowane, jednoznacznie oznakowane, sprawdzane, zatwierdzane i odpowiednio przechowywane. Przed pierwszym użyciem wzorca wtórnego porównuje się go z wzorcem odniesienia w celu wykazania zgodności obu wzorców. Seria wzorca wtórnego jest poddawana okresowemu sprawdzeniu zgodnie z wymaganiami zamieszczonymi w odpowiednim protokole.
- 11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych**
- 11.20 W celu określenia zgodności ze specyfikacją, dla danej serii produktów pośrednich i substancji czynnych są przeprowadzone odpowiednie badania laboratoryjne.
- 11.21 Dla substancji czynnej ustala się profil zanieczyszczeń, zawierający opis zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych obecnych w typowej wyprodukowanej serii w konkretnym, kontrolowanym procesie produkcyjnym. Określenie profilu zanieczyszczeń obejmuje określenie tożsamości zanieczyszczenia lub podanie innego opisu zanieczyszczenia (przez podanie czasu retencji), poziom wykrytego zanieczyszczenia oraz klasyfikację zanieczyszczeń zidentyfikowanych (zanieczyszczenie nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik). Profil zanieczyszczeń zależy od rodzaju procesu produkcyjnego i pochodzenia substancji czynnej. Zazwyczaj nie jest konieczne określanie profilu zanieczyszczeń dla substancji czynnej pochodzenia roślinnego lub otrzymanej z tkanek zwierzęcych. Aspekty biotechnologiczne zawarte są w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q6B (Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological or Biological Products).
- 11.22 Profil zanieczyszczeń jest regularnie badany i porównywany z profilem zanieczyszczeń zadeklarowanym w procesie rejestracyjnym lub jest porównywany z danymi historycznymi w celu określenia zmian jakości substancji czynnej, wynikających z modyfikacji dotyczących surowców, zmian parametrów urządzeń używanych do produkcji lub zmian samego procesu produkcyjnego.
- 11.23 Seria produktu pośredniego i substancji czynnej, dla których została określona jakość mikrobiologiczna, zostanie poddana odpowiednim badaniom mikrobiologicznym.
- 11.3 Walidacja procedur analitycznych – pkt 12**
- 11.4 Certyfikaty Analityczne**
- 11.40 Na żądanie wydawane są oryginały Certyfikatów Analitycznych wytworzonej serii produktów pośrednich lub substancji czynnej.
- 11.41 W Certyfikacie Analitycznym znajdują się informacje zawierające nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, stopień czystości lub inne cechy (gdzie ma to zastosowanie), numer serii oraz datę zwolnienia. Dla produktu pośredniego lub substancji czynnej o określonym terminie ważności umieszcza się termin ważności na etykiecie będącej oznakowaniem produktu oraz w Certyfikacie Analitycznym. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, dla których podaje się termin powtórnego badania, informację o terminie powtórnego badania zamieszcza się na etykiecie będącej oznakowaniem produktu lub w Certyfikacie Analitycznym.
- 11.42 Certyfikat Analityczny zawiera wykaz badań przeprowadzonych zgodnie z odpowiednimi wytycznymi farmakopealnymi lub wymaganiami klienta, w tym limity akceptacji, oraz wartości liczbowe uzyskanych wyników (jeżeli wyniki badań można przedstawić w postaci liczbowej).
- 11.43 Certyfikaty Analityczne są opatrzone datą i podpisane przez upoważnionych pracowników działu jakości oraz zawierają nazwę, adres i numer telefonu pierwotnego producenta. W przypadku przeprowadzania badań analitycznych przez podmiot przepakowujący lub przetwarzający, Certyfikat Analityczny zawiera nazwę, adres i numer telefonu tego podmiotu oraz odniesienie do nazwy oryginalnego wytwórcy.

11.44 Jeżeli przedsiębiorstwo przepakowujące lub przetwarzające, pośrednik lub broker wydaje nowy Certyfikat Analityczny lub jeżeli nowy Certyfikat Analityczny jest wydawany dla tych przedsiębiorstw, zawiera on nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, w którym wykonano analizy. Zawiera on także odniesienie do nazwy i adresu pierwotnego wytwórcy oraz do wydanego przez niego Certyfikatu Analitycznego, którego kopia jest dołączona.

#### **11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej**

11.50 W celu monitorowania stabilności substancji czynnych wytwórca opracowuje w formie pisemnej program ciągłego badania stabilności. Wyniki badań stabilności są używane do potwierdzenia ustalonych warunków przechowywania lub magazynowania oraz do wyznaczania terminów ważności lub terminów powtórnego badania substancji czynnych.

11.51 Procedury badań stosowane do badania stabilności są zwalidowane i umożliwiają uzyskanie wiarygodnych danych na temat stabilności badanych substancji.

11.52 Próby do badania stabilności są przechowywane w opakowaniach naśladujących opakowania handlowe. Na przykład, jeżeli substancja czynna jest sprzedawana w workach umieszczonych w bębnach tekturowych, próby do badań stabilności mogą zostać zapakowane w worki wykonane z tego samego materiału, włożone w bębny o mniejszej pojemności, wykonane z materiału o podobnym lub takim samym składzie co opakowania handlowe.

11.53 W celu wyznaczenia terminu ważności lub terminu powtórnego badania substancji czynnej w programie badań stabilności uwzględnia się wyniki badań stabilności pierwszych trzech serii produkcyjnych tej substancji, przeznaczonych do celów handlowych. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie badań stabilności mniej niż trzech serii produkcyjnych substancji czynnej, jeżeli na podstawie danych z poprzednich badań stwierdza się, że oczekiwana stabilność tej substancji wynosi przynajmniej 2 lata.

11.54 Przynajmniej jedna seria w roku powinna być objęta programem badań stabilności (chyba że w danym roku ani jedna seria nie została wyprodukowana) i badana co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia stabilności.

11.55 Dla substancji czynnych z krótkim okresem przydatności do użycia badania przeprowadza się częściej. Przykładowo, substancje biotechnologiczne lub biologicznie czynne i inne o terminie przydatności do użycia krótszym niż jeden rok bada się co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że dana substancja czynna jest stabilna, dopuszcza się możliwość pominięcia niektórych analiz (badanie po 9 miesiącach).

11.56 Jeżeli ma to zastosowanie, warunki przechowywania prób przeznaczonych do badań stabilności są zgodne z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji dotyczącymi stabilności.

#### **11.6 Termin ważności i termin ponownego badania**

11.60 Jeżeli produkt pośredni jest przemieszczany poza zasięg kontroli producenta i jeżeli dla danego produktu pośredniego podaje się termin ważności lub termin powtórnego badania, dostępne są odpowiednie dane z badań stabilności (na przykład opublikowane dane, wyniki badań).

11.61 Termin ważności lub termin ponownego badania danej substancji czynnej jest ustalony na podstawie danych uzyskanych z badań stabilności. Powszechną praktyką jest podawanie terminu ponownego badania, nie terminu ważności.

11.62 Termin ważności lub termin powtórnego badania substancji czynnej może być wstępnie ustalony w oparciu o serie wytworzone w skali pilotażowej, jeżeli:

- 1) serie pilotażowe wytworzone zostały zgodnie z metodami i procedurami, które symulują proces wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych;
- 2) jakość substancji czynnej odpowiada jakości substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych.

11.63 Pobiera się próbę reprezentatywną w celu przeprowadzenia ponownego badania.

#### **11.7 Próby archiwalne (rezerwowe)**

11.70 Pakowanie i przechowywanie prób archiwalnych ma na celu umożliwienie przeprowadzenia oceny jakości serii substancji czynnej w przyszłości, a nie przyszłe badania stabilności.

11.71 Odpowiednio oznakowane próby archiwalne danej serii każdej substancji czynnej są przechowywane przez okres 1 roku po upływie terminu ważności danej serii, określonego przez wytwórcę, lub przez okres 3 lat od czasu dystrybucji tej serii, w zależności od tego, który z powyższych terminów jest odleglejszy. Dla substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania analogiczne próby archiwalne są przechowywane przez trzy lata po całkowitym zakończeniu dystrybucji danej serii przez wytwórcę.

11.72 Próba archiwalna przechowywana jest w takim samym opakowaniu, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w opakowaniu analogicznym lub bardziej chroniącym jak opakowanie używane do celów handlowych. Wielkość próby archiwalnej ma być wystarczająca do przeprowadzenia przynajmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei, a jeżeli nie istnieje

monografia farmakopealna danej substancji – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności tej substancji z odpowiednią specyfikacją.

## **12. Walidacja**

### **12.1 Polityka walidacji**

12.10 Wytwórca udokumentuje ogólną politykę, zamierzenia i podejście do walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur kontroli procesu oraz systemów komputerowych. Wyznaczy osoby odpowiedzialne za planowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację przeprowadzonej fazy walidacji.

12.11 Na etapie rozwoju lub na podstawie danych historycznych należy zidentyfikować parametry krytyczne oraz zdefiniować zakresy operacyjne. Obejmują one:

- 1) zdefiniowanie własności krytycznych substancji czynnej;
- 2) określenie parametrów procesu, które mogą wpływać na krytyczne własności jakościowe substancji czynnej;
- 3) określenie zakresu krytycznego parametru procesu, który będzie zastosowany podczas rutynowego procesu produkcji i kontroli.

12.12 Walidacja obejmuje te operacje, które zostały uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

### **12.2 Dokumentacja walidacji**

12.20 Zostanie opracowany pisemny protokół walidacji, określający jak ma być prowadzona walidacja poszczególnego procesu. Protokół jest oceniony i zatwierdzony przez dział jakości i inny, wyznaczony dział.

12.21 Protokół walidacji określa krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji, jak również rodzaj walidacji, jaka ma być przeprowadzona (retrospektywna, prospektywna, równoczesna), oraz liczbę cykli procesowych.

12.22 Raport walidacji, który odnosi się do danego protokołu walidacji, zawiera podsumowanie uzyskanych wyników, komentarze dotyczące zaobserwowanych odchyłeń, sformułowanie odpowiednich wniosków, w tym zmiany zalecane w celu skorygowania niezgodności.

12.23 Zmiana lub odchylenie od protokołu walidacji jest opisana i odpowiednio uzasadniona.

### **12.3 Kwalifikacja**

12.30 Przed rozpoczęciem czynności związanych z walidacją procesu zakończona jest odpowiednia kwalifikacja krytycznych urządzeń oraz systemów pomocniczych. Kwalifikację przeprowadza się przez wykonanie, pojedynczo lub razem, następujących czynności:

- 1) kwalifikacja Projektu (DQ – Design Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że projekt pomieszczeń, urządzeń i instalacji jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań;
- 2) kwalifikacja Instalacyjna (IQ – Installation Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika;
- 3) kwalifikacja Operacyjna (OQ – Operational Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia i instalacje działają poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych;
- 4) kwalifikacja Procesu (działania) (PQ – Performance Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że urządzenia i instalacje pomocnicze, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.

### **12.4 Metodyka walidacji procesu**

12.40 Walidacja Procesu (PV – Process Validation) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces funkcjonujący w zakresie ustalonych wartości parametrów może efektywnie i powtarzalnie produkować produkty pośrednie lub substancje czynne, które spełniają wymagania wcześniej ustalonych specyfikacji i własności jakościowych.

12.41 Istnieją trzy rodzaje walidacji. Zalecana jest walidacja prospektywna, ale są wyjątki, w odniesieniu do których dopuszcza się inne rodzaje walidacji podane poniżej.

12.42 Walidacja prospektywna jest wykonywana dla procesów wytwarzania substancji czynnej, zdefiniowanych w pkt 12.12. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania danej substancji czynnej ma być zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji produktu leczniczego wytworzonego z tej substancji.

12.43 Walidacja równoczesna może być przeprowadzona wtedy, kiedy dane dotyczące powtarzalności walidowanego procesu nie są dostępne, ze względu na to, że wyprodukowano niewystarczającą liczbę serii danej substancji czynnej lub rzadko produkuje się substancję czynną oraz serie substancji czynnej są



produkowane w zwalidowanym procesie, który został zmodyfikowany. Dopuszcza się możliwość zwolnienia i użycia do wytwarzania produktów leczniczych serii substancji czynnych wytworzonych w trakcie walidacji równoczesnej. W takim przypadku podstawą zwolnienia serii do obrotu handlowego jest dokładne monitorowanie procesu produkcyjnego oraz badanie jakości substancji czynnej.

12.44 Wyjątkowo dopuszcza się możliwość przeprowadzenia walidacji retrospektywnej dla dobrze znanego procesu, który został zastosowany bez znaczących zmian jakości substancji czynnej, będących następstwem zmian surowców, urządzeń, instalacji pomocniczych pomieszczeń, czy zmian w samym procesie produkcyjnym. Walidacją retrospektywną może być przeprowadzona, jeżeli:

- 1) zostały zidentyfikowane krytyczne atrybuty jakości substancji czynnej i krytyczne parametry procesu;
- 2) zostały ustalone odpowiednie metody kontroli procesu oraz kryteria akceptacji;
- 3) nie wystąpiły istotne odchylenia od procesu lub od ustalonej jakości produktu, wynikłe z przyczyn innych niż błąd operatora lub awaria urządzeń niezwiązana z odpowiednością urządzeń;
- 4) profil zanieczyszczeń został ustalony dla istniejącej substancji czynnej.

12.45 Serie wybrane do walidacji retrospektywnej mają być reprezentatywne dla serii wyprodukowanych podczas danego okresu, łącznie z wszystkimi seriami, które nie spełniły wymagań specyfikacji, a liczba serii powinna być wystarczająca dla wykazania powtarzalności procesu. Próby archiwalne mogą być poddane badaniom w celu uzyskania danych do retrospektywnej walidacji procesu.

### 12.5 Program walidacji procesu

12.50 Liczba cykli procesu koniecznych do przeprowadzenia walidacji zależy od złożoności procesu lub charakteru planowanych zmian w procesie. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej zostaną użyte trzy kolejne udane serie produkcyjne jako podstawa, lecz w pewnych sytuacjach może zaistnieć konieczność przeprowadzenia większej liczby cykli dla udowodnienia powtarzalności procesu (wówczas, kiedy walidacji podlegają złożone procesy wytwarzania substancji czynnej lub procesy długotrwałe). W przypadku walidacji retrospektywnej, zazwyczaj dane z dziesięciu do trzydziestu kolejnych serii są poddane badaniu w celu oceny powtarzalności procesu, ale dopuszcza się badanie mniejszej liczby serii, jeżeli jest to uzasadnione.

12.51 Krytyczne parametry procesowe są kontrolowane i monitorowane podczas procesu walidacji. Parametry procesu niezwiązane z jakością, takie jak zmienne parametry kontrolowane dla zminimalizowania zużycia energii elektrycznej lub zużycia urządzeń, nie muszą być objęte procesem walidacji.

12.52 Walidacja procesu potwierdzi, że profil zanieczyszczeń substancji czynnej mieści się w wymaganych granicach. Profil zanieczyszczeń ma być porównywalny lub lepszy od danych historycznych lub, tam gdzie ma to zastosowanie, profilu określonego podczas procesu rozwoju lub profilu serii wykorzystywanych w podstawowych badaniach klinicznych lub toksykologicznych.

### 12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych

12.60 Systemy i procesy są poddawane okresowej ocenie w celu sprawdzenia i potwierdzenia, że nadal funkcjonują prawidłowo w sposób, jaki został zwalidowany. Jeżeli nie wprowadzono żadnych znaczących zmian do systemu lub procesu, a przegląd jakości potwierdza, że w wyniku funkcjonowania danego systemu lub procesu niezmiennie powstaje produkt spełniający wymagania odpowiedniej specyfikacji, wtedy zwykle nie ma potrzeby przeprowadzania rewalidacji.

### 12.7 Walidacja czyszczenia

12.70 Procedury czyszczenia są walidowane. Ogólnie, walidacja czyszczenia jest ukierunkowana na sytuacje lub etapy procesu, w których zanieczyszczenie lub przenoszenie materiałów stwarza największe ryzyko dla jakości substancji czynnej. Na przykład, we wczesnej fazie produkcji może nie być konieczne przeprowadzanie walidacji procedur czyszczenia urządzeń, jeżeli pozostałości są usuwane w kolejnych etapach oczyszczania.

12.71 Walidacja procedur czyszczenia odzwierciedla rzeczywisty sposób użytkowania urządzeń. Jeżeli różne substancje czynne lub produkty pośrednie są produkowane za pomocą tych samych urządzeń i urządzenia są czyszczone według tej samej procedury, do walidacji czyszczenia można wybrać reprezentatywny produkt pośredni lub substancję czynną. Wybór ten jest dokonany z uwzględnieniem danych na temat rozpuszczalności substancji i trudności czyszczenia oraz obliczenia limitów pozostałości, które uwzględniają siłę działania, toksyczność i stabilność substancji.

12.72 Protokół walidacji czyszczenia zawiera opis urządzeń, które mają być czyszczone, a także procedury, materiały, najwyższe dopuszczalne poziomy zanieczyszczeń, parametry, które mają być monitorowane i kontrolowane, a także stosowane metody analityczne. W protokole określa się również rodzaje prób, jakie należy pobrać, oraz sposób ich pobierania i oznakowywania.

12.73 W zależności od sytuacji próby pobiera się przez pobieranie wymazów, płukanie lub innymi metodami (bezpośredniej ekstrakcji), w celu wykrycia zarówno nierozpuszczalnych, jak i rozpuszczalnych pozostałości. Stosowane metody pobierania prób powinny umożliwiać ilościowe oznaczenia pozostałości

znajdujących się na powierzchniach urządzeń po czyszczeniu. Pobieranie prób metodą wymazów może być niepraktyczne, jeżeli powierzchnie, z którymi kontaktuje się produkt, są trudno dostępne z powodu budowy urządzenia lub ze względu na ograniczenia wynikające z procesu (wówczas, kiedy próby należy pobrać z wewnętrznych powierzchni przewodów, rur przesyłowych, zbiorników reaktorów z małymi włączami, lub w których operowano silnie toksycznymi materiałami, a także z małych, skomplikowanych urządzeń, takich jak mikronizery i mikrofluidyzatory).

- 12.74 Stosuje się zwalidowane metody analityczne o czułości umożliwiającej wykrycie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności stosowanej metody będzie wystarczająca dla wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń na akceptowalnym ustalonym poziomie. Dla zastosowanej metody należy ustalić osiągnięty poziom odzysku. Limity pozostałości mają uzasadnienie praktyczne, są osiągalne, weryfikowalne i wyznaczane na podstawie najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity mogą być ustalone na podstawie danych o farmakologicznym, toksykologicznym lub fizjologicznym działaniu substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.
- 12.75 Badania wykonywane w czasie czyszczenia i sanityzacji urządzeń obejmują zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia endotoksynami, w przypadku procesów, w których istnieje konieczność zredukowania całkowitej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub innych procesów, w których takie zanieczyszczenia stanowiłyby problem (w przypadku wytwarzania niejałowej substancji czynnej, przeznaczonej do wytwarzania jałowych produktów leczniczych).
- 12.76 Zwalidowane procedury czyszczenia są regularnie kontrolowane w celu zapewnienia, że zachowują wymaganą skuteczność i mogą być stosowane w trakcie rutynowej produkcji. Czystość urządzeń może być monitorowana przy zastosowaniu badań analitycznych i, jeżeli to możliwe, wizualnie. Ocena wizualna umożliwia wykrycie znacznych zanieczyszczeń skoncentrowanych na małych powierzchniach, które mogłyby pozostać niewykryte, jeżeli monitorowanie czystości byłoby ograniczone do pobierania prób lub wykonywania analiz laboratoryjnych.

### **12.8 Walidacja metod analitycznych**

- 12.80 Metody analityczne są zwalidowane. Odstępstwo od powyższego wymagania dopuszczalne jest jedynie wówczas, kiedy stosowane metody są opisane w odpowiedniej farmakopei lub innych uznanych materiałach źródłowych. Niemniej jednak, odpowiedniość stosowanych metod badawczych jest sprawdzona i udokumentowana w rzeczywistych warunkach stosowania.
- 12.81 Metody analityczne są walidowane zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji, dotyczącymi walidacji metod analitycznych. Zakres przeprowadzonej walidacji metody analitycznej odzwierciedla przeznaczenie tej metody i etap procesu produkcji substancji czynnej, w którym jest stosowana.
- 12.82 Przed rozpoczęciem walidacji metod analitycznych należy przeprowadzić kwalifikację aparatury laboratoryjnej.
- 12.83 Przechowywane są kompletne zapisy dotyczące każdej modyfikacji zwalidowanych metod analitycznych. Zapisy te obejmują przyczynę modyfikacji i zawierają dane potwierdzające, że wyniki uzyskane zmienioną metodą są równie dokładne i wiarygodne, jak wyniki otrzymane oryginalną metodą przed wprowadzeniem zmiany.

### **13. Kontrola zmian**

- 13.10 Wytwórca ustanawia formalny system kontroli zmian w celu dokonywania oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 13.11 Wytwórca opracuje pisemne procedury dotyczące identyfikacji, dokumentowania, przeglądu i zatwierdzania zmian surowców, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, systemów wspomagających, urządzeń (w tym sprzętu komputerowego), etapów procesowych, etykietowania i materiałów opakowaniowych oraz oprogramowania.
- 13.12 Propozycje zmian dotyczących zagadnień objętych wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania są zaplanowane, ocenione i zatwierdzone przez odpowiednie działy organizacyjne, a następnie ocenione i zatwierdzone przez dział jakości.
- 13.13 Wytwórca ocenia potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych. Procedura klasyfikacji może pomóc w ustaleniu zakresu badań, walidacji i dokumentacji, niezbędnych dla uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany mogą być klasyfikowane (jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i wielkości zmian, a także od wpływu, jaki te zmiany mogą wywrzeć na proces. Decyzja o wykonaniu dodatkowych badań i walidacji, potwierdzających zasadność wprowadzania zmiany w zwalidowanym procesie, ma wynikać z przesłanek naukowych.

- 13.14 W czasie implementacji zatwierdzonych zmian należy podjąć odpowiednie kroki, aby zapewnić, że dokumenty, które powinny być zmodyfikowane ze względu na wprowadzaną zmianę, rzeczywiście są aktualizowane.
- 13.15 Wytwórca dokona oceny pierwszych serii wyprodukowanych przy zastosowaniu zmienionego procesu lub zbadanych przy zastosowaniu zmienionej metody analitycznej.
- 13.16 Wytwórca oceni potencjalny wpływ krytycznych zmian na ustalony termin ważności i termin ponownego badania. Jeżeli jest to konieczne, próby produktów pośrednich lub substancji czynnych wyprodukowanych w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyspieszonym badaniom stabilności lub dodać je do programu monitoringu stabilności.
- 13.17 Wytwórcy są powiadamiani przez producentów substancji czynnych o wprowadzaniu zmian w procesie produkcji i procedurach kontroli procesu, jeżeli zmiany te mogą wpływać na jakość danej substancji czynnej.

#### **14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów**

##### **14.1 Odrzucanie**

- 14.10 Produkty pośrednie i substancje czynne, które nie spełniają wymagań ustalonych specyfikacji, są jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie. Te produkty pośrednie i substancje czynne mogą zostać przetworzone lub przerobione, jak opisano poniżej. Końcowe przeznaczenie odrzuconych materiałów jest udokumentowane.

##### **14.2 Powtórne przetwarzanie**

- 14.20 Dopuszcza się powtórne wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie tej substancji poprzez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących częścią rutynowego procesu produkcyjnego. Jednakże, jeżeli takie powtórne przetwarzanie jest stosowane w przypadku produkcji większości serii, jest ono uznawane za część rutynowego procesu produkcyjnego.
- 14.21 Kontynuacja etapu procesu po tym, jak wykonane badania kontroli procesu wykazują, że ten etap jest niezakończony, jest uważana za część normalnego procesu. Nie jest to uważane za powtórne przetwarzanie.
- 14.22 Wprowadzanie nieprzereagowanego materiału z powrotem do procesu i powtarzanie reakcji chemicznej jest uważane za powtórne przetwarzanie, chyba że powtórzenie reakcji jest integralną częścią procesu. Takie powtórne przetwarzanie poprzedza dokładna ocena w celu zapewnienia, że nie ma ono niekorzystnego wpływu na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych spowodowanego potencjalnym powstaniem produktów ubocznych lub nadmiernie przereagowanych materiałów.

##### **14.3 Przerabianie**

- 14.30 Przed podjęciem decyzji o przerobieniu serii niespełniającej wymagań odpowiednich specyfikacji lub ustanowionych standardów przeprowadza się postępowanie wyjaśniające w celu określenia przyczyn wystąpienia niezgodności.
- 14.31 Serie, które zostały przerobione, są poddane odpowiedniej ocenie i badaniom, w tym, jeżeli jest to wskazane, także badaniu stabilności, a dokumentacja przerabianego produktu ma wykazywać, że jakość tego produktu jest równoważna jakości produktu wytworzonego podczas oryginalnego procesu. Walidacja równoczesna jest często właściwą walidacją w stosunku do procedur przerabiania. Pozwala to na zdefiniowanie w protokole walidacyjnym procedury przerobienia serii, opisanie sposobu realizacji tej procedury oraz oczekiwanych wyników. Jeżeli ma być przerobiona tylko jedna seria, po zakończeniu przerabiania i opracowaniu raportu seria ta może być zwolniona, o ile stwierdzono jej zgodność z odpowiednimi wymaganiami.
- 14.32 Wytwórca opracuje procedury porównywania profilu zanieczyszczeń przerobionej serii substancji czynnej z profilem zanieczyszczeń serii wytwarzanej w toku rutynowego procesu. Jeżeli rutynowe metody analityczne są nieodpowiednie do oceny jakości przerobionej serii, należy zastosować metody dodatkowe.

##### **14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników**

- 14.40 Dopuszcza się odzyskiwanie (z macierzystych roztworów lub filtratów) substratów, produktów pośrednich lub substancji czynnych, pod warunkiem że istnieją zatwierdzone procedury odzyskiwania, a odzyskany materiał spełnia wymagania specyfikacji odpowiednie do ich zamierzonego użycia.
- 14.41 Rozpuszczalniki mogą być odzyskiwane i ponownie wykorzystywane w tym samym lub w innych procesach przy założeniu, że procedury odzyskiwania podlegają kontroli i monitorowaniu w celu potwierdzenia, przed ponownym wykorzystaniem lub wymieszaniem rozpuszczalników z innymi zwolnionymi materiałami, że jakość tych rozpuszczalników jest zgodna z odpowiednimi wymaganiami.
- 14.42 Nowe i odzyskane rozpuszczalniki lub odczynniki mogą być łączone, jeżeli odpowiednie badania wykażą, że są one odpowiednie do wszystkich procesów produkcyjnych, w których mogą być użyte.

14.43 Zastosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów jest odpowiednio udokumentowane.

#### **14.5 Zwroty**

14.50 Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne są odpowiednio oznakowane i poddane kwarantannie.

14.51 Jeżeli istnieją wątpliwości, w jakich warunkach były przechowywane i transportowane zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne, lub jeżeli stan pojemników budzi zastrzeżenia, zwrócone produkty pośrednie i substancje czynne są powtórnie przetwarzane, przerabiane lub niszczone.

14.52 Wytwórca prowadzi zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Dokumentacja zwrotu obejmuje:

- 1) nazwę i adres zwracającego;
- 2) nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, numer serii i zwróconą ilość;
- 3) powód zwrotu;
- 4) decyzje dotyczące użycia lub zniszczenia zwróconego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

#### **15. Reklamacje i wycofania**

15.10 Reklamacje związane z jakością produktu, zgłoszone ustnie lub pisemnie, są zapisane i poddane postępowaniu wyjaśniającemu, zgodnie z pisemną procedurą.

15.11 Rejestr reklamacji uwzględnia:

- 1) nazwę i adres składającego reklamację;
- 2) nazwisko i numer telefonu osoby składającej reklamację;
- 3) charakter reklamacji (łącznie z nazwą i numerem serii substancji czynnej);
- 4) datę przyjęcia reklamacji;
- 5) opis wstępnie podjętych działań wyjaśniających (w tym terminy i tożsamość osoby podejmującej działania);
- 6) opis wszystkich podjętych kolejnych działań;
- 7) odpowiedź wysłaną przez producenta do składającego reklamację (łącznie z datą wysłania odpowiedzi);
- 8) końcową decyzję dotyczącą serii bądź szarży produktów pośrednich lub substancji czynnej.

15.12 Zapisy dotyczące reklamacji są przechowywane w celu oceny trendów, częstotliwości i wagi reklamacji danego produktu, a także mając na względzie podejmowanie dodatkowych natychmiastowych działań naprawczych, jeżeli jest to konieczne.

15.13 Istnieje pisemna procedura określająca warunki, w których należy rozważyć wycofanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej z obrotu.

15.14 Procedura wycofania serii produktu z obrotu określa, kto powinien uczestniczyć w ocenie informacji o wycofaniu, kto powinien zostać poinformowany o wycofaniu, w jaki sposób inicjuje się proces wycofania i jak należy postępować z wycofanym materiałem.

15.15 W sytuacji poważnej lub potencjalnie zagrażającej życiu pacjentów producent informuje i konsultuje dalsze postępowanie z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym.

#### **16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)**

16.10 Wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) mają spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz na zachowanie odtwarzalności wszystkich prowadzonych działań.

16.11 Wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) są oceniani przez zleceniodawcę w celu uzyskania potwierdzenia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania specyficznych operacji prowadzonych przez wytwórcę kontraktowego.

16.12 Istnieje pisemna, zatwierdzona umowa pomiędzy zleceniodawcą a zleceniobiorcą, szczegółowo określająca odpowiedzialność obu stron w zakresie przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, obejmująca także zagadnienia kontroli jakości.

16.13 Umowa pozwala zleceniodawcy na przeprowadzenie u zleceniobiorcy audytu pomieszczeń i instalacji, oceniającego zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

16.14 Tam gdzie jest dopuszczalne podzlecenie wykonania niektórych operacji, zleceniobiorca nie może, bez zgody zleceniodawcy poprzedzonej oceną i zatwierdzeniem nowych uzgodnień, zlecać podmiotowi trzeciemu pracy zleconej na mocy umowy.

16.15 Dokumentacja produkcyjna i laboratoryjna jest przechowywana w miejscu, w którym prowadzona jest dana działalność, i jest łatwo dostępna.

16.16 Nie dokonuje się zmian w procesie, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach lub innych wymagań określonych umową bez uprzedniego poinformowania o tym zleceniodawcy i uzyskania od niego zgody.

**17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)**

**17.1 Zastosowanie**

17.10 Ten rozdział ma zastosowanie do podmiotu innego niż oryginalny wytwórca, mającego odpowiednie uprawnienia do sprzedaży, przepakowywania, przeetykietowywania, transportowania, dystrybucji i przechowywania substancji czynnych lub produktów pośrednich.

17.11 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, podmioty przepakowujące i przeetykietowujące mają spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku.

**17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich**

17.20 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące przechowują pełną dokumentację umożliwiającą prześledzenie historii dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich. Dokumenty, które są przechowywane i dostępne, obejmują:

- 1) nazwę oryginalnego producenta;
- 2) adres oryginalnego producenta;
- 3) dokumenty zamówień;
- 4) listy przewozowe (dokumenty transportowe);
- 5) dokumenty przyjęcia;
- 6) nazwę lub oznaczenie substancji czynnej lub produktu pośredniego;
- 7) numer serii nadany przez producenta;
- 8) zapisy dotyczące transportu i dystrybucji;
- 9) autentyczne Certyfikaty Analityczne, łącznie z pochodzącymi od pierwotnego wytwórcy;
- 10) termin ponownego badania lub termin ważności.

**17.3 Zarządzanie jakością**

17.30 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące ustanowią, udokumentują i wdrożą skuteczny system zarządzania jakością, zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 2 niniejszego załącznika.

**17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich**

17.40 W celu zapewnienia identyfikowalności i czystości substancji czynnych i produktów pośrednich oraz w celu zapobiegania pomieszaniu materiałów, przepakowywanie, wtórne oznakowywanie etykietami i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich jest realizowane pod kontrolą prowadzoną zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zamieszczonymi w niniejszym załączniku.

17.41 Przepakowywanie jest prowadzone w odpowiednich warunkach środowiskowych w celu uniknięcia zanieczyszczenia z otoczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

**17.5 Stabilność**

17.50 Badania stabilności w celu uzasadnienia przyznanego terminu ważności lub terminu ponownego badania są prowadzone, w przypadku gdy substancja czynna lub produkt pośredni jest przepakowany do innego typu pojemnika niż ten stosowany przez producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.

**17.6 Przepływ informacji**

17.60 Agenci, brokerzy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące przekazują klientowi otrzymane od producenta informacje dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz uregulowań prawnych w tym zakresie, a także informacje od klienta do producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.61 Agent, broker, handlowiec, dystrybutor, przedsiębiorca przepakowujący i przeetykietowujący, który dostarcza daną substancję czynną lub produkt pośredni klientowi, udostępnia nazwę pierwotnego producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz numer serii będącej przedmiotem dostawy.

17.62 Agent udzieli informacji o tożsamości producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego upoważnionym władzom na ich żądanie. Producent może sam udzielić odpowiedzi bezpośrednio odpowiednim władzom lub poprzez autoryzowanych przedstawicieli, w zależności od powiązań prawnych istniejących między autoryzowanymi przedstawicielami a oryginalnym producentem substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym kontekście „autoryzowany” oznacza autoryzowany przez producenta).

17.63 Spełnione są szczegółowe wymagania dotyczące Certyfikatów Analitycznych, zamieszczone w pkt 11.4.

**17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami**

17.70 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące przechowują zapisy dotyczące reklamacji oraz wycofywania produktu z rynku, zgodnie z rozdziałem 15 niniejszego załącznika, dla produktów, które były przedmiotem zainteresowania danego agenta.

17.71 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące wspólnie z pierwotnym producentem substancji czynnej lub produktu pośredniego dokonują przeglądu

reklamacji w celu określenia, czy istnieje konieczność podjęcia dalszych działań, zarówno w stosunku do klientów, którym dostarczono tę substancję czynną lub ten produkt pośredni, jak również w stosunku do odpowiednich władz, albo obu tych podmiotów. Właściwa z zainteresowanych stron (producent lub pośrednik) przeprowadzi i udokumentuje przebieg postępowania wyjaśniającego przyczyny reklamacji lub wycofania produktu z rynku. Postępowanie wyjaśniające przyczyny reklamacji lub wycofania jest przeprowadzane i dokumentowane przez zainteresowaną stronę.

- 17.72 Jeżeli reklamacja odnosi się do pierwotnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego, zapis dotyczący reklamacji, dokonywany przez agentów, brokerów, handlowców, dystrybutorów, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące, zawiera odpowiedzi na reklamację, otrzymane od oryginalnego producenta substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym datę i udzielone wyjaśnienia).

#### **17.8 Postępowanie ze zwrotami**

- 17.80 Postępowanie w przypadku zwrotów jest zgodne z opisem zamieszczonym w pkt 14.52. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące przechowują dokumentację o zwróconych substancjach czynnych i produktach pośrednich.

### **18. Specjalne wymagania dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji**

#### **18.1 Wymagania ogólne**

- 18.10 Rozdział 18 ma na celu określenie specyficznych metod kontroli nad wytwarzaniem substancji czynnych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji, prowadzonej przy użyciu organizmów naturalnie występujących lub rekombinowanych, w aspektach, które w poprzednich rozdziałach nie zostały określone w wystarczająco wyczerpujący sposób. Rozdział ten stanowi uzupełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania omówionych w pozostałych rozdziałach niniejszego załącznika. Wymagania dla fermentacji stosowane w „klasycznych” procesach produkcji małych cząsteczek i wymagania obowiązujące przy prowadzeniu procesów wykorzystujących rekombinowane i nierekombinowane organizmy do produkcji białek lub polipeptydów są takie same, jednak oba rodzaje procesów różnią się zakresem kontroli. Tam gdzie znajduje to zastosowanie praktyczne, w rozdziale tym będą określone te różnice. Ogólnie, zakres kontroli procesów biotechnologicznych stosowanych do produkcji białek i polipeptydów jest większy niż dla procesów klasycznej fermentacji.

- 18.11 Określenie „proces biotechnologiczny” odnosi się do wykorzystania w produkcji substancji czynnej komórek lub organizmów, które powstały lub zostały zmodyfikowane na drodze rekombinacji DNA, hybrydyzacji DNA lub na drodze innych technologii. Substancje czynne produkowane w toku procesów biotechnologicznych zazwyczaj składają się z substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak białka i polipeptydy, dla których specyficzne wymagania są podane w tym rozdziale. Niektóre substancje czynne o małej masie cząsteczkowej, takie jak antybiotyki, aminokwasy, witaminy i węglowodany, mogą być również produkowane za pomocą technologii wykorzystującej rekombinację DNA. Zakres kontroli dla tych rodzajów substancji czynnych jest podobny do stosowanego w klasycznej fermentacji.

- 18.12 Określenie „klasyczna fermentacja” odnosi się do procesów produkcji substancji czynnych, wykorzystujących mikroorganizmy istniejące w naturze lub modyfikowane metodami konwencjonalnymi (napromienianiem lub mutagenizacją chemiczną). Substancje czynne produkowane za pomocą klasycznej fermentacji są to zazwyczaj produkty o małej masie cząsteczkowej, antybiotyki, aminokwasy, witaminy lub węglowodany.

- 18.13 Produkcja substancji czynnych lub produktów pośrednich na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji obejmuje procesy biologiczne, takie jak namnażanie komórek lub ekstrakcja i oczyszczanie materiału pochodzącego z żywych organizmów. Pewne dodatkowe procesy, takie jak modyfikacja fizykochemiczna, mogą być także częścią procesu produkcyjnego. Stosowane surowce (pożywki, składniki roztworów buforowych) mogą umożliwiać wzrost mikroorganizmów będących zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi. W pewnych przypadkach, ze względu na źródło pochodzenia, metodę przygotowania lub zamierzone zastosowanie danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, może istnieć konieczność kontroli zanieczyszczenia drobnoustrojami, wirusami lub endotoksynami w czasie wytwarzania oraz monitorowania stosownych etapów procesu produkcyjnego.

- 18.14 Wytwórca ustanowi odpowiednie kontrole na wszystkich etapach wytwarzania w celu zapewnienia wymaganej jakości produktów pośrednich lub substancji czynnej. Pomimo tego że niniejsze wymagania obejmują zakresem proces od etapu hodowli komórkowej lub fermentacji, należy mieć na uwadze konieczność prowadzenia odpowiedniej kontroli także podczas prowadzenia wcześniejszych etapów produkcji (np. utrzymywania banków komórek). Niniejsze wymagania odnoszą się do hodowli komórkowej lub fermentacji od momentu, gdy fiolka z banku komórek zostaje wyjęta w celu użycia jej do produkcji.

18.15 W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia należy używać odpowiedniego wyposażenia oraz prowadzić kontrolę środowiska. Kryteria akceptacji dotyczące parametrów środowiska i częstotliwości ich monitorowania powinny być wyznaczane z uwzględnieniem etapu produkcji i warunków produkcji (otwartych, zamkniętych albo izolowanych).

18.16 Kontrola procesu obejmuje:

- 1) utrzymywanie roboczego banku komórek (tam gdzie jest to konieczne);
- 2) prawidłowość inokulacji i wzrostu hodowli;
- 3) kontrolę krytycznych parametrów prowadzenia procesu fermentacji lub hodowli komórkowej;
- 4) monitorowanie procesu wzrostu komórek, ich żywotności (dla większości procesów hodowli komórkowej) i produktywności, tam gdzie ma to zastosowanie;
- 5) procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek, przy jednoczesnym zabezpieczeniu produktu pośredniego lub substancji czynnej przed zanieczyszczeniem (szczególnie mikrobiologicznym) i przed pogorszeniem jakości;
- 6) monitorowanie obciążenia biologicznego (ilości i rodzaju - przypadkowych lub nieprzypadkowych - drobnoustrojów obecnych w surowcach, materiałach wyjściowych do produkcji substancji czynnej, w produktach pośrednich lub w substancjach czynnych, przy czym obciążenie mikrobiologiczne nie powinno być uważane za zanieczyszczenie, chyba że został przekroczony określony dopuszczalny jego poziom lub zostały wykryte mikroorganizmy, których obecność jest niedopuszczalna) oraz, tam gdzie jest to konieczne, poziomu endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji;
- 7) sposoby zabezpieczenia przed skażeniem wirusami, zgodnie z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5A (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

18.17 Jeżeli jest to uzasadnione, należy udowodnić skuteczność usuwania składników pożywek, białek komórek żywiciela użytego do produkcji, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem i wszelkich innych zanieczyszczeń.

**18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów**

18.20 Dostęp do banku komórek jest ograniczony wyłącznie do upoważnionych pracowników.

18.21 Banki komórek są przechowywane w warunkach zapewniających zachowanie żywotności komórek i zapobiegających zanieczyszczeniom.

18.22 Przechowuje się zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórek oraz warunków ich przechowywania.

18.23 Tam gdzie ma to zastosowanie, banki komórek są okresowo monitorowane w celu określenia ich przydatności do użycia.

18.24 Wyczerpujące omówienie zagadnień związanych z bankiem komórkowym znajduje się w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5D (Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological or Biological Products).

**18.3 Hodowla komórkowa lub fermentacja**

18.30 W przypadku konieczności uzupełnienia substratów komórkowych, pożywek, roztworów buforowych lub gazów w warunkach aseptycznych, należy, o ile to możliwe, używać systemów zamkniętych lub izolowanych. Jeżeli inokulacja pierwszego lub kolejnych zbiorników albo operacje uzupełniania pożywek lub roztworów buforowych są prowadzone w otwartych zbiornikach, istnieje system kontroli i odpowiednie procedury, mające na celu minimalizację ryzyka zanieczyszczenia.

18.31 Jeżeli jakość substancji czynnej może być zagrożona zanieczyszczeniem mikrobiologicznym, operacje przebiegające w otwartych naczyniach są wykonywane w boksie biologicznie bezpiecznym lub w środowisku podobnie kontrolowanym.

18.32 Personel jest odpowiednio ubrany i w czasie pracy z hodowlami zachowuje odpowiednie środki ostrożności.

18.33 Krytyczne parametry operacyjne (na przykład temperatura, pH, parametry mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) są monitorowane w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Wzrost komórek, ich żywotność (dla większości procesów hodowli komórkowej) i, tam gdzie ma to zastosowanie, także ich produktywność, są również monitorowane. Parametry krytyczne będą różne dla różnych procesów, a w przypadku klasycznej fermentacji niektóre parametry (żywotność komórek) mogą nie być monitorowane.

18.34 Urządzenia do prowadzenia hodowli komórkowej są czyszczone i sterylizowane po użyciu. Jeżeli jest to potrzebne, urządzenia do fermentacji są czyszczone i poddawane sanityzacji lub sterylizacji.

18.35 Pożywki są sterylizowane przed użyciem, jeżeli jest to konieczne ze względu na zachowanie jakości substancji czynnej.

18.36 Istnieją odpowiednie procedury mające na celu wykrywanie zanieczyszczeń i określanie działań naprawczych podejmowanych w przypadku wystąpienia zanieczyszczenia. Procedury te zawierają wymagania dotyczące oceny wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz opis czyszczenia urządzeń przed produkcją następných serii. Organizmy obce wykryte podczas procesów fermentacji będą zidentyfikowane i, jeżeli to konieczne, ocenia się wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki takiej oceny są uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z wytworzonym materiałem.

18.37 Prowadzone są zapisy dotyczące stwierdzonych przypadków zanieczyszczenia.

18.38 Dla sprzętu używanego w produkcji kampanijnej są opracowane i zwalidowane procedury czyszczenia zapewniające zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

#### **18.4 Zbiór, izolowanie i oczyszczanie**

18.40 Etapy zbioru, mające na celu zarówno usunięcie komórek lub ich elementów składowych, jak i zebranie elementów składowych komórek, powstałych po rozpadzie komórek, w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia są prowadzone w wyznaczonych miejscach i w określonych urządzeniach.

18.41 Procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie lub inaktywacja organizmów stosowanych podczas produkcji oraz eliminacja pozostałości komórkowych i składników pożywek (przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka rozkładu, zanieczyszczenia i utraty jakości), zapewniają otrzymanie produktu pośredniego lub substancji czynnej o odpowiedniej jakości.

18.42 Sprzęt po użyciu jest odpowiednio wyczyszczony i, jeżeli ma to zastosowanie, sanityzowany. Dopuszcza się wielokrotne prowadzenie produkcji serii z pominięciem etapu czyszczenia, jeżeli nie powoduje to obniżenia jakości danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

18.43 Jeżeli używa się otwartych systemów, oczyszczanie jest prowadzone w warunkach środowiska odpowiednich dla zachowania jakości produktu.

18.44 Jeżeli sprzęt jest używany do różnych produktów, może okazać się właściwe przeprowadzenie dodatkowych czynności kontrolnych, takich jak użycie dedykowanych żywic chromatograficznych lub dodatkowych badań.

#### **18.5 Etapy usuwania i inaktywacji wirusów**

18.50 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5A (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

18.51 W przypadku niektórych procesów, etapy usuwania i inaktywacji wirusów są etapami krytycznymi i są przeprowadzane w zakresie zwalidowanych parametrów.

18.52 Wytwórca podejmie odpowiednie środki ostrożności w celu zabezpieczenia materiału, który został poddany operacji usuwania lub inaktywacji wirusów, przed potencjalnym wirusowym zanieczyszczeniem pochodzącym z materiału znajdującego się we wcześniejszej fazie procesu (poprzedzającej usuwanie lub inaktywację wirusów). W celu zminimalizowania zagrożenia powtórnego zanieczyszczenia wirusami, procesy w otwartych urządzeniach są prowadzone w wyznaczonych miejscach, oddzielonych od miejsc, w których prowadzone są inne czynności produkcyjne, i obsługiwanych przez oddzielne instalacje wentylacyjne.

18.53 Ten sam sprzęt zwykle nie jest używany w różnych etapach oczyszczania. Jednakże, jeżeli ma być używany ten sam sprzęt, przed ponownym użyciem poddaje się go odpowiedniemu czyszczeniu i sanityzacji. Podejmuje się odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia wirusów z poprzedzających etapów (poprzez sprzęt lub środowisko).

### **19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych**

#### **19.1 Wymagania ogólne**

19.10 Nie wszystkie czynności kontrolne opisane w poprzednich rozdziałach niniejszego załącznika są odpowiednie w przypadku produkcji nowej substancji czynnej do celów badawczych. Rozdział 19 zawiera szczegółowe wymagania, których zastosowanie ogranicza się do produkcji nowej substancji czynnej.

19.11 Czynności kontrolne wykonywane w czasie produkcji substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinny uwzględniać etap rozwoju produktu leczniczego, którego składnikiem jest dana substancja czynna. Procedury prowadzenia procesu oraz procedury badań są na tyle elastyczne, żeby umożliwiały wprowadzanie stosownych zmian wraz z rozwojem wiedzy o procesie oraz z postępem prac nad produktem leczniczym od badań przedklinicznych i do etapów badań klinicznych. Kiedy prace nad rozwojem produktu leczniczego osiągną etap, w którym substancja czynna służy do wyprodukowania produktu leczniczego przeznaczonego do badań klinicznych, wytwórcy zapewnią, że substancja czynna jest wytwarzana w odpowiednich pomieszczeniach, przy użyciu odpowiednich procedur produkcji i kontroli w celu zapewnienia jakości danej substancji czynnej.

#### **19.2 Jakość**



- 19.20 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych ma przebiegać zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Istnieje odpowiednia procedura zwalniania danej serii.
- 19.21 Tworzy się niezależny od produkcji dział jakości, do uprawnień którego powinno należeć podejmowanie decyzji o zwalnianiu bądź odrzucaniu serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych.
- 19.22 Niektóre związane z badaniami funkcje, powszechnie pełnione przez dział jakości, mogą być realizowane przez inne jednostki organizacyjne.
- 19.23 Istnieje system kontroli jakości surowców, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i substancji czynnych.
- 19.24 Problemy występujące w trakcie procesu oraz problemy związane z jakością są oceniane.
- 19.25 Oznakowanie substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych jest odpowiednio kontrolowane i ma identyfikować materiał jako przeznaczony do celów badawczych.

### **19.3 Sprzęt i obiekty**

- 19.30 We wszystkich fazach badań klinicznych, w tym podczas procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do użycia w badaniach klinicznych, realizowanego w obiektach o małej skali lub skali laboratoryjnej, istnieją procedury, których celem jest zapewnienie, że sprzęt jest kalibrowany, czysty i odpowiedni do stosowania zgodnie z przeznaczeniem.
- 19.31 Procedury dotyczące używania obiektów zapewniają, że sposób postępowania z materiałami minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

### **19.4 Kontrola surowców**

- 19.40 Surowce stosowane w produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są poddawane ocenie jakościowej przez przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych. Surowce dostarczane z wynikami analiz, wykonanych przez dostawcę, należy poddać badaniu tożsamości. Jeżeli materiał jest niebezpieczny, można uznać wyniki analiz dostarczone przez dostawcę za wystarczające dane do oceny jakościowej surowca.
- 19.41 W niektórych przypadkach, odpowiedniość surowców może być określana przed użyciem przede wszystkim na podstawie potwierdzenia w reakcji w małej skali (próba technologiczna), a w dalszej kolejności na podstawie wyników badań analitycznych.

### **19.5 Produkcja**

- 19.50 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych jest udokumentowana w dziennikach laboratoryjnych, raportach serii i w innych odpowiednich dokumentach. Te dokumenty powinny zawierać informacje na temat użycia materiałów produkcyjnych, sprzętu, przebiegu procesu i obserwacji naukowych.
- 19.51 Oczekiwana wydajność procesu może być bardziej zmienna i mniej zdefiniowana niż oczekiwana wydajność wyznaczana dla procesów przemysłowych. Nie wymaga się prowadzenia badań nad zmiennością wydajności procesu.

### **19.6 Walidacja**

- 19.60 Walidacja procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych zwykle nie jest wymagana w przypadku produkcji pojedynczej serii substancji czynnej lub gdy zmiany procesu w trakcie badań rozwojowych nad substancją czynną powodują trudności w powieleniu próby. Łączenie kontroli, kalibracji i, tam gdzie to możliwe, kwalifikacji sprzętu zapewnia jakość substancji czynnej podczas tej fazy rozwoju.
- 19.61 Walidacja procesu przeprowadzona jest zgodnie z rozdziałem 12, wówczas gdy serie są produkowane do użytku komercyjnego, nawet, jeżeli takie serie są produkowane jako pilotowe lub na małą skalę.

### **19.7 Zmiany**

- 19.70 Podczas etapu badań rozwojowych należy spodziewać się zmian wynikających z rozwoju wiedzy i zwiększania skali produkcji. Zmiana dotycząca procesu produkcji specyfikacji lub metod analitycznych będzie właściwie udokumentowana.

### **19.8 Kontrole laboratoryjne**

- 19.80 Metody analityczne stosowane do oceny jakości substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych nie muszą być na tym etapie poddane walidacji, powinny jednak być oparte na przesłankach naukowych.
- 19.81 Istnieje system przechowywania prób rezerwowych wszystkich serii. System ten zapewnia, że przechowywana jest odpowiednio duża próba z danej serii, przez odpowiednio długi czas po jej zwolnieniu, albo po zakończeniu lub przerwaniu podawania.
- 19.82 Dla substancji czynnych, przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych, należy przyjąć pojęcia terminu ważności i terminu powtórnego badania, zdefiniowane w pkt 11.6. Rozdział ten nie dotyczy nowo opracowanych substancji czynnych, znajdujących się we wczesnej fazie badań klinicznych.

### **19.9 Dokumentacja**

19.90 Istnieje system zapewniający, że informacje uzyskane w trakcie badań rozwojowych i produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są udokumentowane i dostępne.

19.91 Badania rozwojowe i wdrażanie metod analitycznych, wykorzystywanych do oceny jakości przeprowadzanej w celu zwolnienia serii substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, są odpowiednio udokumentowane.

19.92 Należy opracować i wdrożyć system przechowywania zapisów i dokumentacji produkcji i kontroli. System ten zapewni, że dokumenty są przechowywane przez odpowiednio długi czas po zatwierdzeniu albo zakończeniu lub przerwaniu stosowania danej serii substancji czynnej.

## **SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARANIA DOTYCZĄCE DOKUMENTACJI ZWIĄZANEJ Z WYTWARZANIEM**

### **DOKUMENTY ZWIĄZANE**

#### **DOKUMENTACJA GŁÓWNA MIEJSCA PROWADZENIA DZIAŁALNOŚCI**

##### **1. WPROWADZENIE**

- 1.1 Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności, zwana dalej „DGM”, jest sporządzana przez posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import i zawiera informacje na temat polityki zarządzania jakością oraz działalności przedsiębiorcy, produkcji lub kontroli jakości, operacji wytwarzania prowadzonych w wymienionym miejscu oraz innych ściśle związanych z tym operacji w przylegających i pobliskich budynkach. Jeżeli tylko część operacji wytwórczych jest przeprowadzana w danym miejscu, DGM ma opisywać tylko te operacje, np. analizy, pakowanie itp.
- 1.2 DGM dostarcza jasnych informacji na temat działalności posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import związanych z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, które mogą być przydatne w ogólnym nadzorze nad przedsiębiorstwem, a także w efektywnym planowaniu i prowadzeniu inspekcji w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. DGM przekazuje się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego.
- 1.3 DGM ma zawierać wystarczające informacje, ale, jeżeli to możliwe, nie przekracza 25–30 stron, nie licząc załączników. Zamiast opisu preferowane są plany, rysunki czy schematy. DGM wraz z załącznikami jest sporządzana w formacie A4.
- 1.4 DGM jest elementem dokumentacji Systemu Zapewnienia Jakości i jest bieżąco aktualizowana. Ma swój numer edycji, datę wdrożenia i datę przeglądu. Jest poddawana regularnym przeglądom w celu sprawdzenia, czy jest aktualna i przedstawia aktualną działalność. Dany załącznik do DGM może mieć indywidualną datę wdrożenia, co pozwoli na niezależne ich aktualizowanie.

##### **2. CEL**

Celem niniejszego załącznika jest określenie wymagań dla DGM, która jest niezbędna dla Głównego Inspektora Farmaceutycznego w planowaniu i przeprowadzaniu inspekcji.

##### **3. ZAKRES**

Niniejszy załącznik dotyczy operacji wytwórczych, takich jak produkcja, pakowanie i etykietowanie, badanie, powtórne etykietowanie, przepakowywanie produktów leczniczych. Niniejszy załącznik może być wykorzystany w przygotowaniu DGM lub odpowiedniego dokumentu u wytwórców substancji czynnych.

##### **4. ZAWARTOŚĆ DGM**

###### **4.1. INFORMACJE OGÓLNE**

###### **4.1.1 Informacje kontaktowe**

- 1) nazwa i dokładny adres posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import;
- 2) nazwa i dokładny adres miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej, budynków oraz innych pomieszczeń, gdzie ma miejsce produkcja w miejscach wytwarzania lub w miejscach prowadzenia działalności importowej;
- 3) dane kontaktowe posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import, w tym numer telefonu dostępnego przez 24 godziny na dobę w przypadku reklamacji i wycofań;
- 4) numer identyfikacyjny, w szczególności GPS, D–U–N–S (Data Universal Numbering System), miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej.

###### **4.1.2 Działalność objęta zezwoleniem**

- 1) kopia aktualnego zezwolenia na wytwarzanie lub import wydana przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego (jako załącznik 1 do DGM) lub, kiedy ma to zastosowanie, odsyłacz do bazy EudraGMDP; w przypadku wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie lub import informacja ta jest podana;
- 2) krótki opis działalności wytwórczej lub importowej oraz inne rodzaje działalności objęte zezwoleniami wydawanymi przez właściwe organy kompetentne, z podaniem zatwierdzonych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych, zakresów wytwarzania lub importu; gdy nie jest to wymagane zakresem zezwolenia na wytwarzanie lub import;

- 3) rodzaje produktów leczniczych aktualnie wytwarzanych lub importowanych w danym miejscu (jako załącznik 2 do DGM), gdy nie podano w załączniku 1 do DGM lub gdy nie jest umieszczone w bazie EudraGMDP;
- 4) lista produktów leczniczych aktualnie wytwarzanych lub importowanych w danym miejscu wraz z numerami pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (jako załącznik 2a do DGM);
- 5) lista inspekcji w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzonych w danym miejscu wytwarzania w okresie ostatnich 5 lat; w tym daty inspekcji, nazwa oraz kraj organu kompetentnego przeprowadzającego inspekcje; kopia aktualnego certyfikatu Dobrej Praktyki Wytwarzania (jako załącznik 3 do DGM) lub odniesienie do bazy EudraGMDP (jeżeli możliwe).

#### **4.1.3 Inne rodzaje działalności**

Opis innych rodzajów działalności poza farmaceutyczną wykonywanych w miejscu wytwarzania lub w miejscu prowadzenia działalności importowej, jeżeli takie występują.

### **4.2. SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ**

#### **4.2.1 System zarządzania jakością**

- 1) krótki opis systemu zarządzania jakością oraz odniesienie do stosowanych standardów;
- 2) zakres odpowiedzialności personelu, w tym kierownictwa wyższego szczebla, związany z systemem zarządzania jakością;
- 3) informacja na temat działalności, dla których uzyskano akredytacje i certyfikaty, z datami ich otrzymania i danymi instytucji wydającej.

#### **4.2.2 Procedura zwalniania produktów leczniczych do obrotu**

- 1) szczegółowy opis kwalifikacji (wykształcenie i doświadczenie) Osoby Wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii i procedurę zwalniania serii;
- 2) główne założenia procedury certyfikacji i zwalniania serii do obrotu;
- 3) rola Osoby Wykwalifikowanej podczas kwarantanny i zwalniania produktów gotowych oraz w ocenie zgodności z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu;
- 4) umowy między Osobami Wykwalifikowanymi w przypadku, gdy w procesie certyfikacji lub zwalniania danej serii bierze udział więcej niż jedna Osoba Wykwalifikowana;
- 5) oświadczenie na temat stosowania kontroli procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technology) lub zwalniania w czasie rzeczywistym (RTR – Real Time Release) albo zwalniania parametrycznego (PR – Parametric Release).

#### **4.2.3 Nadzór nad dostawcami i zleciobiorcami**

- 1) krótkie streszczenie na temat łańcucha dostaw oraz programu audytów zewnętrznych;
- 2) krótki opis systemu zatwierdzania dostawców, wytwórców substancji czynnych i dostawców innych krytycznych materiałów;
- 3) środki używane w celu zapewnienia, że wytworzone lub importowane produkty lecznicze są zgodne z wymaganiami dotyczącymi pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (TSE – Transmissible spongiform encephalopathies), określonymi w odrębnych przepisach;
- 4) środki stosowane w przypadku podejrzenia lub zidentyfikowania sfałszowanych: produktów, produktów luzem (np. niezapakowane tabletki), substancji czynnych, substancji pomocniczych;
- 5) krótki opis korzystania z usług w zakresie badań, analiz lub innych usług technicznych związanych z wytwarzaniem lub importem i badaniami;
- 6) lista posiadaczy zezwolenia na wytwarzanie lub import, którym zlecono operacje wytwórcze lub importowe w tym laboratoriów, zawierająca adresy i dane kontaktowe oraz schemat blokowy łańcucha dostaw w zakresie operacji zleconych w tym badań w Kontroli Jakości, np. sterylizacja materiałów opakowaniowych w procesie aseptycznym, badanie materiałów wyjściowych (jako załącznik 4 do DGM);
- 7) krótki opis dotyczący zakresu odpowiedzialności zleciobiorcy względem posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import, z uwzględnieniem danych zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (jeżeli nie opisano w pkt 4.2.2).

#### **4.2.4 Zarządzanie Ryzykiem Jakości (QRM – Quality Risk Management )**

- 1) krótki opis metod QRM stosowanych przez posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import ;
- 2) zakres i cel QRM, w tym krótki opis działań prowadzonych na poziomie korporacji oraz w danym miejscu. Opisuje się zastosowanie systemu QRM, w celu oszacowania ciągłości dostaw.

#### **4.2.5 Przegląd Jakości Produktu**

Krótki opis przyjętych wymagań wykonywania Przeglądu Jakości Produktu.

### **4.3. PERSONEL**

- 1) schemat organizacyjny obrazujący układ stanowisk, tytułów w działach zarządzania jakością, produkcji i kontroli jakości (jako załącznik 5 do DGM), uwzględniający kierownictwo wyższego szczebla oraz Osoby Wykwalifikowane;

- 2) liczba osób zatrudnionych odpowiednio w działach zarządzania jakością, produkcji, kontroli jakości, magazynowania i dystrybucji.

#### **4.4. POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA**

##### **4.4.1 Pomieszczenia**

- 1) krótki opis miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej, określający wielkość i listę budynków. Jeżeli są wytwarzane lub importowane produkty lecznicze przeznaczone na różne rynki, np. lokalny, Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych Ameryki, i odbywa się to w różnych budynkach, są one wymienione z przypisaniem do określonego rynku (jeżeli nie określono w pkt 1.1);
- 2) plan (schemat) lub opis obszarów wytwarzania lub importu ze wskazaniem skali (rysunki architektoniczne lub techniczne nie są wymagane);
- 3) plany i schematy blokowe obszarów produkcyjnych (jako załącznik 6 do DGM) obrazujące klasyfikację pomieszczeń i różnice ciśnień pomiędzy sąsiadującymi obszarami oraz wskazujące rodzaj prowadzonej działalności produkcyjnej (np. mieszania, napełniania, pakowania itd.) w poszczególnych pomieszczeniach;
- 4) plany magazynów i obszarów przechowywania, z uwzględnieniem specjalnych obszarów do magazynowania i transportowania (przenoszenia) materiałów o wysokiej toksyczności, niebezpiecznych i uczulających, jeżeli dotyczy;
- 5) krótki opis szczególnych warunków przechowywania, jeżeli nie uwzględniono na planie, jeżeli ma zastosowanie.

##### **4.4.1.1 Krótki opis systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji**

Wymagania dotyczące definiowania dostarczanego powietrza, temperatury, wilgotności, różnicy ciśnień i wymian powietrza, recyrkulacji powietrza.

##### **4.4.1.2 Krótki opis systemów wody**

- 1) wymagania jakościowe dla wytwarzanej wody;
- 2) schematy systemów (jako załącznik 7 do DGM).

##### **4.4.1.3 Krótki opis innych istotnych mediów, takich jak para, sprężone powietrze, azot itd.**

##### **4.4.2 Urządzenia**

##### **4.4.2.1 Wykaz głównych urządzeń produkcyjnych oraz wyposażenia laboratoriów kontroli jakości z zaznaczeniem elementów krytycznych (jako załącznik 8 do DGM).**

##### **4.4.2.2 Czyszczenie i sanityzacja**

Krótki opis metod czyszczenia i sanityzacji powierzchni mających kontakt z produktem (np. czyszczenie ręczne, za pomocą automatycznego systemu czyszczenia na miejscu CIP – Clean-In-Place, itd.).

##### **4.4.2.3 Systemy komputerowe krytyczne dla procesu wytwarzania lub importu z punktu widzenia Dobrej Praktyki Wytwarzania.**

Opis krytycznych systemów komputerowych z punktu widzenia Dobrej Praktyki Wytwarzania (wyłączając wyposażenie sterowane za pomocą Programowalnych Sterowników Logicznych PLC – Programmable Logic Controller).

#### **5. DOKUMENTACJA**

- 1) opis systemu dokumentacji (np. elektroniczna, papierowa);
- 2) w przypadku gdy dokumenty i zapisy są przechowywane lub archiwizowane poza miejscem wytwarzania lub poza miejscem prowadzenia działalności importowej (z włączeniem danych związanych z monitorowaniem działań niepożądanych, jeżeli dotyczy): wykaz rodzajów dokumentacji, zapisów, nazwa i adres miejsca przechowywania oraz określenie czasu potrzebnego na pobranie dokumentów z danego miejsca archiwizacji.

#### **6. PRODUKCJA**

##### **6.1. Rodzaje produktów**

- 1) rodzaje wytwarzanych lub importowanych produktów leczniczych:
  - a) lista wytwarzanych lub importowanych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych dla ludzi i zwierząt,
  - b) lista postaci farmaceutycznych badanych produktów leczniczych wytwarzanych lub importowanych do badań klinicznych; w przypadku gdy proces wytwarzania tych produktów różni się od procesu wytwarzania produktów komercyjnych, podać informację dotyczącą obszarów produkcyjnych i personelu;
- 2) substancje toksyczne lub niebezpieczne (np. o wysokiej aktywności farmakologicznej lub właściwościach uczulających);
- 3) rodzaje produktów leczniczych wytwarzanych lub importowanych w obszarach dedykowanych lub metodą kampanijną, jeżeli dotyczy;

- 4) aplikacje związane z kontrolą procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technology), jeżeli dotyczy: ogólny opis stosowanej technologii oraz związane z procesem systemy komputerowe.

#### **6.2 Walidacja procesowa**

- 1) krótki opis ogólnej polityki walidacji procesu;
- 2) polityka przerabiania lub powtórnego przetwarzania.

#### **6.3 Zarządzanie materiałami i magazynowaniem**

- 1) metody postępowania z materiałami wyjściowymi, materiałami opakowaniowymi, produktami luzem i produktami końcowymi, w tym pobieranie prób, kwarantanna, zwalnianie i magazynowanie;
- 2) metody postępowania z materiałami i produktami odrzuconymi.

### **7. KONTROLA JAKOŚCI**

Opis działań Kontroli Jakości w zakresie prowadzenia badań fizycznych, chemicznych, mikrobiologicznych i biologicznych.

### **8. DYSTRYBUCJA, REKLAMACJE, WADY I WYCOFANIE PRODUKTU LECZNICZEGO**

#### **8.1 Dystrybucja (w części, za którą odpowiedzialność ponosi posiadacz zezwolenia na wytwarzanie lub import)**

- 1) rodzaje przedsiębiorstw (np. hurtownie farmaceutyczne, hurtownie farmaceutyczne produktów leczniczych weterynaryjnych, wytwórcy, importerzy, którym są dostarczane produkty lecznicze, i ich lokalizacje (obszar Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej itd.);
- 2) opis systemu stosowanego w celu sprawdzenia, że odbiorca jest uprawniony do otrzymywania produktów leczniczych od wytwórcy lub importera;
- 3) krótki opis systemu mającego na celu zapewnienie odpowiednich warunków w czasie transportu, np. monitoring, kontrola temperatury;
- 4) wprowadzone wymagania dystrybucji produktów leczniczych i metody pozwalające na prześledzenie całej drogi tego produktu;
- 5) środki podjęte w celu zapobiegania dostawianiu się produktów leczniczych do nielegalnego łańcucha dostaw.

#### **8.2 Reklamacje, wady i wycofanie produktu leczniczego**

Krótki opis systemu postępowania z reklamacjami, wadami i wycofaniem produktu leczniczego.

### **9. INSPEKCJE WEWNĘTRZNE**

Krótki opis systemu inspekcji wewnętrznych z naciskiem na kryteria wyboru obszarów do inspekcji, rozwiązań organizacyjnych i działań następczych.

## DODATKOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

### ANEKS 1

#### WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w Aneksie 1 określenia oznaczają:

- 1) jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 2) limit alarmowy – ustalone kryteria służące wczesnemu ostrzeganiu o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków, które mogą nie być wystarczającą podstawą do zdecydowanych działań naprawczych, ale wymagają badań następczych;
- 3) limit działania – ustalone kryteria, których przekroczenie wymaga podjęcia niezwłocznych działań następczych i naprawczych;
- 4) napełnianie pożywką – metoda oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla mikroorganizmów;
- 5) pomieszczenie czyste (obszar czysty) – obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 6) śluza – zamknięta przestrzeń z dwójgim lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującą się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami; śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów;
- 7) zakażenie – zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się.

#### Reguła

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pyrogenami. Wiele zależy od umiejętności, wyszkolenia i podejścia pracowników zaangażowanych w wytwarzanie produktów sterylnych. Zapewnienie jakości jest szczególnie ważne dla tego procesu wytwarzania i ma ono przebiegać zgodnie z ustalonymi zwalidowanymi procedurami zapewniającymi nadzorowanie procesów technologicznych. Potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości produktu leczniczego nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub kontroli produktu gotowego.

(Uwaga: Przepisy Aneksu 1 nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi powietrza i powierzchni – w tym zakresie stosuje się inne dokumenty, takie jak normy EN lub ISO).

#### Wymagania ogólne

1. Wytwarzanie produktów sterylnych odbywa się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy. Pomieszczenia czyste są utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze jest dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.
2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników przebiegają w oddzielnych pomieszczeniach obszaru czystego. Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu procesu produkcyjnego, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na niektórych lub wszystkich jego etapach.
3. Pomieszczenia czyste, w których są wytwarzane produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Na danym etapie wytwarzania jest wymagany odpowiedni poziom czystości środowiska w celu zminimalizowania ryzyka związanego z zanieczyszczeniem produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub drobnoustrojami. W celu spełnienia przez pomieszczenia wymagań dotyczących czystości powietrza projektuje się je przez określenie poziomów czystości powietrza „w działaniu” i „w spoczynku”. Jako stan „w spoczynku” rozumie się sytuację, gdy są zainstalowane wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego

personelu obsługującego urządzenia produkcyjne. Jako stan „w działaniu” rozumie się sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników.

Stany „w działaniu” i „w spoczynku” są określone w odniesieniu do danego czystego pomieszczenia lub w odniesieniu do kilku czystych pomieszczeń łącznie.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza

Klasa A: obowiązuje w wydzielonej strefie, w której są wykonywane czynności największego ryzyka, np: w strefie napełniania, w strefie zamykania korkami, w strefie, gdzie są wykonywane aseptyczne połączenia, oraz miejscach, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle takie warunki pracy zapewnia się przez laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza zapewniają w otwartych pomieszczeniach czystych jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie od 0,36 do 0,54 m/s (wartość zalecana). Utrzymanie tych parametrów jest zwalidowane i możliwe do udowodnienia w danym czasie. Jednokierunkowy przepływ powietrza i jego mniejsze prędkości mogą być stosowane w zamkniętych izolatorach i skrzynkach z rękawicami.

Klasa B: Przy produkcji aseptycznej i napełnianiu obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A.

Klasa C i D: obowiązuje w pomieszczeniach czystych, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

#### Klasyfikacja pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym

4. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym są klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1. Wyraźnie rozróżnia się klasyfikację od procesu monitorowania środowiska, w którym jest prowadzony proces. Maksymalną dopuszczalną liczbę cząstek dla danej klasy czystości podano w poniższej tabeli.

	Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m <sup>3</sup> o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli			
	W spoczynku		W działaniu	
Klasa	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	nieokreślona	Nieokreślona

5. W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w punkcie pomiarowym wynosi 1m<sup>3</sup>. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B („w spoczynku”) obowiązuje limit normy ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C („w spoczynku” oraz „w działaniu”) obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 i 8 według normy ISO. Dla klasy D („w spoczynku”) liczba cząstek odpowiada wymaganiom normy ISO klasy 8. Wymagania PN-EN ISO 14644-1 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek, jak i wielkości próby w oparciu o limity cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.
6. Podczas klasyfikacji są używane przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami pomiędzy elementem próbkującym i analizującymi, ze względu na relatywnie większy współczynnik osadzania cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  w zdalnych systemach próbkowania z długimi połączeniami. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza są używane izokinetyczne głowice próbkujące.
7. Klasyfikacja „w działaniu” może być przeprowadzona podczas normalnych operacji produkcyjnych, operacji symulowanych lub podczas testów napełniania pożywką przy symulacji „najgorszego przypadku”. Wymagania PN-EN ISO 14644-2 określają wytyczne dotyczące badań, mających na celu wykazanie ciągłej zgodności z wymaganiami założonej klasy czystości.

#### Monitoring pomieszczeń czystych oraz urządzeń z obszarem czystym

8. Czystość pomieszczeń i urządzeń z lokalnym obszarem czystym jest regularnie monitorowana w stanie działania, a punkty monitorowania są wyznaczone w oparciu o analizę ryzyka oraz rezultaty otrzymane podczas ich klasyfikacji.
9. Monitorowanie cząstek w klasie A jest prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia, z wyjątkiem sytuacji gdy ocenia się, że zanieczyszczenia pochodzące z procesu uszkodziłyby licznik cząstek lub że stanowią zagrożenie związane z np. żywymi organizmami lub radiologiczne. W takich przypadkach monitorowanie w trakcie rutynowego



montażu wyposażenia ma miejsce przed ekspozycją na szkodliwe czynniki. Prowadzony jest również monitoring podczas operacji symulacyjnych. W klasie A monitoring jest prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby mogły być uchwycone wszystkie interwencje, krótkotrwałe zdarzenia i pogorszenie pracy systemu oraz sygnalizowane alarmem przekroczenia limitów alarmowych. Dopuszczalna jest sytuacja, że nie zawsze w trakcie napełniania jest możliwe wykazanie niskich stężeń cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  w miejscu napełniania z powodu tworzenia się cząstek lub kropli z samego produktu.

10. Podobny system monitorowania obowiązuje w klasie B, chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Skuteczność rozdziału sąsiadujących klas A i B decyduje o systemie monitorowania. W klasie B monitoring jest prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby zmiany w poziomie zanieczyszczeń i dane „zużycie eksploatacyjne” systemu mogły być uchwycone, a przekroczenie limitów alarmowych było sygnalizowane alarmem.
11. Systemy monitoringu unoszących się w powietrzu cząstek mogą składać się z niezależnych liczników cząstek, sieci sekwencyjnie przełączanych punktów poboru próbek połączonych z kolektorem do jednego licznika cząstek lub kombinacją tych dwóch rozwiązań. Wybrany system ma być odpowiedni do wymiarów badanych cząstek. Jeżeli system monitorowania składa się z rozdzielnych i połączonych ze sobą głowicy próbkującej i właściwego licznika, długość połączeń oraz promień krzywizny tych połączeń ma być uwzględniony w kontekście osadzania się cząstek w połączeniach. Wybór systemu monitorującego uwzględnia wszelkie ryzyka pochodzące od materiałów używanych w procesie wytwarzania, np. tych z udziałem żywych organizmów czy produktów radiofarmaceutycznych.
12. Wielkość prób pobieranych w monitoringu przy wykorzystaniu systemów zautomatyzowanych będzie zazwyczaj funkcją szybkości próbkowania używanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym.
13. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  jest szczególnie istotne, gdyż jest to ważne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Sporadyczne wykrycie cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, koincydencją itp. Tym niemniej pojawianie się niskich poziomów liczby cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i ma zostać wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać na początki niesprawności systemu HVAC, urządzenia napełniającego lub może wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.
14. Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu „w spoczynku” jest uzyskana po krótkim czasie „oczyszczania powietrza” (15–20 min, wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi.
15. Monitoring pomieszczeń klas C i D „w działaniu” jest wykonywany zgodnie z wymaganiami zarządzania ryzykiem w jakości. Wymagania i limity alarmowe lub działania będą zależeć od rodzaju wykonywanych operacji, lecz jest dotrzymany zalecany okres „oczyszczania powietrza”.
16. Inne czynniki, takie jak temperatura i wilgotność względna, zależą od produktu i rodzaju przeprowadzanych operacji. Parametry te nie kolidują z przyjętym poziomem czystości.
17. Przykłady czynności wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli poniżej (zobacz także punkty od 28 do 35):

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją (zobacz punkty 28–30)
A	Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko
C	Przygotowanie roztworów, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie opakowań produktami
D	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej (zobacz punkty 31–35)
A	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne opakowań
C	Przygotowanie roztworów przed filtrowaniem
D	Postępowanie z komponentami przy myciu

18. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne jest prowadzone z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (wymazy lub płytki odciskowe). Pobieranie prób w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja, nie może przeszkadzać w ochronie strefy. Podczas przeglądu dokumentacji serii przy zwalnianiu do obrotu produktu końcowego są

brane pod uwagę wyniki uzyskane z monitorowania. Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży ochronnej pracowników i powierzchni jest prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych jest wymagane również po walidacji systemów, czyszczeniu i sanityzacji.

19. Obowiązujące limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu:

Klasa	Obowiązujące limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)			
	próbka powietrza cfu/m <sup>3</sup>	płytki sedimentacyjne (średnica 90 mm) cfu/4 godziny (b)	płytki odciskowe (średnica 55 mm) cfu/płytkę	odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	<1	<1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

(a) wartości średnie

(b) poszczególne płytki sedimentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.

20. Dla wyników uzyskiwanych w trakcie monitorowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami ustala się odpowiednie limity alarmowe i limity działania. Jeżeli limity te zostaną przekroczone, wdraża się działania korygujące opisane we właściwych standardowych procedurach operacyjnych.

#### Technologia izolatora

21. Zastosowanie technologii izolatora w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania może spowodować znaczące zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, pochodzącego z otoczenia, produktów wytwarzanych aseptycznie. Istnieje wiele różnych konstrukcji izolatorów oraz urządzeń do transferu. Izolator oraz otaczające środowisko są tak zaprojektowane, aby mogła być osiągnięta wymagana jakość powietrza dla odpowiednich stref. Izolatory są skonstruowane z różnych materiałów, które mniej lub bardziej są podatne na przedziurawienie i przeciek. Urządzenia do transferu mogą mieć różne rozwiązania – od zawierających pojedyncze lub podwójne drzwi po w pełni szczelne systemy zaopatrzone w mechanizmy sterylizacji.
22. Transfer materiałów do urządzenia oraz na zewnątrz jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń. Mimo iż obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka, nie jest konieczne zachowanie laminarnego przepływu powietrza w obszarze pracy wszystkich urządzeń tego typu.
23. Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze jest kontrolowane i dla procesów aseptycznych odpowiada przynajmniej klasie czystości D.
24. Izolatory są stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja uwzględnia wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, oczyszczanie izolatora, proces transferu materiałów, a także jego integralność.
25. Monitorowanie jest prowadzone rutynowo i obejmuje częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów.

#### Technologia formowania, napełniania, zatapiania

26. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania – napełniania – zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania – napełniania – zatapiania stosowane w produkcji aseptycznej są wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą być one zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A lub B. Warunki otoczenia „w spoczynku” odpowiadają wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń cząstkami zdolnymi do życia oraz cząstkami nieożywionymi, a dla środowiska „w działaniu” wyłącznie limitowi dla cząstek zdolnych do życia. Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji, są zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.

27. Z powodu specyfiki tej technologii zwraca się uwagę co najmniej na:

1) projekt i kwalifikację urządzenia;

- 2) walidację i powtarzalność procesów czyszczenia na miejscu (CIP – Clean–In–Place) i sterylizacji na miejscu (SIP – Sterilization–In–Place);
- 3) środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym są umiejscowione urządzenia;
- 4) szkolenie pracowników i ich odzież;
- 5) interwencje w obszarze krytycznym urządzenia, włącznie z połączeniami aseptycznymi przed rozpoczęciem napełniania.

#### **Produkty sterylizowane końcowo**

28. Przygotowanie komponentów i większości produktów sterylizowanych końcowo jest wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami odpowiedniego dla filtracji i sterylizacji. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu drobnoustrojów, ma być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania również w otwartych naczyniach), przygotowanie komponentów i produktów odbywa się w środowisku klasy C.
29. Napełnianie pojemników produktami do sterylizacji końcowej odbywa się w środowisku co najmniej klasy C.
30. Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia, gdy czynność napełniania jest powolna lub gdy otwory szyjek pojemników mają dużą średnicę, lub też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników, a ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników przebiega w środowisku klasy A, w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie maści, kremów, zawiesin i emulsji przebiega w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

#### **Przygotowywanie aseptyczne**

31. Po umyciu komponenty są przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami przebiegają w środowisku o czystości powietrza klasy A w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, jeżeli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące drobnoustroje.
32. Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej, jest wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i produktów jest wykonywane w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.
33. Prace z aseptycznie przygotowywanymi produktami i ich rozlewanie przebiegają w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.
34. Przed całkowitym zamknięciem przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, odbywa się w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B albo w szczelnych tacach transportowych w klasie B.
35. Przygotowanie i napełnianie sterylnych maści, kremów, zawiesin i emulsji przebiega w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

#### **Personel**

36. W pomieszczeniach czystych przebywa jak najmniejsza liczba pracowników. Jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje, o ile to możliwe, przeprowadza się z zewnątrz pomieszczeń czystych.
37. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) są regularnie szkoleni w zakresie tematyki istotnej dla prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie obejmuje zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii. Gdy jest niezbędne wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (ekip budowlanych lub konserwatorskich), muszą być one ze szczególną uwagą poinstruowane i objęte nadzorem.
38. Pracownicy zatrudnieni przy obróbce materiałów z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż stosowane w bieżących procesach produkcyjnych, nie mają wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.
39. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych są poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą powodować rozsiewanie nienormalnej liczby lub typów zanieczyszczeń. Przeprowadzane są

- okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba decyduje o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.
40. W pomieszczeniach czystych nie nosi się , biżuterii ani stosuje makijażu.
  41. Zmiana odzieży i mycie przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.
  42. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Nosi się ją w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.
  43. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości są następujące:
    - 1) klasa D: włosy na głowie i brodzie są zakryte; używa się zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy; stosuje się odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
    - 2) klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy są zakryte; nosi się jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty; odzież i obuwie nie są źródłem włókien lub cząstek;
    - 3) klasa A lub B: nakrycie głowy całkowicie przykrywa włosy na głowie, brodzie i wąsy; nakrycie głowy jest wsunięte pod kołnierz kombinezonu; twarz jest osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek; nosi się wyjałowione, niepokryte talkiem rękawice gumowe lub lateksowe i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie; nogawki spodni są wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice; odzież ochronna nie jest potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz zatrzymuje cząstki pochodzące z ciała pracownika.
  44. Odzież zewnętrzna nie jest wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio odkażona) jest dostarczana danemu pracownikowi w klasie A lub B na każdą sesję produkcyjną. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice są zmieniane przynajmniej przed danym cyklem pracy w pomieszczeniach tej klasy.
  45. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych jest prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. Te czynności przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami. Pranie tej odzieży odbywa się w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjaławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

#### **Pomieszczenia**

46. W pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie są gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.
47. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie ma trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń jest jak najmniejsza. Drzwi są zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi są niewskazane.
48. Maskujące płyty sufitowe są uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.
49. Rury i kanały wentylacyjne oraz inne media instaluje się w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.
50. W obszarach o klasie czystości A lub B, w których prowadzone są operacje, aseptyczne umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem są zainstalowane przerwy powietrzne. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie są zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.
51. Przebieralnie są zaprojektowane jako śluzy, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Powietrze w ostatniej części przebieralni jest tej samej klasy czystości co klasa czystości pomieszczenia produkcyjnego „w spoczynku”, do którego przebieralnia prowadzi. Wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie znajdują się wyłącznie w pierwszej części przebieralni.
52. Drzwi śluzy nie otwierają się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych zabezpiecza przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

53. Filtrowane powietrze jest dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w danych warunkach operacyjnych. Jest zapewniona skuteczna wymiana powietrza w czystym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza wynosi 10–15 Pa (wartości zalecane). Szczególną uwagę zwraca się na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty, które mają kontakt z produktem. Różne wymagania dotyczące dostarczanego powietrza i różnic ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na zapobieganie rozprzestrzenianiu się niektórych materiałów np. patogenicznych, wysoce toksycznych, radioaktywnych lub żywych kultur wirusowych i bakteryjnych. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.
54. Wykazuje się, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu; np. zapewnia się, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.
55. Istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Montuje się wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie różnice te są istotne. Wartości różnicy ciśnień są regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

#### Wyposażenie

56. Transportery taśmowe nie przechodzą przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, z wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjąławiany w sposób ciągły (np. w tunelu sterylizacyjnym).
57. Urządzenia, armatura i sposób obsługi, w miarę możliwości, są zaprojektowane i zainstalowane tak, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, przeprowadza się ją po powtórnym, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.
58. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie obszaru czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, obszar ten zostaje wyczyszczony, zdezynfekowany, a tam gdzie jest to konieczne, wysterylizowany przed wznowieniem produkcji.
59. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji są zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie działają one poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do wstrzykiwań jest produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70 °C.
60. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry oddechowe i filtry gazowe, systemy uzdatniania, wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody są walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem; ich włączenie do ponownego użycia jest zatwierdzane.

#### Utrzymanie czystości

61. Szczególnie ważne jest utrzymanie czystości w obszarach czystych. Pomieszczenia czyste są dokładnie czyszczone zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych używa się więcej niż jednego ich rodzaju. Prowadzi się regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.
62. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów jest monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory są przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony i określony czas, jeżeli nie były wyjąławione. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B są sterylizowane przed użyciem.
63. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana dezynfekcja gazowa (fumigacja).

#### Przetwarzanie

64. W danym etapie produkcji, włączając etapy przed sterylizacją, są podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.
65. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie nimi pojemników nie jest wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji, szczepionki zawierające zabite drobnoustroje lub ich ekstrakty mogą być napełniane w tych samych pomieszczeniach, co inne sterylne produkty lecznicze.
66. Walidacja procesu aseptycznego obejmuje symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki jest dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki.

67. Badanie symulacyjne procesu naśladuje, tak dokładnie, jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmuje wszystkie krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Bierze się również pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku).
68. Badania symulacyjne procesu są wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla danej zmiany pracowników. Próby symulacyjne procesu są powtarzane w określonych odstępach czasu i po danej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Próby symulacyjne procesu są powtarzane dwa razy w roku dla danej zmiany pracowników i danego procesu.
69. Liczba pojemników napełnionych żywnością jest wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych żywnością jest przynajmniej równa wielkości serii. Celem jest osiągnięcie zerowego wzrostu; stosuje się następującą procedurę, gdy napełniane jest:
  - 1) mniej niż 5.000 jednostek – nie wykrywa się ani jednej zakażonej jednostki;
  - 2) od 5.000 do 10.000 jednostek:
    - a) jedna (1) zakażona jednostka powoduje wszczęcie postępowania wyjaśniającego, łącznie z rozważeniem powtórnego przeprowadzenia testu napełniania żywnością,
    - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego;
  - 3) więcej niż 10.000 jednostek:
    - a) jedna (1) zakażona jednostka powoduje wszczęcie postępowania wyjaśniającego,
    - b) dwie (2) zakażone jednostki są powodem do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego.
70. Dla danej wielkości testu napełniania żywnością już sporadyczne przypadki zanieczyszczenia mikrobiologicznego mogą wskazywać na obecność niewielkiego skażenia, którego źródło ma być wyjaśnione. Postępowanie wyjaśniające w przypadku znaczących niepowodzeń w tym teście obejmuje analizę potencjalnego wpływu na zapewnienie sterylności wszystkich serii wyprodukowanych od czasu ostatniego pomyślnie zakończonego testu napełniania żywnością.
71. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.
72. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda są regularnie monitorowane pod względem zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych i, jeżeli ma to zastosowanie, endotoksyn. Przechowuje się dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.
73. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, są ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników odbywa się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i drobnoustrojów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie może być nadmiernie wysoka ze względu na rodzaj noszonej odzieży.
74. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne materiałów wyjściowych jest minimalne. Specyfikacje zawierają wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeżeli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.
75. W czystych pomieszczeniach zmniejsza do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.
76. Gdy ma to zastosowanie, podejmuje się środki w celu zminimalizowania zanieczyszczenia produktu gotowego cząstkami.
77. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia postępuje się z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ich ponownego zanieczyszczenia.
78. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem są możliwie krótkie. Jest ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.
79. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry zatrzymujące drobnoustroje jest jak najkrótszy. Określa się maksymalny dopuszczalny limit czasu dla danego produktu, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.
80. Obciążenie mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją jest monitorowane. Ustala się robocze granice poziomów zanieczyszczeń bezpośrednio przed sterylizacją, związane ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Dla danej serii wykonywane jest oznaczenie obciążenia mikrobiologicznego, zarówno dla produktów napełnianych aseptycznie, jak i końcowo sterylizowanych. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo, gdy parametry sterylizacji są ustalone na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów („overkill”), obciążenie mikrobiologiczne może być tylko monitorowane w odpowiednio wyznaczonych odstępach czasowych. W systemach zwalniania parametrycznego badanie obciążenia mikrobiologicznego jest wykonywane dla danej serii jako badanie międzyoperacyjne. Kiedy

ma to zastosowanie, jest monitorowany poziom endotoksyn. Roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości, są przesączone przez filtry zatrzymujące drobnoustroje umieszczone, jeżeli to możliwe bezpośrednio przed napełnianiem.

81. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, są sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez przelotowe sterylizatory wmontowane w ścianę albo przy zastosowaniu procedur zapewniających osiągnięcie tego samego celu – niewprowadzania zanieczyszczeń. Niepalne gazy są filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.
82. Skuteczność nowej procedury jest walidowana, a walidacja podlega weryfikacji w ustalonych odstępach czasu w oparciu o dane historyczne lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

### **Sterylizacja**

83. Procesy sterylizacji są zwalidowane. Szczególną uwagę zwraca się na metody sterylizacji nieopisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów niebędących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, stosuje sterylizację termiczną. W danej sytuacji sterylizacja ma przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwolenia na wytwarzanie.
84. Przed zastosowaniem danego procesu sterylizacji wykazuje się jego przydatność dla danego produktu i jego skuteczność na podstawie osiągnięcia pożądanych warunków sterylizujących we wszystkich częściach sterylizowanego załadunku przy wszystkich sposobach załadunku, jakie mogą być prowadzone, przez pomiary parametrów fizycznych i, gdzie ma to zastosowanie, przez biologiczne wskaźniki. Walidację procesu weryfikuje się w ustalonych przedziałach czasowych przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzania istotnych zmian. Zapisy są przechowywane.
85. Aby proces sterylizacji był skuteczny, ma być zaprojektowany w taki sposób, aby umożliwić poddanie całego materiału przewidzianego do sterylizacji wymaganym działaniom.
86. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych ustala się walidowane konfiguracje załadunku.
87. Stosowanie wskaźników biologicznych traktuje się jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Są one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość jest sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych. Jeśli są używane wskaźniki biologiczne, stosuje się specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzania zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.
88. Istnieją czytelne sposoby odróżnienia produktów, które nie były sterylizowane, od tych, które były poddane temu procesowi. Dany koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, posiada wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki takie, jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria (część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.
89. Zapisy dotyczące sterylizacji są dostępne dla danego cyklu sterylizacyjnego. Są one zatwierdzane jako część procedury zwalniania serii.

### **Sterylizacja termiczna**

90. Dany cykl sterylizacji termicznej jest zapisany w postaci wykresu przebiegu temperatury w czasie, w odpowiedniej skali, albo za pomocą innego urządzenia o odpowiedniej dokładności i precyzji. Usytuowanie czujników temperatury zastosowanych do kontroli lub zapisów jest określone podczas walidacji i, tam gdzie ma to zastosowanie, porównane z drugim niezależnym czujnikiem temperatury umieszczonym w tym samym miejscu.
91. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie zastępują pomiarów fizycznych.
92. Mierzenie czasu sterylizacji rozpoczyna się po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego załadunku. Czas ten ma być ustalony dla danego typu sterylizowanego załadunku.
93. W czasie chłodzenia, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, podejmuje się środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Dany płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia, kontaktujący się z produktem, jest wysterylizowany, chyba że wykazane zostanie, że nieuszczelne pojemniki nie będą dopuszczane do użytku.

### **Sterylizacja wilgotnym ciepłem**

94. Podczas procesu sterylizacji parą wodną zarówno temperatura, jak i ciśnienie są monitorowane. Oprzyrządowanie systemu regulacji jest niezależne od oprzyrządowań systemów monitorujących, a także rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być zwalidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji.

- Usterki w systemie i błędy w cyklu są przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury są rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Sprawdza się z odpowiednią częstotliwością szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji jest prowadzona w podciśnieniu.
95. Materiały przeznaczone do sterylizacji, inne niż produkty znajdujące się w szczelnych pojemnikach, są opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego ładunku mają kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu w wymaganej temperaturze.
  96. Zapewnia się, że para stosowana do sterylizacji jest odpowiedniej jakości i nie zawiera domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

#### **Sterylicacja suchym, gorącym powietrzem**

97. Urządzenia do sterylizacji termicznej na sucho mają obieg powietrza wewnątrz komory i utrzymują nadciśnienie, aby zapobiegać dopływowi do komory sterylizacyjnej niesterylizowanego powietrza z otoczenia. Powietrze dopływające do komory przepływa przez filtry HEPA. Jeżeli proces sterylizacji suchym, gorącym powietrzem ma na celu usunięcia pyrogenów, jako badania walidacyjne, wymagane są testy kontrolne z użyciem endotoksyn.

#### **Sterylicacja radiacyjna**

98. Sterylicacja radiacyjna jest używana głównie w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczonego potwierdzenia braku szkodliwych skutków. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.
99. Podczas sterylizacji jest mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych są używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry są umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w zasięgu źródła promieniowania. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Zaabsorbowana dawka zostaje odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.
100. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.
101. Procedury walidacji zapewniają, że badano wpływ zmian gęstości ładunku na skuteczność sterylizacji.
102. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi zabezpieczają przed pomieszczeniem materiałów napromienionych i nienapromienionych. Dane opakowanie jest opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienieniu.
103. Całkowita dawka promieniowania jest wprowadzona w ciągu określonego wcześniej przedziału czasowego.

#### **Sterylicacja tlenkiem etylenu**

104. Sterylicacja tlenkiem etylenu jest stosowana tylko wówczas, gdy inne metody nie są możliwe do zastosowania. Walidacja procesu ma wykazać, że gaz nie działa szkodliwie na produkt, a warunki i czas odgazowywania pozwalają na usunięcie pozostałości gazu oraz produktów reakcji do ustalonych, dopuszczalnych limitów dla danego materiału lub produktu.
105. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Podejmuje się środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.
106. Przed ekspozycją na gaz materiały są doprowadzone do równowagi względem wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Optymalizuje się czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.
107. Dany cykl sterylizacji jest kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym ładunku. Uzyskane wyniki stanowią część raportu serii.
108. Dla danego cyklu sterylizacyjnego prowadzi się zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura są rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te stanowią część zapisów wytwarzania serii.
109. Po sterylizacji ładunek komory jest przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości tlenku etylenu i produktów reakcji do określonego poziomu. Proces ten jest zwalidowany.



#### **Filtracja produktów leczniczych, które nie mogą być sterylizowane w swoich końcowych pojemnikach**

110. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli jest możliwa sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych jest preferowana sterylizacja parą. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w opakowaniu końcowym, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o nominalnej wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i pleśni, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Rozważa się zastosowanie w pewnym stopniu procesów obróbki termicznej jako uzupełnienia filtracji.
111. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa filtracja sterylna jest przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.
112. Odszczepianie włókien przez filtry jest minimalne.
113. Integralność filtra sterylizującego jest sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po danym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji określa się czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Znaczące odstępstwo stwierdzone podczas prowadzenia rutynowego procesu wytwarzania jest zapisane i zbadane. Wyniki kontroli są rejestrowane i dołączane do zapisów wytwarzania serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych jest potwierdzana po użyciu, a integralność innych filtrów jest potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.
114. Ten sam filtr nie jest stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.
115. Filtr nie oddziałuje na produkt przez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.

#### **Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych**

116. Częściowo zakorkowane fiołki z produktem poddanym liofilizacji znajdują się w warunkach klasy A do momentu pełnego zakorkowania.
117. Pojemniki są zamykane według odpowiednich, zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiania, szklane lub plastikowe ampułki, są w 100 % poddawane badaniom na szczelność. Szczelność próbek innych pojemników jest sprawdzana zgodnie z odpowiednimi procedurami.
118. System zamknięcia aseptycznie napełnianych fiołek nie jest w pełni integralny do momentu, gdy zakorkowana fiołka zamknięta jest aluminiowym kapslem. Dlatego też nakładanie kapsli ma miejsce najszybciej, jak to jest możliwe po zakorkowaniu.
119. Jako że urządzenia stosowane do kapslowania fiołek są źródłem dużych ilości cząstek mechanicznych, są usytuowane na osobnych stanowiskach wyposażonych w skuteczny odciąg powietrza.
120. Kapslowanie fiołek może mieć miejsce jako proces aseptyczny z użyciem wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz strefy aseptycznej. W drugim przypadku fiołki są chronione poprzez warunki klasy A do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego, później zakorkowane fiołki są chronione nawiewem powietrza klasy A do momentu założenia kapsla.
121. Fiołki, w których brakuje korków lub zostały nieprawidłowo zakorkowane, są odrzucone przed kapslowaniem. Gdy stacja kapslowania wymaga interwencji ze strony pracowników, jest zastosowana właściwa technologia, by zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z fiołkami w celu zminimalizowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.
122. Bariery ograniczające dostęp lub izolatory mogą mieć korzystny wpływ na zapewnienie wymaganych warunków i zminimalizowanie bezpośrednich interwencji pracowników w operację kapslowania.
123. W pojemnikach zamykanych próżniowo kontroluje się utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.
124. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego są badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne wykonuje się w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej mają zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces jest zwalidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w określonych odstępach czasu. Wyniki są zapisywane.

#### **Kontrola jakości**

125. Badanie jałowości produktu końcowego jest uważane tylko za ostatnie badanie z serii działań kontrolnych zapewniających sterylność. Test jest zwalidowany dla danego produktu.
126. W przypadkach gdy jest zatwierdzone zwalnianie parametryczne, zwraca się uwagę na walidację i monitorowane całego procesu wytwarzania.
127. Próby pobierane do badania jałowości są reprezentatywne dla całej serii. W szczególności zawierają próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem:
  - 1) w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby zawierają pojemniki napełniane na początku, jak i na końcu serii i po danej poważnej interwencji;
  - 2) w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, pobiera się próby z miejsc o potencjalnie najniższej temperaturze.

## ANEKS 2

### WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO STOSOWANIA U LUDZI

Użyte w Aneksie 2 określenia oznaczają:

- 1) adiuwant – substancja chemiczna lub biologiczna wzmacniająca reakcję immunologiczną na antygen;
- 2) antygen – substancja (np. toksyny, obce białka, bakterie, komórki tkanek) wywołująca określone reakcje układu immunologicznego;
- 3) bank komórek – zbiór odpowiednich pojemników, o jednorodnym składzie i zawartości, przechowywanych w określonych warunkach, pojemnik reprezentuje alikwot jednej puli komórek;
- 4) biologiczny produkt leczniczy – biologiczny produkt leczniczy w rozumieniu pkt 3.2.1.1.1b akapit 3 I Części Załącznika 1 do dyrektywy 2001/83/WE;
- 5) czynniki biologiczne – mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe, oraz pasożyty jelitowe i wewnątrzkomórkowe, zarówno patogenne, jak i niepatogenne;
- 6) ex-vivo – postępowanie w którym tkanki i komórki poddawane są procedurom poza żyjącym organizmem, a następnie są zwracane do organizmu;
- 7) gen – sekwencja DNA kodującą jedno (lub więcej) białek;
- 8) hapten – cząsteczka o małej masie cząsteczkowej, która, o ile nie została połączona z cząsteczką będącą „nośnikiem”, sama w sobie nie ma właściwości antygenowych;
- 9) hodowla komórek – rezultat namnażania in vitro komórek wyizolowanych z organizmu wielokomórkowego;
- 10) hodowla macierzysta – szczep mikroorganizmów dystrybuowany z jednego zbiornika do pojemników podczas pojedynczej operacji, w sposób zapewniający jednorodność i stabilność oraz zapobiegający zanieczyszczeniom; hodowla macierzysta w formie płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze minus 70 °C, a liofilizat hodowli macierzystej – w temperaturze, która zapewnia stabilność;
- 11)hybrydoma – immortalizowana linia komórek wydzielająca żądane przeciwciała (monoklonalne), którą otrzymuje się zazwyczaj poprzez połączenie limfocytów B z komórkami nowotworowymi;
- 12)identyfikacja wsteczna (look-back): udokumentowana procedura mająca na celu identyfikację biologicznych substancji lub produktów leczniczych, które mogą uciec wskutek wykorzystania lub włączenia materiałów zwierzęcych lub ludzkich w przypadku, gdy takie materiały nie przejdą badań przed zwolnieniem do obrotu lub gdy problem staje się widoczny u zwierzęcia lub człowieka;
- 13)jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;;
- 14) komórki odżywcze – komórki wykorzystywane w równoległej hodowli w celu utrzymania pluripotentnych komórek macierzystych. Typowe warstwy komórek odżywczych do hodowli ludzkich embrionalnych komórek macierzystych zawierają fibroblasty uzyskane z mysich embrionów (MEF – mouse embryonic fibroblasts) lub z ludzkich embrionów przetworzonych w sposób zapobiegający podziałowi;
- 15)komórki somatyczne – komórki inne niż komórki rozrodcze (linii germinalnej), tworzące ciało człowieka lub zwierzęcia. Komórki te mogą być żywymi komórkami autologicznymi (od pacjenta), allogenicznymi (od innej osoby) lub ksenogenicznymi (od zwierzęcia), które zostały zmanipulowane lub zmodyfikowane ex vivo w celu podania ich człowiekowi w celach terapeutycznych, diagnostycznych lub zapobiegawczych;
- 16)macierzysty bank komórek (MCB – Master Cell Bank) – alikwot indywidualnej puli komórek przygotowany w określonych warunkach z wybranego klonu komórki, rozdzielany do kilku pojemników i przechowywany w określonych warunkach. MCB jest podstawą do stworzenia wszystkich roboczych banków komórek. Macierzysta wirusowa seria posiewowa (MVS - Master Virus Seed) – jak wyżej, w odniesieniu do wirusów; macierzysty (nadrzędny) bank komórek transgenicznych – jak wyżej, w odniesieniu do roślin lub zwierząt transgenicznych;

- 17) materiał – termin ogólny używany do określenia surowców (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiałów pomocniczych, produktów pośrednich, substancji czynnych oraz materiałów opakowaniowych i informacyjnych;
- 18) materiały wyjściowe – w odniesieniu do biologicznych produktów leczniczych są to substancje pochodzenia biologicznego takie jak mikroorganizmy, organy i tkanki zarówno pochodzenia roślinnego jak i zwierzęcego, komórki lub płyny (w tym krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego i biotechnologiczne konstrukty komórki (substraty komórkowe, rekombinowane lub nie, zawierające komórki);
- 19) obciążenie biologiczne – poziom i rodzaj (tj. dozwolony lub nie) mikroorganizmu obecnego w surowcach, podłożach, substancjach biologicznych, półproduktach lub produktach. Jeżeli poziom lub rodzaj wykracza poza specyfikację, obciążenie biologiczne uznawane jest za zanieczyszczenie;
- 20) obszar – określony zbiór pomieszczeń w budynku, które mają związek z wytwarzaniem jakiegokolwiek produktu lub wielu produktów, obsługiwane przez wspólną centralę wentylacyjną;
- 21) obszar czysty – obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 22) ochrona – działanie ograniczające czynnik biologiczny lub inny w określonej przestrzeni;
- 23) ochrona pośrednia – ochrona, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do otoczenia zewnętrznego albo do innych pomieszczeń roboczych;
- 24) ochrona bezpośrednia – ochrona, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, wymagająca stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, śluzami lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma tymi urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych;
- 25) osoba odpowiedzialna w banku tkanek i komórek – osoba o której mowa w art. 28 ustawy z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (Dz. U. Nr 169, poz. 1411, z późn. zm.);
- 26) plazmid – element DNA obecny zazwyczaj w komórce bakterii stanowiący okrągłą jednostkę występującą niezależnie od chromosomu komórki; plazmidy mogą być modyfikowane przy zastosowaniu technik biologii molekularnej, wydzielane z komórki bakterii, oczyszczane i wykorzystywane do przenoszenia DNA do innej komórki;
- 27) poziom bezpieczeństwa biologicznego (BSL – Biosafety Level) – zabezpieczenia wymagane do zapewnienia bezpiecznej pracy z organizmami o różnym stopniu zagrożenia, począwszy od BSL 1 (najniższy poziom zagrożenia, prawdopodobieństwo wywołania choroby u człowieka jest małe) po BSL4 (najwyższy poziom zagrożenia, prawdopodobieństwo rozprzestrzenienia się, brak skutecznej profilaktyki i dostępnego leczenia);
- 28) przeciwciała – białka produkowane przez limfocyty B wiążące się z określonymi antygenami. Przeciwciała dzieli się na 2 podstawowe grupy w oparciu o metodę ich wytwarzania:
  - a) przeciwciała monoklonalne (MAb – Monoclonal Antibodies) – jednorodna populacja przeciwciał otrzymywanych z jednego klonu limfocytów lub przy wykorzystaniu metod rekombinacji, które wiążą się z pojedynczym epitopem,
  - b) przeciwciała poliklonalne – przeciwciała otrzymywane z wielu klonów limfocytów, wytwarzane u ludzi i zwierząt w odpowiedzi na epitopy w większości molekuł innych niż własne;
- 29) roboczy bank komórek (WCB – Working Cell Bank) – jednorodna pula mikroorganizmów lub komórek, które są rozdzielone w jednakowy sposób do kilku pojemników uzyskanych z MCB i przechowywanych w sposób pozwalający zapewnić stabilność i wykorzystanie ich w produkcji. Robocza wirusowa seria siewna (WVS – Working Virus Seed) – jak wyżej, w odniesieniu do wirusów; roboczy bank transgeniczny – jak wyżej, w odniesieniu do roślin lub zwierząt transgenicznych;
- 30) rusztowanie – wsparcie, nośnik lub matryca ułatwiająca migrację, wiązanie lub transport komórek lub aktywnych biologicznie cząsteczek;
- 31) seria posiewowa:
  - a) system serii posiewowych – system, w którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej macierzystej serii posiewowej przy danym poziomie pasażu, przy czym do rutynowej produkcji, posiewowa seria robocza jest przygotowywana z macierzystej serii posiewowej, a końcowy produkt pochodzi z posiewowej serii roboczej i nie przeszedł więcej pasaży z macierzystej serii posiewowej niż szczepionka użyta w badaniach klinicznych, wykazana jako zadowalająca w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności, pochodzenie i historia pasażu macierzystej serii posiewowej i roboczej serii posiewowej są rejestrowane (patrz macierzysta seria posiewowa i robocza seria posiewowa);
  - b) macierzysta seria posiewowa (MSL - Master Seed Lot) – hodowla mikroorganizmów dystrybuowana z pojedynczej hodowli luzem w pojedynczej operacji w sposób zapewniający jednorodność, chroniący przed

- zanieczyszczeniem i zapewniający stabilność (macierzysta seria posiewowa w postaci płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze poniżej minus 70°C, a liofilizowana macierzysta seria posiewowa jest przechowywana w temperaturze zapewniającej stabilność);
- c) robocza seria posiewowa – (WSL – Working Seed Lot) szczep mikroorganizmów pochodzący z hodowli macierzystej przeznaczony do użycia w produkcji, który jest rozdzielany do pojemników i przechowywany tak jak w przypadku hodowli macierzystej;
  - 32) system zamknięty – system, w którym podczas wytwarzania substancja lub produkt leczniczy nie są wystawiane na bezpośrednie działanie otoczenia;
  - 33) śluza - patrz definicja w słowniku do Aneksu 1;
  - 34) transfer genów – proces przenoszenia genu w komórkach uwzględniający system ekspresji ujęty w systemie wprowadzania zwanym wektorem, pochodzenia wirusowego lub innego. Po transferze, komórki poddane modyfikacji genetycznej nazywane są również komórkami transdukowanymi;
  - 35) transgeniczny – organizm zawierający obcy gen w normalnym komponencie genetycznym w celu ekspresji biologicznych materiałów farmaceutycznych;
  - 36) wektor – element umożliwiający przeniesienie informacji genetycznych z jednej komórki lub organizmu do drugiego, np. plazmidy, liposomy, wirusy;
  - 37) wektor wirusowy – wektor otrzymany z wirusa i poddany modyfikacji za pomocą technik biologii molekularnej w taki sposób, aby zachować część, jednak nie wszystkie geny wirusa macierzystego; jeżeli geny odpowiedzialne za zdolności replikacyjne wirusa zostaną usunięte, wirus jest niezdolny do replikacji;
  - 38) zbiór komórek – komórki pierwotne, których liczba została zwiększona do liczby do podziału i wykorzystania w formie materiału wyjściowego do produkcji ograniczonej liczby szarż produktu leczniczego opartego na komórkach.

### Zakres

Metody wytwarzania biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych do stosowania u ludzi („biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze”) mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia odpowiedniej kontroli regulacyjnej. W związku z tym, biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze można w dużej mierze określić na podstawie metody wytwarzania. Poniższy Aneks przedstawia wymagania dotyczące pełnego zakresu substancji czynnych i produktów leczniczych określanych mianem biologicznych.

Niniejszy Aneks składa się z dwóch części:

- 1) część A zawiera uzupełniające wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, począwszy od kontroli serii posiewowych i banków komórek do czynności końcowych i testowania;
- 2) część B zawiera dalsze wymagania dotyczące wybranych rodzajów biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych.

Niniejszy Aneks wraz z innymi Aneksami tego załącznika przedstawia wymagania uzupełniające zalecenia przedstawione załączniku nr 2 i nr 3. Aneks ten dotyczy dwóch podstawowych kwestii:

- 1) etapu wytwarzania – część II zawiera wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych do momentu poprzedzającego wyjaławianie, a wymagania dotyczące kolejnych etapów wytwarzania produktów biologicznych zostały przedstawione w części I;
- 2) rodzaju produktu – niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące pełnego zakresu produktów leczniczych określanych jako produkty biologiczne.

Powyższe kwestie przedstawiono w Tabeli 1. Należy zaznaczyć, że tabela ma charakter wyłącznie przykładowy i nie ma na celu przedstawiania dokładnego opisu. Ponadto, należy zauważyć, że chociaż zgodnie z odpowiednią tabelą zawartą w załączniku nr 3 niniejszego rozporządzenia poziom szczegółowości dobrych praktyk wytwarzania wzrasta wraz z postępem wytwarzania biologicznych substancji czynnych, wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania należy przestrzegać zawsze. Objęcie niektórych wczesnych etapów wytwarzania zakresem niniejszego Aneksu nie oznacza, że stosowne organy będą poddawać te etapy rutynowym inspekcjom.

Pomimo że antybiotyki nie są definiowane jako biologiczne produkty lecznicze, postanowienia niniejszego Aneksu mogą być również stosowane do tej grupy produktów, o ile w procesie ich wytwarzania występują etapy biologiczne. Wymagania dotyczące produktów leczniczych uzyskiwanych z frakcjonowanej krwi lub plazmy ludzkiej przedstawione zostały w Aneksie 14 niniejszego załącznika dla nietransgenicznych produktów roślinnych – w Aneksie 7.

W niektórych przypadkach, zastosowanie do materiałów wyjściowych mają inne przepisy:

- 1) w przypadku tkanek i komórek wykorzystywanych do przemysłowego wytwarzania produktów (takich jak produkty lecznicze) są to przepisy dotyczące ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania,

testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich oraz przepisy dotyczące niektórych wymagań technicznych dotyczących dawstwa, pobierania i badania tkanek i komórek ludzkich obejmujące wyłącznie oddawanie, pobieranie i badanie takich komórek i tkanek. Komórki i tkanki są biologicznymi substancjami czynnymi dla kilku rodzajów biologicznych produktów leczniczych (np. dla produktów „inżynieryjnych”). W takiej sytuacji, zastosowanie zyskują wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz inne przepisy dotyczące produktów leczniczych.

- 2) jeżeli jako materiały wyjściowe do produkcji produktów leczniczych terapii zaawansowanej stosowane są krew i składniki krwi, zastosowanie mają wymogi dotyczące doboru dawców i poboru oraz badania krwi i składników krwi przedstawione w odpowiednich przepisach ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników krwi ludzkiej.
- 3) w przypadku wytwarzania i kontroli organizmów modyfikowanych genetycznie są to przepisy dotyczące ograniczonego stosowania mikroorganizmów zmodyfikowanych genetycznie (patrz artykuł 2(c) dyrektywy lub Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/41/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie ograniczonego stosowania mikroorganizmów zmodyfikowanych genetycznie (Dz. Urz. UE L 125 z 21.5.2009, str. 75)) we wszystkich obiektach, gdzie wykorzystywane są genetycznie modyfikowane mikroorganizmy stosuje się odpowiednie zabezpieczenia i inne środki ochrony. Nie dopuszcza się do sprzeczności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Tabela 1. Przykładowy przewodnik po czynnościach wytwórczych objętych zakresem Aneksu 2.

Rodzaj i źródło materiału	Przykładowy produkt	Zastosowanie przewodnika po etapach wytwarzania zaznaczone na szaro.			
1. Pochodzenie zwierzęce lub roślinne: nietransgeniczne	Heparyny, insulina, enzymy, białka, ekstrakty alergeny, surowice odpornościowe ATMP	Zestaw roślin, organów, tkanek lub płyn	Cięcie, mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Izolacja i oczyszczanie	Formowanie, napełnianie
2. Wirus lub bakteria lub fermentacja lub hodowla komórek	Szczepionki wirusowe lub bakteryjne; enzymy, proteiny	Przygotowanie i utrzymanie, MCB, WCB, MVS, WVS	Hodowla komórek lub fermentacja	Inaktywacja, jeżeli to właściwe, izolacja i oczyszczanie	Formowanie, napełnianie
3. Biotechnologia – fermentacja lub hodowla komórek	Produkty rekombinowane, Mab, alergeny, szczepionki, terapia genowa (wirusowa i niewirusowa, wektory, plazmidy)	Przygotowanie i utrzymanie, MCB, WCB, MSL, WSL	Hodowla komórek lub fermentacja	Izolacja, oczyszczanie, modyfikacja	Formowanie, napełnianie
4. Pochodzenia zwierzęcego: transgeniczne	Białka rekombinowane, produkty lecznicze terapii zaawansowanej	Bank macierzysty (nadrzędny) i roboczy komórek transgenicznych	Pobranie, cięcie, mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Formowanie, napełnianie
5. Pochodzenia roślinnego: transgeniczne	Proteiny, szczepionki, alergeny rekombinowane	Bank macierzysty (nadrzędny) i roboczy komórek transgenicznych	Hodowla, zbieranie	Ekstrakcja początkowa, izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Formowanie, napełnianie
6. Pochodzenia ludzkiego	Enzymy otrzymywane z moczu, hormony	Zbiór płynu	Mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Izolacja i oczyszczanie	Formowanie, napełnianie
7. Pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego	Terapia genowa: Genetycznie modyfikowane komórek	Dawstwo, pobieranie i testowanie tkanek lub komórek jako	Wytwarzanie wektorów, oczyszczanie i	Pozaustrojowe modyfikacje genetyczne komórek	Formowanie, napełnianie

		materiału wyjściowego	przetwarzanie komórek	Ustanowić MCB, WCB lub zbiór komórek	
	Terapia komórkami somatycznymi	Dawstwo, pobieranie i testowanie tkanek lub komórek jako materiału wyjściowego	Ustanowić MCB, WCB lub zbiór komórek	Izolacja komórek, oczyszczenie hodowli, połączenie z elementami innymi niż komórkowe	Formowanie, połączenie, napelnianie
	Produkty inżynierii tkankowej	Dawstwo, pobieranie i testowanie tkanek lub komórek wyjściowych	Przetwarzanie wstępne, izolacja i oczyszczanie, zakładanie MCB, WCB, pierwotnego zbioru komórek	Izolacja komórek, hodowla, oczyszczanie, łączenie z elementami innymi niż komórkowe	Formowanie, połączenie, napelnianie

Wzrastające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania



### Reguła

Wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych wymaga rozważenia pewnych kwestii dotyczących natury produktu i prowadzonych procesów. Sposoby wytwarzania, nadzorowania i podawania biologicznych produktów leczniczych wymagają podjęcia pewnych środków ostrożności.

W przeciwieństwie do tradycyjnych produktów leczniczych, które wytwarza się metodami chemicznymi i fizycznymi, zapewniających wysoki stopień powtarzalności, wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych obejmuje procesy i materiały biologiczne, takie jak hodowla komórek i ich ekstrakcja z organizmów żywych. Takie procesy są niestabilne, zatem mogą pojawić się różne produkty uboczne w różnej ilości. W związku z powyższym, w przypadku tej klasy materiałów wymagania jakościowego zarządzania ryzykiem (QRM) nabierają wyjątkowego znaczenia. Na ich podstawie opracuje się strategię kontroli obejmującą wszystkie etapy wytwarzania, co pozwoli zminimalizować zmienność i ograniczyć możliwość wystąpienia zanieczyszczenia oraz zanieczyszczenia krzyżowego.

Ponieważ materiały i warunki wytwarzania zapewniane podczas procesu hodowli są zaprojektowane tak, aby zapewniać warunki do wzrostu określonych komórek i mikroorganizmów, umożliwiają one również wzrost innych mikrobiologicznych zanieczyszczeń. Ponadto, wiele produktów ma ograniczoną wytrzymałość na oczyszczanie, w szczególności na metody zaprojektowane z myślą o inaktywacji lub usuwaniu ubocznego zanieczyszczenia wirusowego. Kluczowymi czynnikami minimalizującymi prawdopodobieństwo wystąpienia takiego zanieczyszczenia są odpowiednio zaprojektowane procesy, wyposażenie, pomieszczenia, instalacje, warunki przygotowywania i dodawania buforów i odczynników, pobierania prób oraz szkolenie operatorów.

Specyfikacje dotyczące produktów (np. monografie farmakopealne, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz pozwolenie na prowadzenie badań klinicznych) zawierają informacje dotyczące tego, czy i do jakiego etapu substancje i materiały mogą posiadać określony poziom obciążenia biologicznego lub czy mają one być jałowe. Wytwarzanie ma być również zgodne z innymi specyfikacjami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w przewodniku dotyczącym prowadzenia badań klinicznych (np. liczba generacji (podwajanie, pasaż) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórek).

Przetwarzanie materiałów biologicznych, których nie można poddać sterylizacji (przez np. filtrację) ma być prowadzone w sposób aseptyczny, co pozwoli zminimalizować ilość zanieczyszczeń. W takim przypadku, walidacja konkretnych metod wytwarzania np. inaktywacji lub usuwania wirusów, powinna uwzględniać wytyczne dotyczące walidacji (CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use). Zapewnienie odpowiedniej kontroli i monitoringu środowiskowego tam, gdzie jest to możliwe, czyszczenie w miejscu i stosowanie sterylizacji w miejscu, wraz z wykorzystaniem systemów zamkniętych może w dużym stopniu ograniczyć ryzyko wystąpienia przypadkowego zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

Kontrola obejmuje zazwyczaj stosowanie biologicznych technik analitycznych, co również wiąże się z większą zmiennością niż oznaczanie fizyko-chemiczne. Dlatego też dla wytwarzania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych proces wytwarzania jest kluczowy a prowadzenie kontroli międzyprocesowych szczególnie ważne.

Biologiczne produkty lecznicze zawierające tkanki lub komórki pochodzenia ludzkiego, jak np. niektóre produkty lecznicze terapii zaawansowanej, mają spełniać wymagania określone w przepisach odrębnych

dotyczących możliwości śledzenia, powiadamiania o poważnych i niepożądanych reakcjach i zdarzeniach oraz niektórych wymagań technicznych dotyczących kodowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich, tkanki i komórki mają być pobierane i badane zgodnie ze stosownym systemem jakości, dla którego wymagania przedstawiono w niniejszym Aneksie. Ponadto, wymogi zawarte w odpowiednich przepisach dotyczących możliwości śledzenia, powiadamiania o poważnych i niepożądanych reakcjach i zdarzeniach oraz niektórych wymagań technicznych dotyczących kodowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich w zakresie śledzenia mają zastosowanie w zakresie od dawcy (z zachowaniem poufności danych dawcy) poprzez etapy realizowane w banku tkanek, skończywszy na instytucji, gdzie dany produkt jest stosowany (w formie przepisów dotyczących leków).

Biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze mają być zgodne z aktualną wersją Wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przemieszania czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze.

## CZEŚĆ A. WYMAGANIA OGÓLNE

### Personel

1. Personel (w tym personel sprząający, techniczny i pracownicy kontroli jakości) zatrudniany w obszarach wytwarzania i badania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych jest odpowiednio przeszkolony oraz przechodzi szkolenia okresowe w zakresie wytwarzanych produktów. Szkolenia obejmują środki ochrony produktu, personelu i środowiska.
2. Mając na względzie bezpieczeństwo produktu należy wziąć pod uwagę stan zdrowia personelu. Jeżeli jest to konieczne, personel zaangażowany w produkcję, konserwację, badania i opiekę nad zwierzętami (oraz przeprowadzający audyty wewnętrzne) ma przechodzić odpowiednie szczepienia i regularne badania kontrolne.
3. Wszelkie zmiany stanu zdrowia personelu, które mogłyby mieć negatywny wpływ na jakość produktu skutkują odsunięciem od pracy w obszarze produkcji i są odpowiednio rejestrowane. Personel pracujący przy produkcji szczepionki BGC oraz produktów tuberkulinowych ma być poddawany regularnym badaniom kontrolnym pod kątem immunologicznym lub regularnie poddawać się badaniu RTG klatki piersiowej. Kontrola zdrowia personelu ma być współmierna do ryzyka; w przypadku personelu pracującego z niebezpiecznymi organizmami należy zasięgnąć porady lekarza.
4. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego należy wprowadzić ograniczenia ruchu dla wszystkich pracowników (w tym pracowników kontroli jakości, personelu technicznego i sprząającego) i prowadzić kontrole zgodnie z wymaganiami zarządzania ryzykiem jakości (QRM – Quality Risk Management). Personel nie może przechodzić z obszaru, gdzie jest narażony na działanie mikroorganizmów żywych, organizmów modyfikowanych genetycznie, toksyn lub zwierząt do obszaru, w którym pracuje się z innymi produktami, produktami inaktywowanymi lub innymi organizmami. Jeżeli jednak przejście z jednego obszaru do drugiego jest nieuniknione, należy zastosować środki kontroli zanieczyszczenia oparte na wymaganiach zarządzania ryzykiem jakości.

### Pomieszczenia i wyposażenie

5. Elementem strategii kontroli jest dostosowanie poziomu kontroli środowiska produkcyjnego w zakresie zanieczyszczeń mechanicznych i mikrobiologicznych odpowiednio do wytwarzanej substancji czynnej, półproduktu lub produktu końcowego oraz do etapu produkcji, z uwzględnieniem potencjalnego poziomu zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i ryzyka związanego z produktem. Program monitoringu środowiska jest uzupełniony metodami wykrywania obecności określonych mikroorganizmów (tj. organizmów gospodarza, drożdży, pleśni, beztlenowców), zgodnie ze wskazaniem procesu zarządzania ryzykiem jakości.
6. Pomieszczenia, w których prowadzone jest wytwarzanie oraz pomieszczenia służące do przechowywania, procesy i klasyfikacja środowiskowa są zaprojektowane w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu produktów czynnikami zewnętrznymi. Zapobieganie wystąpieniu zanieczyszczenia jest lepszą praktyką niż wykrywanie i usuwanie zanieczyszczenia, pomimo, że podczas procesów fermentacji i hodowli komórkowej pojawienie się takich zanieczyszczeń jest możliwe. Jeżeli procesy nie są zamknięte i produkt jest narażony na działanie bezpośredniego otoczenia (np. podczas dodawania substancji odżywczych, podłoża, buforów, gazów, czynności wykonywanych podczas wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej), należy stosować odpowiednie środki kontroli, w tym kontroli procesu i środowiska, zgodnie z wymaganiami zarządzania ryzykiem jakości. Przy wyborze poziomu klasy środowiska i odpowiadającej mu kontroli, wymagania zarządzania ryzykiem jakości uwzględniają wymagania przedstawione w stosownych punktach Aneksu I.

7. Praca z żywymi komórkami mającymi zdolność przetrwania w środowisku wytwarzania jest prowadzona w dedykowanych obszarach produkcji. Dedykowane obszary produkcji należy wykorzystywać do wytwarzania organizmów patogennych (tj. o poziomie bezpieczeństwa biologicznego: 3 lub 4).
8. Wytwarzanie różnych produktów leczniczych w jednym obszarze produkcyjnym jest dozwolone, z zastrzeżeniem uwzględnienia następujących środków kontrolnych lub równoważnych im środków (odpowiednich do rodzaju wytwarzanego produktu) w celu zapobieżenia wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego:
  - a) znajomość kluczowych właściwości komórek, organizmów i wszelkich czynników ubocznych (jak np. patogeniczność, wykrywalność, wytrzymałość, podatność na inaktywację) występujących w tym samym obszarze produkcyjnym,
  - b) jeżeli wytwarzanie obejmuje wiele małych serii wytwarzanych z różnych materiałów wyjściowych (np. produkty oparte na komórkach), przed akceptacją równoległych prac podczas opracowywania strategii kontroli bierze się pod uwagę takie czynniki, jak stan zdrowia dawców oraz ryzyko całkowitej utraty produktu od lub dla określonego pacjenta,
  - c) niepowiązane obszary oraz sprzęt są chronione przed wniknięciem organizmów żywych i spor poprzez zabezpieczenie wszystkich potencjalnych dróg wprowadzenia zanieczyszczenia krzyżowego, stosowanie elementów jednorazowego użytku i odpowiednich rozwiązań technicznych, np. systemów zamkniętych,
  - d) stosowanie środków kontroli mających na celu usunięcie organizmów i spor przed rozpoczęciem wytwarzania kolejnego produktu; kontrola obejmuje system wentylacyjno-klimatyzacyjny, czyszczenie i odkażanie w zakresie organizmów i spor będzie zwalidowane,
  - e) w przypadku, gdy mikroorganizmy są zdolne do przeżycia w środowisku wytwarzania, jeżeli dostępne są takie metody, podczas wytwarzania oraz po czyszczeniu i odkażaniu, w obszarach przyległych realizowany jest monitoring środowiskowy w zakresie wytwarzanych mikroorganizmów, zwraca się szczególną uwagę na ryzyko związane z zastosowaniem sprzętu monitorującego (np. monitoringu cząsteczek w powietrzu) w obszarach pracy z organizmami żywymi lub wytwarzającymi spory,
  - f) produkty, sprzęt, sprzęt pomocniczy (np. służący do kalibracji i walidacji) oraz przedmioty jednorazowego użytku mają być przenoszone na terenie danego obszaru oraz usuwane z takich obszarów w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu innych obszarów, produktów oraz różnych etapów wytwarzania (np. w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu produktów inaktywowanych lub toksoidów produktami nieinaktywowanymi),
  - g) wytwarzanie kampanijne tj. wytwarzanie kilku serii tego samego produktu jedna po drugiej w określonym okresie czasu, z zastosowaniem przyjętych środków kontroli przed przystąpieniem do wytwarzania kolejnego produktu. Produkty nie są wytwarzane w tym samym czasie, ale mogą być wytwarzane na tym samym sprzęcie.
9. Konieczność zapewnienia pomieszczeń dedykowanych do operacji końcowych (formulacja, napełnianie i pakowanie) zależy od wyżej wspomnianych czynników oraz od takich kwestii, jak specjalne wymagania dla biologicznych produktów leczniczych oraz od właściwości innych produktów, w tym 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 ochrony bezpośredniej i pośredniej i czyszczenia na wypadek rozlania.
10. Środki i procedury dotyczące ochrony bezpośredniej i pośredniej (tj. służące bezpieczeństwu środowiska i operatora) nie są sprzeczne z procedurami pozwalającymi zapewnić jakość produktu.
11. Centrale do uzdatniania powietrza są zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w sposób minimalizujący ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy różnymi obszarami wytwarzania. Może także zaistnieć konieczność dedykowania takiej centrali do określonego obszaru. W oparciu o wymagania zarządzania ryzykiem jakości należy rozważyć potrzebę użycia instalacji wentylacyjnej zapewniającej 100 % świeżego powietrza.
12. Obszary, w których panuje nadciśnienie wykorzystywane są w procesach wytwarzania produktów sterylnych. Z przyczyn bezpieczeństwa, w określonych obszarach, w punkcie ekspozycji na patogeny dopuszcza się występowanie podciśnienia. Jeżeli do aseptycznego przetwarzania materiałów, z którymi wiąże się określone ryzyko (np. patogeny) wykorzystywane są obszary, gdzie panuje podciśnienie lub stosowane są boksy bezpieczne biologicznie, należy je otoczyć czystą strefą nadciśnienia o odpowiedniej klasie. Kaskady ciśnień są jasno określone i podlegają ciągłemu monitoringowi z odpowiednimi ustawieniami progów alarmowych.
13. Sprzęt wykorzystywany podczas pracy z żywymi organizmami i komórkami, w tym sprzęt do pobierania prób, jest zaprojektowany tak, aby zapobiegać wystąpieniu jakiegokolwiek zanieczyszczenia podczas wykonywania takich czynności.



14. Opracowane są wymagania ochrony bezpośredniej, które poddawane są okresowym kontrolom w celu uniemożliwienia przedostania się czynników biologicznych do bezpośredniego środowiska pracy.
15. Jeżeli jest to możliwe, zaleca się stosowanie systemów czyszczenia w miejscu (CIP – Cleaning In Place) i sterylizacji w miejscu (SIP – Sterilization In Place). Istnieje możliwość parowej sterylizacji zaworów urządzeń służących do fermentacji.
16. Filtry powietrza są hydrofobowe a okres ich użytkowania jest zwalidowany, między innymi w oparciu o testy integralności prowadzone w odpowiednich odstępach czasu ustalonych na podstawie zasad zarządzania ryzykiem jakości.
17. Systemy odwadniania są zaprojektowane w sposób pozwalający na skuteczną neutralizację lub odkażenie ścieków w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego. Przepisy prawa w zakresie minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego, odpowiednio do ryzyka związanego z zagrożeniem biologicznym, jakie stanowią odpady są przestrzegane.
18. Z uwagi na zmienność produktów biologicznych lub procesów wytwórczych, w trakcie realizacji procesu produkcyjnego odpowiednie lub krytyczne materiały wyjściowe (takie jak pożywki i bufony) są mierzone lub ważone. W takich przypadkach zezwala się na przechowywanie przez określony czas niewielkich ilości materiałów wyjściowych w obszarze produkcji w oparciu o określone kryteria, np. w okresie trwania wytwarzania serii lub trwania kampanii.

#### Zwierzęta

19. W procesie wytwarzania biologicznych produktów leczniczych wykorzystuje się wiele gatunków zwierząt. Ponadto, zwierzęta mogą być również wykorzystywane do kontroli jakości w analizach, takich jak badania pirogenności lub aktywności biologicznej np. szczepionka na krztusiec (myszy), pirogenność (króliki), szczepionka BCG (świnki morskie). Zwierzęta te można podzielić na dwie ogólne grupy źródłowe:
  - a) grupy żywe, stada, gromady: przykłady obejmują szczepionkę przeciwko polio (małpy), surowice odpornościowe przeciwko jadom węży i tężcowi (konie, owce i kozy), alergeny (koty), szczepionkę przeciwko wściekliźnie (króliki, myszy i chomiki), produkty transgeniczne (kozy, bydło),
  - b) tkanki i komórki zwierzęce uzyskane pośmiertnie oraz z takich obiektów jak rzeźnie: przykłady obejmują komórki ksenogeniczne uzyskane z tkanek i komórek zwierzęcych, komórki odżywcze wspierające wzrost niektórych produktów leczniczych terapii zaawansowanej, źródła enzymów, antykoagulantów i hormonów (owce i świnię).
20. Poza zapewnieniem zgodności z przepisami TSE – Transmissible Spongiform Encephalopathies, w ramach ciągłych programów zdrowotnych, monitorowane i rejestrowane są również inne czynniki przypadkowe (choroby odzwierzęce, choroby zwierząt źródłowych). W celu opracowania takich programów należy zasięgnąć porady eksperta. Przypadki wystąpienia złego stanu zdrowia zwierząt źródłowych lub dawców badane są pod kątem możliwości dalszego wykorzystywania chorych zwierząt oraz zwierząt mających kontakt ze zwierzętami chorymi (w procesie wytwarzania jako źródło materiałów wyjściowych i surowców, w kontroli jakości i badaniach bezpieczeństwa). Podejmowane decyzje są dokumentowane. Opracuje się wsteczną procedurę identyfikacji mającą na celu identyfikację biologicznych substancji lub produktów leczniczych, które mogą ucieść wskutek wykorzystania lub włączenia materiałów zwierzęcych lub ludzkich w przypadku, gdy takie materiały nie przejdą badań przed zwolnieniem do obrotu lub gdy problem staje się widoczny u zwierzęcia lub człowieka, która pozwoli uzyskać informacje niezbędne do podjęcia decyzji dotyczącej użyteczności biologicznej substancji czynnej lub produktu leczniczego, do produkcji których wykorzystano materiały wyjściowe lub surowce pochodzenia zwierzęcego. Proces podejmowania decyzji może obejmować ponowne przeprowadzenie badań przechowywanych prób z poprzedniego poboru pochodzących od tego samego dawcy zwierzęcego (o ile to właściwe) w celu określenia ostatecznej negatywnej donacji. Okres wycofania czynników terapeutycznych stosowanych w procesie leczenia zwierzęcia źródłowych lub (dawcy zwierzęcego) jest udokumentowany, a na jego podstawie należy określić okres czasu, na jaki zwierzęta zostaną usunięte z programu.
21. Zwraca się szczególną uwagę na zapobieganie i monitorowanie infekcji zwierząt źródłowych. Środki ochrony obejmują pobór, obiekty, hodowle, procedury zapewnienia bezpieczeństwa biologicznego, systemy badań, kontrolę ściótek i paszy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zwierząt wolnych od specyficznych patogenów (SPF – Specified Pathogen Free), które stanowią źródło zwierzęce (np. kurczaki, embiony lub hodowle komórek), które jest wykorzystywane do wytwarzania lub kontroli jakości biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych od grup (stad lub gromad) zwierząt wolnych od patogenów. Takie stada lub gromady definiuje się jako zwierzęta żyjące w takim samym środowisku, mające opiekunów, którzy nie mają styczności z grupami innymi niż SPF, dla których wymogi monografii farmakopealnej są spełnione. Monitoring miejsc, w których trzymane są zwierzęta i monitoring zdrowia innych kategorii zwierząt (np. zdrowych stad lub gromad) jest opracowany.

22. W przypadku produktów wytwarzanych ze zwierząt transgenicznych zapewnia się możliwość prześledzenia procesu tworzenia tych zwierząt ze zwierząt źródłowych.
23. Przestrzega się przepisów dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych i innych celów naukowych w zakresie warunków utrzymania, opieki i kwarantanny. Miejsca, w jakich trzymane są zwierzęta wykorzystywane do produkcji i kontroli biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych oddzielone są od obszarów produkcji i kontroli.
24. Kluczowe kryteria dla różnych gatunków zwierząt „mają być monitorowane i rejestrowane. Kryteria te mogą obejmować wiek, wagę i stan zdrowia zwierzęcia.
25. Zwierzęta, czynniki biologiczne oraz wykonywane badania są objęte systemem identyfikacji w celu uniknięcia pomyłek oraz w celu kontroli zidentyfikowanych zagrożeń.

#### **Dokumentacja**

26. Materiały wyjściowe i surowce mogą wymagać dodatkowej dokumentacji dotyczącej źródła, pochodzenia, łańcucha dystrybucji, metody wytwarzania i stosowanej kontroli w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu kontroli, w tym kontroli jakości mikrobiologicznej.
27. Niektóre rodzaje produktów wymagają zdefiniowania materiałów stanowiących serię, w szczególności komórki somatyczne w kontekście produktów leczniczych terapii zaawansowanej. W przypadku przeszczepów autologicznych oraz dopasowania dawcy, wytworzony produkt jest traktowany jako seria.
28. Jeżeli wykorzystywane są komórki lub tkanki pochodzenia ludzkiego, wymagana jest pełna identyfikowalność począwszy od materiałów wyjściowych i surowców, wszystkich substancji, które miały styczność z komórkami lub tkankami, zgodnie z przepisami art. 15 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121), po potwierdzenie otrzymania produktów w miejscu ich wykorzystywania, przy zachowaniu zasad prywatności osób i poufności informacji dotyczących zdrowia. Dane umożliwiający identyfikowalność są przechowywane przez okres 30 lat po upływie daty ważności produktu leczniczego. Należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie możliwości identyfikowalności produktów leczniczych o specjalnym przeznaczeniu, np. komórek od zgodnego dawcy. W zakresie składników krwi, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania produktów leczniczych jako materiały wyjściowe zastosowanie mają przepisy dotyczące identyfikowalności krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach. W zakresie wymogu identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej dotyczącego komórek ludzkich, w tym komórek krwiotwórczych, należy spełniać wymagania określone w przepisach dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich i przepisach dotyczących możliwości śledzenia, powiadamiania o poważnych i niepożądanych reakcjach i zdarzeniach oraz niektórych wymagań technicznych dotyczących kodowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich. Ustalenia pozwalające na uzyskanie identyfikowalności oraz okres archiwizacji są uwzględnione w umowie technicznej zawartej pomiędzy stronami odpowiedzialnymi.

#### **Produkcja**

29. Mając na uwadze zmienność charakteryzującą wiele biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, podczas Przeglądu Jakości Produktu są oceniane działania mające na celu zwiększenie odporności procesu na zmiany i tym samym zmniejszenie zmienności procesu i zwiększenie odtwarzalności na różnych etapach życia produktu, jak np. projektowanie procesu.
30. Ponieważ warunki hodowli, podłoża oraz odczynniki przyczyniają się do wzrostu komórek i organizmów mikrobiologicznych zwykle w warunkach jałowych, w strategii kontroli zwraca się szczególną uwagę na zapobieganie lub minimalizację wystąpienia niechcianego skażenia wstępnego i związanych z nim metabolitów oraz endotoksyn. W przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej opartych na komórkach, gdzie serie produkcyjne są często niewielkie, i ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy przygotowanymi komórkami pochodzącymi od różnych dawców o różnym stanie zdrowia kontroluje się zgodnie z określonymi procedurami i wymogami

#### **Materiały wyjściowe i surowce**

31. Źródło, pochodzenie i przydatność biologicznych materiałów wyjściowych i surowców (np. krioprotektantów, komórek odżywczych, odczynników, pożywek, buforów, surowic, enzymów, cytokin, czynników wzrostu) jest jasno określone. W przypadku gdy niezbędne badania są długotrwałe, dopuszcza się rozpoczęcie procesu produkcyjnego przed uzyskaniem wyników badań, a ryzyko wykorzystania

- potencjalnie wadliwych materiałów i ich ewentualny wpływ na inne serie mają być zrozumiałe i poddane ocenie zgodnie z wymaganiami zarządzania ryzykiem jakości. W takich przypadkach, zwolnienie produktu gotowego uzależnione jest od uzyskania zadowalających wyników badań. Identyfikacja wszystkich materiałów wyjściowych jest zgodna z wymogami stawianymi na danym etapie wytwarzania. Dalsze wymagania dla biologicznych produktów leczniczych przedstawiono w części I oraz Aneksie 8, natomiast dla biologicznych substancji czynnych – w części II.
32. Ryzyko zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i surowców podczas realizacji łańcucha dostaw zostaje poddane ocenie ze szczególnym uwzględnieniem TSE. Należy również uwzględnić materiały mające bezpośredni kontakt z wyposażeniem produkcyjnym lub produktem (np. żywność wykorzystywana w symulacjach procedur i smary mogące mieć styczność z produktem).
  33. Mając na uwadze fakt, że ryzyko wiążące się z zanieczyszczeniem oraz wpływ takiego zanieczyszczenia na produkt gotowy jest takie samo na poszczególnym etapie wytwarzania, stworzenie strategii kontroli mającej na celu ochronę produktu, przygotowanie roztworów, buforów i innych dodatków jest zgodne z wymaganiami i wytycznymi przedstawionymi w stosownych punktach Aneksu 1. Jeżeli nie można przeprowadzić sterylizacji końcowej, a możliwość usunięcia zanieczyszczeń mikrobiologicznych jest ograniczona, wówczas środki kontroli wymagane do zapewnienia jakości materiałów wyjściowych oraz kontrola procesu wytwarzania, w szczególności w przypadku produktów opartych na komórkach, mają większe znaczenie. W przypadkach gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub na prowadzenie badań klinicznych określa dozwolony rodzaj lub poziom skażenia wstępnego, na przykład na etapie substancji czynnej, strategia kontroli uwzględnia środki pozwalające na utrzymanie takiego skażenia w określonych limitach.
  34. Jeżeli wymagana jest sterylizacja materiałów wyjściowych, stosuje się, o ile to możliwe, sterylizację termiczną. Gdy jest to konieczne, mogą być również stosowane inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (sterylizacja radiacyjna i filtracja).
  35. Redukcja obciążenia biologicznego związanego z poborem żywych komórek i tkanek może wymagać zastosowania na wczesnych etapach wytwarzania takich środków, jak antybiotyki. Należy unikać takich środków, jednak jeżeli ich zastosowanie okaże się konieczne, to będzie ono uzasadnione i zostaną one usunięte z procesu wytwarzania na etapie określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych.
  36. Dla komórek i tkanek ludzkich wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do produkcji biologicznych produktów leczniczych:
    - a) w Unii Europejskiej, pobieranie, dawstwo i testowanie ma być weryfikowane w ramach zarządzania dostawcami materiałów wyjściowych,
    - b) jeżeli komórki lub tkanki ludzkie są importowane z państw trzecich, mają one spełniać standardy w zakresie jakości i bezpieczeństwa równoważne z standardami określonymi w przepisach Unii Europejskiej,
    - c) w niektórych przypadkach komórki i tkanki wykorzystywane jako materiały wyjściowe do biologicznych produktów leczniczych są przetwarzane w bankach tkanek, tj. w celu stworzenia wczesnych linii lub zbankowanych komórek przed utworzeniem macierzystego (nadrzędnego) banku komórek (MCB – Master Cell Bank). Takie etapy przetwarzania objęte są przepisami dotyczącymi norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich, które uwzględniają konieczność zatrudnienia Osoby Odpowiedzialnej..
    - d) przed transportem do wytwórcy produktów leczniczych, tkanki i komórki zwalniane są przez Osobę Odpowiedzialną w banku tkanek lub komórek. Po dostawie zastosowanie mają wymagania normalnej kontroli materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów leczniczych. Wytwórca produktu leczniczego ma dostęp do wyników badań wszystkich dostarczonych przez bank tkanek lub komórek. Takie informacje służą odpowiedniej segregacji materiału oraz podjęciu stosownych decyzji dotyczących przechowywania. Jeżeli istnieje konieczność rozpoczęcia wytwarzania przed otrzymaniem wyników badań z banku tkanek lub komórek, zezwala się na transport komórek i tkanek do wytwórcy produktu leczniczego pod warunkiem, że zapewniona zostanie odpowiednia kontrola zapobiegająca wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego z tkankami i komórkami zwolnionymi przez Osobę Odpowiedzialną w banku tkanek,
    - e) transport ludzkich komórek i tkanek do miejsca wytwarzania jest uregulowany w pisemnej umowie zawartej pomiędzy odpowiedzialnymi stronami. Wytwórcie posiadają dokumenty dowodzące przestrzegania określonych warunków przechowywania i transportu.
    - f) Utrzymuje się zdolność śledzenia losów od banku tkanek do odbiorcy (odbiorców) i na odwrót, uwzględniając materiały mające kontakt z komórkami lub tkankami,
    - g) strony odpowiedzialne (np. wytwórcy, banki tkanek, sponsorzy, podmioty odpowiedzialne) zawierają umowę techniczną określającą zadania danej ze stron, w tym Osoby Odpowiedzialnej i Osoby Wykwalifikowanej.

37. Dotyczy terapii genowej:

- a) w przypadku produktów składających się z wektorów wirusowych, materiałami wyjściowymi są elementy z których otrzymywane są wektory wirusowe,
  - b) w przypadku produktów zawierających plazmidy, wektory niewirusowe oraz genetycznie zmodyfikowane mikroorganizmy inne niż wirusy lub wektory wirusowe, materiałami wyjściowymi są komponenty zastosowane do stworzenia komórki wytwarzającej, tj. plazmid, bakteria – gospodarz oraz MCB rekombinowanych komórek mikrobiologicznych,
  - c) w przypadku komórek zmodyfikowanych genetycznie, materiałami wyjściowymi są komponenty wykorzystane do uzyskania komórek modyfikowanych genetycznie, tj. materiały wyjściowe do przygotowania wektora oraz komórek ludzkich lub zwierzęcych,
  - d) wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania mają zastosowanie od systemu banku wykorzystanego do wytworzenia wektora lub plazmidu do transferu genów.
38. Jeżeli w procesie wytwarzania funkcję komórek odżywczych pełnią komórki ludzkie lub zwierzęce, należy zapewnić odpowiednią kontrolę obejmującą źródło, badanie, transport i przechowywanie, w tym kontrolę zgodności z przepisami odrębnymi dotyczącymi pobierania, przechowywania i przeszczepiania komórek, tkanek i narządów.

#### **Seria posiewowa i system bankowania komórek**

39. W celu zapobiegania niepożądanym zmianom właściwości mogącym wynikać z powtarzających się hodowli i powielania pokoleń, produkcja biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych z hodowli drobnoustrojów, hodowli komórek lub namnażania w zarodkach i w zwierzętach jest oparta na systemie macierzystych i roboczych serii posiewowych lub systemie zbankowanych komórek. System ten może nie mieć zastosowania do wszystkich rodzajów produktów leczniczych terapii zaawansowanej
40. Liczba generacji (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub zbankowanymi komórkami, a produktem końcowym jest zgodna ze specyfikacją przedstawioną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych.
41. W ramach zarządzania cyklem życia produktu, tworzenie serii posiewowych oraz zbankowanymi komórkami, w tym generacji macierzystych i roboczych, jest prowadzone w odpowiednich warunkach z możliwością udowodnienia ich odpowiedniości. Warunki te obejmują odpowiednio kontrolowane środowisko zapewniające ochronę serii posiewowych i zbankowanych komórek oraz personelu pracującego w powyższym zakresie. Podczas zakładania serii posiewowej i zbankowanych komórek, żaden inny żywy lub zakaźny materiał (wirusy, linie komórkowe lub szczepy komórkowe) nie jest równocześnie przygotowywany przez te same osoby i w tym samym pomieszczeniu. Dla etapów poprzedzających generację hodowli macierzystej lub zbankowanych komórek, gdzie zastosowanie mają wyłącznie wymagania dobrej praktyki wytwarzania, zapewniona jest dostępność dokumentacji w celu wsparcia identyfikowalności, w tym kwestii dotyczących elementów zastosowanych podczas rozwoju wraz z ich potencjalnym wpływem na bezpieczeństwo produktu (np. odczynniki pochodzenia biologicznego), począwszy od pierwotnego źródła i rozwoju genetycznego, jeżeli to właściwe. W przypadku szczepionek zastosowanie mają wymagania monografii farmakopei europejskiej 2005; 153 „Szczepionki do stosowania u ludzi”.
42. Po stworzeniu macierzystego (nadrzędnego) i roboczego banku komórek i roboczych serii posiewowych, postępuje się zgodnie z procedurami dotyczącymi kwarantanny i zwalniania. Zawierają one odpowiednią charakterystykę i testy na obecność zanieczyszczeń. Ciągłość przydatności do użycia jest udowodniona przez zgodność charakterystyki jakości kolejnych serii produktu. Dowody stabilności i odzysku materiału posiewowego i zbankowanego są dokumentowane, a rejestr jest prowadzony w sposób umożliwiający przeprowadzenie oceny trendów.
43. Serie posiewowe oraz zbankowane komórki są przechowywane i używane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia lub zmian (np. przechowywanie w parach ciekłego azotu w szczelnie zamkniętych pojemnikach). Środki kontroli stosowane w zakresie przechowywania różnych hodowli lub komórek w tym samym obszarze lub sprzęcie zapobiegają pomieszeniu i uwzględniać zakaźny charakter materiałów w celu zapobieżenia wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego.
44. Produkty lecznicze oparte na komórkach są często otrzymywane ze zbioru komórek uzyskanego z ograniczonej liczby pasaży. W przeciwieństwie do dwurzędowego systemu macierzystych (nadrzędnych) i roboczych banków komórek, liczba serii produkcyjnych ze zbioru komórek jest ograniczona ilością podziałów uzyskanych po wzroście i nie obejmuje całego cyklu życia produktu. Zmiany zbioru komórek są objęte protokołem walidacji.
45. Pojemniki do przechowywania są być hermetyczne, opatrzone czytelnymi etykietami i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Rejestr jest prowadzony. Temperaturę przechowywania rejestruje się w

sposób ciągły a poziom ciekłego azotu, o ile jest stosowany, jest nieprzerwanie monitorowany. Odchylenia od założonych limitów oraz podjęte działania korygujące i zapobiegawcze są rejestrowane.

46. Zaleca się rozdzielanie materiałów i przechowywanie uzyskanych w ten sposób części w różnych miejscach w celu zminimalizowania ryzyka całkowitej utraty materiałów. Kontrole prowadzone w takich lokalizacjach zapewniają spełnienie wymogów określonych w powyższych punktach.
47. Warunki przechowywania i przetwarzania materiałów podlegają tym samym procedurom i parametrom. Jeżeli jakiś pojemnik zostanie usunięty z systemu zarządzania serii posiewowej lub zbankowanych komórek, nie może on ponownie zostać dołączony.

#### **Reguły postępowania**

48. Zarządzanie zmianami, uwzględnia wpływ zmian, w tym skutki zbiorcze (np. modyfikacji procesu), na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu gotowego.
49. Krytyczne parametry operacyjne (procesowe) lub inne parametry wejściowe, które mają wpływ na jakość produktu są identyfikowane, walidowane, dokumentowane oraz utrzymywane w wymaganym zakresie.
50. Strategia kontroli wprowadzania sprzętu i materiałów do obszarów produkcji jest oparta na zasadach zarządzania ryzykiem jakości. W przypadku procesów aseptycznych, sprzęt i materiały, które są odporne na temperaturę mają być wprowadzane do obszaru czystego lub obszaru czystego chronionego (obszar zbudowany i użytkowany w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru chronionego tzn. obszaru zbudowanego i użytkowanego w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz obszaru, wyposażony w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza wylotowego) poprzez autoklaw przelotowy lub piec. Pozostały sprzęt oraz materiały wprowadzane są poprzez służę z wzajemnie połączonym systemem drzwi, gdzie poddane zostaną skutecznym procedurom dezynfekcji powierzchni. Dopuszcza się sterylizację sprzętu i materiałów w innych miejscach, 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.
51. Przydatność pożywek do wzrostu hodowli oraz, że są odpowiednie do zamierzonego zastosowania jest wykazana. Jeżeli to możliwe, podłoża wzrostowe mają być wyjaławiane in situ. Tam, gdzie jest to możliwe, dodawanie gazów, pożywek, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie do fermentorów ma odbywać się w linii przez filtry sterylizujące.
52. Dodawanie materiałów lub hodowli do fermentorów lub innych pojemników, jak również pobieranie prób jest prowadzone w ściśle kontrolowanych warunkach w celu zapobieżenia wystąpieniu zanieczyszczenia. Należy się upewnić, że naczynia produkcyjne są prawidłowo połączone w momencie dodawania materiałów lub pobierania prób.
53. W przypadku niektórych procesów produkcyjnych (np. fermentacji) konieczny może okazać się ciągły monitoring. Dane uzyskane z takiego monitoringu dołączane są do raportów serii. Jeżeli wykorzystywane są hodowle ciągłe, należy zwrócić szczególną uwagę na wymogi kontroli jakości wynikające z wybranej metody produkcji.
54. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozolu. Ochrona tych operacji jest konieczna, aby zminimalizować przenoszenie żywych mikroorganizmów.
55. Przypadkowe rozlanie, szczególnie w przypadku organizmów żywych, wymaga natychmiastowego podjęcia działań zabezpieczających. Dla każdego organizmu lub grupy organizmów powiązanych dostępne są kwalifikowane środki odkażające. Jeżeli zdarzenie dotyczy różnych szczepów jednego gatunku bakterii lub bardzo podobnych wirusów, proces odkażania jest walidowany na podstawie szczepu reprezentatywnego, chyba że istnieją powody, by sądzić, że mogą występować znaczące różnice w odporności na stosowane środki.
56. W sytuacji oczywistego skażenia, wywołanego np. rozlaniem lub rozpyleniem, lub jeżeli takie zdarzenie obejmuje potencjalnie niebezpieczny organizm, należy odpowiednio odkażić materiały produkcyjne i kontrolne, w tym również dokumentację, lub w inny sposób przenieść informacje.
57. Gdy proces usuwania lub inaktywacji wirusów prowadzony jest podczas wytwarzania, należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć ryzyka ponownego zanieczyszczenia inaktywowanych produktów tymi, które nie zostały poddane procesowi inaktywacji.
58. Jeżeli produkty są inaktywowane za pomocą odczynnika (np. mikroorganizmów w procesie wytwarzania szczepionek), proces ten zapewnia całkowitą inaktywację organizmów żywych. Poza dokładnym wymieszeniem hodowli z czynnikiem inaktywującym, zwraca się uwagę na styczność wszystkich powierzchni, które mają kontakt z produktem i są narażone na działanie żywych hodowli oraz, jeżeli istnieje taki wymóg, należy rozważyć przeniesienie do drugiego naczynia.
59. Do badań chromatograficznych stosuje się szeroki zakres sprzętu. Wymagania zarządzania ryzykiem jakości są zastosowane do opracowania strategii kontroli matryc, osłon i powiązanego sprzętu, jeżeli jest

on wykorzystywany w kampanii produkcyjnej i w środowiskach gdzie wytwarza się wiele produktów. Nie zaleca się ponownego wykorzystywania tej samej matrycy na różnych etapach przetwarzania. Kryteria akceptacji, warunki operacyjne, metody regeneracji, żywotność oraz metody sanizacji lub sterylizacji kolumn są określone.

60. W przypadku stosowania sprzętu lub materiałów napromieniowanych, stosuje się zapisy Aneksu 12 niniejszego załącznika .
61. Jeżeli produkty gotowe lub półprodukty stwarzają wyjątkowe ryzyko, opracowuje się system zapewniający szczelne zamknięcie napełnionych pojemników, jak również procedury postępowania w przypadku przecieków lub rozlania. Napełnianie i pakowanie są objęte procedurami pozwalającymi na utrzymanie produktu w określonych limitach, np. czasu lub temperatury.
62. Działania dotyczące fiolek zawierających żywe czynniki biologiczne są wykonywane w sposób zapobiegający skażeniu innych produktów lub przedostaniu się żywych organizmów do środowiska pracy lub środowiska zewnętrznego. Zdolność takich organizmów do utrzymania się przy życiu oraz klasyfikacja biologiczna są uwzględniane jako element zarządzania takim ryzykiem.
63. Należy zwracać szczególną uwagę na przygotowanie, drukowanie, przechowywanie i naklejanie etykiet, w tym na treść zamieszczaną na produktach przygotowanych dla określonego pacjenta lub oznaczającą zastosowanie inżynierii genetycznej zamieszczanych zarówno na opakowaniach bezpośrednich produktów leczniczych, jak i opakowaniach zewnętrznych produktów leczniczych. W przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej do użytku autologicznego, na opakowaniu zewnętrznym, lub jeżeli nie ma opakowania zewnętrznego – na opakowaniu bezpośrednim ma znajdować się oznaczenie danego pacjenta i oświadczenie „wyłącznie do użytku autologicznego”.
64. Należy sprawdzić wytrzymałość etykiet na bardzo niskie temperatury, jeżeli są takie stosowane.
65. Jeżeli informacje o zdrowiu dawcy (ludzkiego bądź zwierzęcego) zostaną udostępnione dopiero po pobraniu materiału, a mają one wpływ na jakość produktu, należy rozważyć wdrożenie procedury wycofania.

#### **Kontrola Jakości**

66. Kontrole międzyoperacyjne (śródpocesowe) mają większe znaczenie w zakresie zapewniania powtarzalności jakości biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych niż w przypadku produktów tradycyjnych. Testy kontroli międzyoperacyjnej wykonywane są na odpowiednich etapach produkcji tak, aby warunki mające wpływ na jakość produktu gotowego były kontrolowane.
67. Jeżeli istnieje możliwość przechowywania półproduktów przez dłuższe okresy czasu (dni, tygodnie lub dłużej), należy rozważyć włączenie serii produktu gotowego wytworzonego z materiałów przechowywanych przez maksymalny okres międzyoperacyjny (śródpocesowy) do bieżącego programu stabilności.
68. Określone rodzaje komórek (np. komórki autologiczne wykorzystywane w produktach leczniczych terapii zaawansowanej) mogą być dostępne w ograniczonych ilościach i, o ile zezwala na to pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, można opracować i udokumentować zmodyfikowaną strategię badań oraz archiwizację prób.
69. Badania jałowości dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej opartych na komórkach prowadzi się na wolnych od antybiotyków hodowlach komórek lub zbankowanych komórkach w celu udowodnienia braku zanieczyszczenia bakteryjnego oraz grzybiczego oraz umożliwienia wykrycia organizmów wymagających, jeżeli jest to właściwe.
70. Zapewnia się odpowiednią strategię kontroli dla biologicznych produktów leczniczych o krótkim okresie ważności, który dla celów Aneksu oznacza okres równy bądź krótszy niż 14 dni, oraz wymagających certyfikacji serii przed zakończeniem wszystkich badań produktu gotowego w ramach kontroli jakości. Takie kontrole są oparte na dobrym zrozumieniu produktu i realizacji procesu, oraz uwzględniać kontrole i właściwości materiałów wyjściowych i surowców. Dokładny i szczegółowy opis całej procedury zwalniania, w tym opis obowiązków pracowników zaangażowanych w ocenę produkcji i danych analitycznych jest kluczowy. Należy zadbać o ciągłość oceny wydajności systemu zapewnienia jakości oraz prowadzić zapisy w sposób umożliwiający przeprowadzenie oceny trendów. Jeżeli badania produktu końcowego są niedostępne z uwagi na krótki okres ważności produktu leczniczego, należy rozważyć alternatywne metody pozyskiwania równoważnych danych (np. szybkie metody badań mikrobiologicznych) w celu umożliwienia wstępnej certyfikacji serii. Procedurę certyfikacji i zwalniania serii można przeprowadzić w minimum 2 etapach:
  - a) ocena zapisów wytwarzania serii, wyników monitoringu mikrobiologicznego (jeżeli są dostępne) obejmującego warunki produkcji, odchylenia od procedur oraz dostępne wyniki badań analitycznych mają być ocenione przez wyznaczoną osobę i dostępne do wglądu podczas przygotowania wstępnej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną,

- b) ocena wyników końcowych testów analitycznych i innych dostępnych danych w celach certyfikacji końcowej prowadzonej przez Osobę Wykwalifikowaną.

(Procedura opisująca kroki, w tym współpracę z personelem klinicznym, które należy podjąć w przypadku uzyskania wyników poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification) jest opracowana. Tego typu zdarzenia jest dokładnie zbadać oraz podjąć stosowne czynności naprawcze i zapobiegawcze w celu uniknięcia takich zdarzeń w przyszłości.)

## **CZEŚĆ B.SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE WYBRANYCH RODZAJÓW PRODUKTÓW**

### **B1. PRODUKTY POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO**

Poniższa część ma zastosowanie do materiałów pochodzenia zwierzęcego, w tym materiałów uzyskanych z takich obiektów, jak rzeźnie. Z uwagi na to, że łańcuchy dostaw mogą być obszerne i złożone, stosowany jest nadzór oparty na zasadach zarządzania ryzykiem jakości. Ponadto, wymagania monografii farmakopei europejskiej, są przestrzegane z uwzględnieniem potrzeby przeprowadzenia określonych badań na pewnych etapach. Dostępność dokumentacji dowodzącej możliwości prześledzenia łańcucha dostaw oraz jasny podział ról jednostek tworzących taki łańcuch, zazwyczaj z uwzględnieniem odpowiednio szczegółowego i aktualnego schematu procesu jest zapewniona.

1. Programy monitoringu chorób zwierząt mających znaczenie dla zdrowia ludzkiego są zapewnione. Przygotowując ocenę czynników i redukcji ryzyka, organizacje biorą pod uwagę uzyskane z wiarygodnych źródeł raporty na temat częstotliwości występowania chorób w kraju. Takie organizacje obejmują Światową Organizację Zdrowia Zwierząt (OIE – Office International des Epizooties). Tego typu działania uzupełnia się danymi z monitoringu i programów kontroli zdrowia na poziomie krajowym i lokalnym. Programy kontroli zdrowia obejmują miejsce pochodzenia zwierząt (np. gospodarstwa i pastwiska) oraz środki kontroli podczas transportu do rzeźni.
2. Jeżeli tkanki zwierzęce pochodzą z rzeźni, należy udowodnić zgodność ich działania z normami odpowiadającymi normom stosowanym w UE. Należy zwrócić uwagę na raporty takich organizacji jak Biuro ds. Żywności i Weterynarii, które weryfikuje zgodność z wymogami w zakresie bezpieczeństwa i jakości żywności oraz przepisami prawa dotyczącymi zdrowia zwierząt i roślin w UE oraz państwach trzecich eksportujących do UE.
3. Środki kontroli obejmujące materiały wyjściowe i surowce w obiektach takich, jak rzeźnie obejmują stosowne elementy Systemu Zarządzania Jakością w celu zapewnienia zadowalającego poziomu wyszkolenia operatorów, identyfikowalności materiałów, kontroli i powtarzalności. Takie środki mogą opierać się na innych źródłach niż dobra praktyka wytwarzania UE, jednak mają zapewniać jednakowy poziom kontroli.
4. Środki kontroli obejmujące materiały wyjściowe i surowce, które zapobiegą ingerencjom mogącym wpłynąć na jakość materiałów lub, przynajmniej dostarczą dowodów na ingerencję podczas wytwarzania i łańcucha dostaw są zapewnione. Powyższe obejmuje transport materiału pomiędzy miejscem początkowego pobrania, częściowego i końcowego oczyszczania, miejscem przechowywania, ośrodkami, konsolidatorami i pośrednikami. Szczegółowe ustalenia udokumentowane są w systemie identyfikowalności, a wszelkie przypadki naruszenia ustaleń są zapisane, zbadane oraz objęte odpowiednimi działaniami.
5. Regularne audyty dostawców materiałów wyjściowych i surowców w celu sprawdzenia zgodności z kontrolą materiałów na różnych etapach wytwarzania są prowadzone. Wszelkie kwestie są zbadane odpowiednio głęboko w stosunku do ich wagi a pełna dokumentacja z wykonanych czynności jest dostępna. Systemy gwarantujące podjęcie skutecznych czynności korygujących i zapobiegawczych są zapewnione
6. Komórki, tkanki i organy przeznaczone do wytwarzania produktów leczniczych opartych na komórkach ksenogenicznych są pobierane od zwierząt hodowanych specjalnie do tego celu w zamknięciu (w obiektach ogrodzonych). Zabrania się wykorzystywania komórek, tkanek i organów pochodzących od dzikich zwierząt lub zwierząt z rzeźni. Podobnie, nie należy wykorzystywać tkanek zwierząt założycieli. Stan zdrowia zwierząt jest monitorowany i dokumentowany.
7. W zakresie produktów leczniczych ksenogenicznej terapii komórkowej, przestrzegane są wymagania dotyczące pobierania i badania komórek zwierzęcych. Pomocny mogą być wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące produktów leczniczych opartych na komórkach "Guideline on xenogenetic cell-based medicinal products" z dnia 22 października 2009 r. (EMA/CHMP/CPWP/83508/2009).

### **B2.ALERGENY**

Materiały mogą być wytwarzane poprzez ekstrakcję z naturalnych źródeł lub metodą rekombinacji DNA.

1. Materiały źródłowe są opisane w sposób szczegółowy, aby zapewnić powtarzalność dostaw; opis uwzględnia np. nazwę zwyczajową i naukową, pochodzenie, charakter, limity zanieczyszczenia, metodę poboru. Materiały pochodzenia zwierzęcego są uzyskiwane ze zdrowych źródeł. Odpowiednią kontrolą bezpieczeństwa biologicznego w zakresie kolonii (np. roztoczy, zwierząt) wykorzystywanych do ekstrakcji alergenów jest zapewniona. Alergeny są przechowywane w określonych warunkach pozwalających na minimalizację ryzyka pogorszenia jakości.
2. Etapy procesu produkcji obejmujące przetwarzanie wstępne, ekstrakcję, filtrację, dializę, zagęszczanie lub liofilizację są szczegółowo opisane i zwalidowane.
3. Procesy modyfikacji wykorzystywane do wytwarzania modyfikowanych ekstraktów alergenów (np. koniugatów albo alergoidów tj. chemicznie zmodyfikowanych alergenów redukujących reaktywność IgE) są opisane. Półprodukty powstające w procesie wytwarzania są określone i kontrolowane..
4. Mieszanki ekstraktów alergenów przygotowywane są z pojedynczych ekstraktów pochodzących z jednego materiału źródłowego. Każdy ekstrakt n traktowany jest jako jedna substancja czynna.

### **B3. SUROWICE ODPORNOŚCIOWE POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO**

1. Kontrola antygenów pochodzenia biologicznego jest prowadzona ze szczególną dokładnością w celu zapewnienia jakości, powtarzalności oraz braku przypadkowych czynników. Przygotowanie materiałów wykorzystywanych do immunizacji zwierząt źródłowych (np. antygenów, adiuwantów, stabilizatorów, nośników haptenu tj. cząsteczek o małej masie cząsteczkowej, które, o ile nie zostały połączone z cząsteczką będącą „nośnikiem”, same w sobie nie mają właściwości antygenowych) oraz przechowywanie takich materiałów tuż przed dokonaniem immunizacji jest zgodne z udokumentowanymi procedurami.
2. Harmonogramy immunizacji, badania krwi i skrwawiania są zgodne z harmonogramami zatwierdzonymi w pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych lub pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
3. Warunki wytwarzania zapewniane w zakresie przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab lub F(ab')<sub>2</sub>) oraz wszelkie inne modyfikacje są zgodne ze zwalidowanymi i zatwierdzonymi parametrami. W przypadku, gdy enzymy składają się z kilku elementów, należy upewnić się, że są one powtarzalne.

### **B4. SZCZEPIONKI**

1. Jeżeli wykorzystywane są jaja, należy upewnić, że stan zdrowia stad źródłowych wykorzystywanych do produkcji jaj jest odpowiedni.
2. Szczelność pojemników służących do przechowywania półproduktów oraz czas utrzymania są poddane walidacji.
3. Pojemników zawierające produkty inaktywowane nie są otwierane. Próby nie są pobierane w obszarach, w których znajdują się żywe czynniki biologiczne.
4. Kolejność dodawania składników czynnych, adiuwantów i substancji pomocniczych podczas formułacji półproduktu lub produktu gotowego jest zgodna ze specyfikacją.
5. Jeżeli w produkcji lub badaniach wykorzystywane są organizmy o podwyższonym poziomie bezpieczeństwa biologicznego (np. pandemiczne szczepy szczepionek) należy zapewnić stosowne środki ochrony, które zostaną zatwierdzone przez właściwe organy państwowe. Dokumenty zawierające takie zatwierdzenie są dostępne do wglądu.

### **B5. PRODUKTY REKOMBINOWANE**

1. Warunki procesu podczas wzrostu komórek, ekspresji białek oraz oczyszczania są utrzymywane w zakresie zwalidowanych parametrów, co pozwala zapewnić powtarzalność produktu z określonym zakresem zanieczyszczenia, które w ramach procesu może zostać zredukowane do akceptowalnych poziomów. Rodzaj komórek wykorzystywanych do produkcji może wymagać intensyfikacji środków zapewniających wolność od wirusów. Okres trwania hodowli ciągłej w przypadku produkcji obejmującej wielokrotny zbiór mieści się w określonym limicie.
2. Proces oczyszczania z niechcianych białek komórek gospodarza, kwasów nukleinowych, wodorowęglanów, wirusów i innych zanieczyszczeń mieści się w zwalidowanych limitach.

### **B6. PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE**

1. Przeciwciała monoklonalne wytwarzane są z hybridom mysich, ludzkich lub metodą rekombinacji DNA. Środki kontroli odpowiednie dla różnych rodzajów komórek źródłowych (w tym komórek odżywczych, jeżeli są wykorzystywane) oraz materiałów stosowanych do stworzenia hybridom lub linii komórek w celu zapewnienia bezpieczeństwa i odpowiedniej jakości produktu są zapewnione. Sprawdza się, czy mieszczą się one w zatwierdzonych limitach. Szczególną uwagę zwraca się na oczyszczenie z wirusów. Ponadto,



należy zaznaczyć, że dane dotyczące produktów wygenerowanych przy zastosowaniu tej samej technologii wytwarzania mogą wystarczyć do potwierdzenia odpowiedniości.

2. Sprawdza się, czy kryteria, monitorowane na końcu cyklu produkcji oraz przy wcześniejszym przerwaniu cyklu produkcyjnego mieszczą się w zatwierdzonych limitach.
3. Warunki wytwarzania zapewniane dla przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv) oraz wszelkie inne modyfikacje (np. radioznakowanie, koniugacja, łączenie chemiczne) są zgodne ze zwalidowanymi parametrami.

#### **B7. PRODUKTY POCHODZĄCE OD ZWIERZĄT TRANSGENICZNYCH**

Powtarzalność materiałów wyjściowych pochodzących z transgenicznego źródła jest trudniejsza do zapewnienia, niż w przypadku nietransgenicznego źródła biotechnologicznego. W związku z tym, wymogi w zakresie udowodnienia powtarzalności serii produktu zostały zaostrzone.

1. Do produkcji biologicznych produktów leczniczych wykorzystuje się wiele gatunków, które mogą zostać wprowadzone do płynów ustrojowych (np. mleka) w celu pobrania oraz oczyszczenia. Zwierzęta znakuje w wyraźny i jednoznaczny sposób. Awaryjny plan działania na wypadek utraty markerów bezpośrednich jest opracowany.
2. Warunki hodowli i opieki nad zwierzętami są określone w sposób minimalizujący narażenie zwierząt na działanie czynników patogenicznych oraz zoonotycznych (tj. chorób zwierzęcych, którymi może zostać zarażony człowiek) stosowne środki ochrony środowiska zewnętrznego są zapewnione. Ponadto, program monitorowania zdrowia jest opracowany oraz wszystkie uzyskane wyniki są dokumentowane. Wszelkie zdarzenia są badane oraz określany jest ich wpływ na dalsze wykorzystanie zwierzęcia oraz poprzednie serie produktu. Zapewnia się, że wszystkie produkty terapeutyczne wykorzystane do leczenia zwierząt nie zanieczyszczają produktu.
3. Genealogia zwierząt założycieli jest udokumentowana do poziomu zwierząt produkcyjnych. Ponieważ z jednego zwierzęcia założyciela genetycznego uzyskiwana będzie linia transgeniczna, nie należy mieszać materiałów z różnych linii transgenicznych.
4. Warunki, w jakich prowadzone są zbiory są z warunkami wymienionymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych. Harmonogram zbiorów i warunków, w jakich można usuwać zwierzęta z produkcji są zgodne z zatwierdzonymi procedurami i limitami akceptacji.

#### **B8. PRODUKTY POCHODZĄCE OD ROŚLIN TRANSGENICZNYCH**

Powtarzalność materiałów wyjściowych pochodzących z transgenicznego źródła jest trudniejsza do zapewnienia, niż w przypadku nietransgenicznego źródła biotechnologicznego. W związku z tym, wymogi w zakresie udowodnienia powtarzalności serii produktu zostały zaostrzone.

1. Poza środkami zapobiegawczymi wymienionymi w części A, konieczne mogą okazać się dodatkowe środki zapobiegające zanieczyszczeniu macierzystych i roboczych banków transgenicznych obcym materiałem roślinnym i innymi czynnikami. Stabilność genu na przestrzeni danej generacji jest monitorowana.
2. Rośliny należy są znakowane i jednoznaczny sposób. Przez cały okres uprawy, w określonych odstępach czasu, sprawdzane są kluczowe właściwości rośliny, w tym stan zdrowia w celu zapewnienia powtarzalności plonów na przestrzeni całego zbioru.
3. Środki bezpieczeństwa w celu ochrony zbiorów są zapewnione w taki sposób, aby, o ile jest to możliwe, zminimalizować narażenie za zanieczyszczenie czynnikami mikrobiologicznymi oraz zapobiec wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego z roślinami niezwiązanymi. Stosowne środki pozwalające zapobiec wystąpieniu zanieczyszczenia wywołanego takimi środkami, jak pestycydy czy nawozy są zapewnione. Ponadto, program monitorowania zdrowia jest opracowany. Wszelkie uzyskane wyniki są dokumentowane, wszelkie zdarzenia są badane oraz określony jest ich wpływ na kontynuację uprawy.
4. Warunki, w jakich zezwala się na usunięcie roślin z produkcji oraz limity akceptacji dla materiałów (np. białek gospodarzy), które mogą mieć wpływ na proces oczyszczania są określone. Należy również sprawdzać, czy wyniki mieszczą się w zatwierdzonych limitach.
5. Warunki środowiskowe (temperatura, deszcz), które mogą mieć wpływ na jakość oraz plon białka rekombinowanego są dokumentowane w zakresie od zasadzenia poprzez uprawę, aż po zbiory oraz przechowywanie zebranych materiałów. Opracowując tego typu kryteria należy także brać pod uwagę wytyczne przedstawione w takich dokumentach jak „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin” wydane przez Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych.

#### **B9. PRODUKTY TERAPII GENOWEJ**

Punkt 2.1 części IV Aneksu do Dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u

ludzi (Dz. Urz. L 311 z 28.11.2001, str. 67), zwanej dalej „dyrektywą 2001/83/WE”, zawiera definicję produktów leczniczych terapii genowej. Wyróżnia się kilka rodzajów produktów leczniczych terapii genowej (produkty zawierające rekombinowane sekwencje (sekwencję) kwasów nukleinowych lub genetycznie zmodyfikowane organizmy lub wirusy oraz produkty lecznicze terapii genowej zawierające genetycznie zmodyfikowane komórki), z których wszystkie objęte są zakresem poniższego rozdziału. Do produktów leczniczych terapii genowej opartych na komórkach zastosowanie mogą mieć niektóre aspekty wytycznych przedstawionych w punkcie B10, część B.

1. Ponieważ komórki wykorzystywane w produktach leczniczych terapii genowej uzyskiwane są od ludzi (komórki autologiczne lub alogeniczne) bądź zwierząt (ksenogeniczne), istnieje potencjalne ryzyko zanieczyszczenia innymi czynnikami. Szczególną uwagę zwraca się na segregację materiałów autologicznych uzyskiwanych od zakażonych dawców. Natężenie kontroli i badania mające zastosowanie do takich materiałów, krioprotektantów, pożywek, komórek i wektorów opiera się na zasadach zarządzania ryzykiem jakości oraz jest zgodne z postanowieniami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub na prowadzenie badań klinicznych. Linie komórkowe wykorzystywane do produkcji wektorów wirusowych oraz mające zastosowanie środki kontroli i badań również opierają się na zasadach zarządzania ryzykiem jakości. Jeżeli to właściwe, należy stosować systemy wirusowych serii posiewowych oraz zbankowanych komórek.
2. Takie czynniki jak charakter materiału genetycznego, rodzaj wektora (wirusowy lub niewirusowy) oraz rodzaj komórek mają znaczenie w kontekście potencjalnych zagrożeń, zanieczyszczenia krzyżowego oraz innych czynników, które bierze się pod uwagę opracowując strategię minimalizacji ryzyka. Taka strategia jest podstawą do opracowania projektu procesu, pomieszczeń przeznaczonych do wytwarzania i przechowywania, a także sprzętu, procedur czyszczenia i odkażania, pakowania, oznaczania i dystrybucji.
3. Wytwarzanie i badanie produktów leczniczych terapii genowej rodzi problemy związane z bezpieczeństwem i jakością produktu gotowego oraz dotyka kwestii bezpieczeństwa zarówno odbiorców takich produktów, jak i personelu. Podejście oparte na ryzyku w zakresie operatora, środowiska i bezpieczeństwa pacjentów jest stosowane. Kontrole w oparciu o klasę zagrożenia biologicznego jest wdrożona. Ponadto, środki bezpieczeństwa przewidziane prawem miejscowym i, jeżeli to właściwe, międzynarodowym są stosowane.
4. Przepływy personelu (w tym Osób Wykwalifikowanych i personelu technicznego) oraz materiałów, w tym tych stosowanych do celów przechowywania i badania (np. próbki materiałów wyjściowych, międzyoperacyjnych oraz produktu gotowego i próbki do celów monitoringu środowiskowego) podlegają kontroli opartej na zasadach zarządzania ryzykiem jakości, z zastosowaniem, tam gdzie jest możliwe, przepływów jednokierunkowych. Należy uwzględnić kwestię przemieszczania się pomiędzy obszarami, na których znajdują się różne organizmy zmodyfikowane genetycznie oraz obszarami, na których znajdują się organizmy niezmodyfikowane genetycznie.
5. Wszelkie szczególne metody czyszczenia i odkażania, wymagane dla wielu organizmów, są uwzględniane w projekcie pomieszczeń i sprzętu. Jeżeli to możliwe, program monitoringu środowiskowego uwzględni metody wykrywania obecności hodowanych organizmów.
6. Jeżeli wykorzystywane są wektory o ograniczonej replikacji, należy zapewnić środki pozwalające zapobiec wprowadzeniu dzikich wirusów, które mogłyby prowadzić do powstania rekombinowanych wektorów zdolnych do replikacji.
7. Plan awaryjny na wypadek niezamierzonego uwolnienia zdolnych do życia organizmów jest opracowany. Plan ten przedstawia metody i procedury ograniczenia rozprzestrzeniania się takich organizmów, ochrony operatorów, czyszczenia, odkażania i bezpiecznego powrotu do pracy. Ocenę wpływu takiego zdarzenia na pobliskie produkty oraz inne produkty znajdujące się w skażonym obszarze jest przeprowadzona.
8. Pomieszczenia, w których wytwarzane są wirusy wektorowe są odpowiednio oddzielone od innych obszarów. Skuteczność środków zastosowanych w celu oddzielenia takich obszarów jest udowodniona. Tam, gdzie jest to możliwe stosuje się systemy zamknięte. Dodatki w zakresie poboru prób i transfery zapobiegają uwolnieniu materiału wirusowego.
9. Zabrania się równoległego wytwarzania różnych wektorów wirusowych terapii genowej na tym samym obszarze, natomiast równoległe wytwarzanie niewirusowych wektorów w tym samym obszarze jest objęte kontrolą w oparciu o wymagania zarządzania ryzykiem jakości QRM. Skuteczność procedur zmian pomiędzy kampaniami jest udowodniona.
10. Wystarczająco szczegółowy opis produkcji wektorów i zmodyfikowanych genetycznie komórek w celu zapewnienia identyfikowalności produktów od materiałów wyjściowych (plazmidów, stosownych genów i sekwencji regulatorowych, banków komórek oraz zbioru wektorów wirusowych i niewirusowych) do produktu gotowego jest udostępniony.
11. Transport produktów zawierających lub składających się z organizmów modyfikowanych genetycznie spełnia wymogi określone w mających zastosowanie przepisów prawa.

12. Wymagania mające zastosowanie w zakresie transferu genów do komórek ex-vivo, które poddawane są procedurom poza żyjącym organizmem, a następnie są zwracane do organizmu, są następujące:
- a) transfer odbywa się w dedykowanych pomieszczeniach z zastosowaniem odpowiednich środków ostrożności;
  - b) konieczne jest zastosowanie odpowiednich środków, w tym zatwierdzonych procedur czyszczenia (z uwzględnieniem tych wspomnianych w punkcie 10 części A), w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego i przemieszania komórek pochodzących od różnych pacjentów. Równoległe stosowanie różnych wektorów wirusowych będzie objęte kontrolą w oparciu o wymagania zarządzania ryzykiem jakości. Zabrania się stosowania niektórych wektorów wirusowych (np. retrowirusów lub lentiwirusów) w procesie wytwarzania genetycznie zmodyfikowanych komórek do momentu udowodnienia braku wektorów zanieczyszczających zdolnych do replikacji;
  - c) wymogów dotyczących identyfikowalności są przestrzegane, definicja serii obejmująca zakres od źródła komórek do pojemników z produktem gotowym jest opracowana;
  - d) w przypadku produktów wykorzystujących środki inne niż biologiczne, ich właściwości fizyko-chemiczne są zbadane i udokumentowane.

#### **B10.PRODUKTY SOMATYCZNEJ I KSENOGENICZNEJ TERAPII KOMÓRKOWEJ ORAZ PRODUKTY INŻYNIERII TKANKOWEJ**

Definicja produktów leczniczych somatycznej terapii komórkowej (SCT) zawarta została w punkcie 2.2 części IV Aneksu I do dyrektywy 2001/83/WE, natomiast definicja produktów leczniczych inżynierii tkankowej określona została w artykule 2(1)(b) rozporządzenia (WE) 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 listopada 2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121). W przypadku produktów leczniczych opartych na komórkach zmodyfikowanych genetycznie, które nie zostały zaklasyfikowane jako produkty terapii genowej zastosowanie mają niektóre wymagania przedstawione w punkcie B9.

1. Podczas wytwarzania takich produktów, o ile jest to możliwe, należy korzystać z zatwierdzonych źródeł (tj. zatwierdzonych produktów leczniczych lub wyrobów medycznych ze znakiem CE) substancji dodatkowych (takich jak produkty komórkowe, biomolekuły, materiały biologiczne, matryce albo rusztowania stanowiące wsparcie, nośnik lub matrycę ułatwiającą migrację, wiązanie lub transport komórek lub aktywnych biologicznie cząsteczek).
2. Jeżeli elementem produktu są wyroby medyczne, w tym wyroby medyczne robione na zamówienie:
  - a) wytwórca produktu leczniczego i wytwórca wyrobów medycznych zawierają pisemną umowę zawierającą wystarczającą ilość informacji dotyczących wyrobu medycznego tak, aby uniknąć zmiany jego właściwości podczas wytwarzania produktu leczniczego terapii zaawansowanej. Umowa obejmuje wymagania dotyczące kontroli zmian zaproponowane dla wyrobu medycznego;
  - b) umowa techniczna zawiera wymóg wymiany informacji w zakresie odchyłeń występujących podczas wytwarzania wyrobu medycznego.
3. Ponieważ komórki somatyczne uzyskiwane są od ludzi (autologiczne lub allogeniczne) bądź zwierząt (ksenogeniczne), istnieje potencjalne ryzyko skażenia innymi czynnikami. Specjalne środki ostrożności w zakresie segregacji materiałów autologicznych uzyskiwanych od zakażonych dawców jest zastosowana. Stosowną kontrolę i badania takich materiałów jest zapewniona.
4. Jeżeli niemożliwe jest wyjałowienie standardowymi metodami, jak np. filtracja, etapy wytwarzania realizowane są w warunkach aseptycznych.
5. Zwraca się szczególną uwagę na specyficzne wymagania na danym etapie krioprezerwacji, np. na tempo zmian temperatury podczas zamrażania czy rozmrażania. Rodzaj komory przechowywania, umieszczenie i proces odzyskiwania umożliwią minimalizację ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, utrzymanie jakości produktów, oraz ułatwić odzyskanie. Udokumentowane procedury umożliwiające bezpieczne przetwarzanie i przechowywanie produktów z dodatkami markerami serologicznymi są zapewnione.
6. Badania jałowości przeprowadzane są na hodowlach komórek lub bankach komórek wolnych od antybiotyków w celu udowodnienia braku zanieczyszczenia bakteryjnego lub grzybiczego wykrycie organizmu wymagającego.
7. Jeżeli jest to stosowne, program monitorowania stabilności wraz z odniesieniami jest zapewniony, odpowiednią liczbę próbek umożliwiającą przeprowadzanie dalszych badań jest przechowywana.

#### **ANEKS 3**

#### **WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH**

**Użyte w Aneksie 3 określenia oznaczają:**

- 1) obszar kontrolowany – obszar zbudowany i użytkowany w taki sposób, że próby wprowadzenia potencjalnych zanieczyszczeń (o parametrach zbliżonych dla klasy czystości D) i skutki przypadkowego wydostania się żywych mikroorganizmów do otoczenia pozostają pod kontrolą, a poziom wykonywanych kontroli odzwierciedla naturę organizmów występujących w procesie, zgodnie z minimalnym założeniem, obszar ten jest utrzymywany w ujemnym ciśnieniu w stosunku do bezpośredniego zewnętrznego otoczenia i pozwala na wydajne usuwanie małych ilości zanieczyszczeń;;
- 2) przygotowywanie – postępowanie z zestawami z radionuklidami wyeluowanymi z generatorów lub prekursorami radioaktywnymi w szpitalach oraz ich radioetykietowanie.

**Reguła**

Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych jest prowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (załącznik nr 1 i 2 niniejszego rozporządzenia). Aneks ten odnosi się w szczególności do określonych praktyk, które mogą być specyficzne dla produktów radiofarmaceutycznych.

**Uwaga 1**

Niniejszy Aneks nie obejmuje przygotowywania produktów radiofarmaceutycznych w pracowniach radiofarmaceutycznych (szpitalnych czy aptecznych) przy użyciu generatorów i zestawów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

**Uwaga 2**

Zgodnie z przepisami ochrony radiologicznej zapewnia się, aby dane zastosowanie medyczne było prowadzone pod nadzorem lekarskim. W przypadku zastosowania diagnostyki lub terapii z wykorzystaniem medycyny nuklearnej jest obecny ekspert z zakresu fizyki medycznej.

**Uwaga 3**

Niniejszy Aneks ma zastosowanie również w przypadku produktów radiofarmaceutycznych używanych do badań klinicznych.

**Uwaga 4**

Transport produktów radiofarmaceutycznych regulują przepisy Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA – The International Atomic Energy Agency), wymagania ochrony radiologicznej oraz krajowe przepisy dotyczące przechowywania towarów niebezpiecznych klasy 7.

**Uwaga 5**

Uznaje się, że istnieją inne niż opisane w tym Aneksie dopuszczalne metody prowadzące do spełnienia wymagań Zapewnienia Jakości. Metody te są zwalidowane i zapewniają poziom Zapewnienia Jakości co najmniej równorzędny do poziomu wprowadzonego tym Aneksem.

**Wprowadzenie**

1. Wytwarzanie i późniejsze dalsze postępowanie z produktami radiofarmaceutycznymi jest potencjalnie niebezpieczne. Poziom ryzyka zależy w szczególności od typu promieniowania, energii promieniowania i okresu połowicznego rozpadu radioaktywnych izotopów. Zwraca się szczególną uwagę na zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem krzyżowym, pozostałościami radionuklidów i usuwanie odpadów.
2. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne, z powodu krótkiego okresu trwałości zawartych w nich radionuklidów, mogą być zwalniane przed ukończeniem pełnych badań jakościowych. W takim przypadku, bardzo ważny jest szczegółowy opis całości procedury zwalniania łącznie z odpowiedzialnością zaangażowanego personelu oraz stała ocena skuteczności systemu zapewnienia jakości.
3. Niniejsze przepisy mają zastosowanie w procedurach wytwarzania używanych przez wytwórców przemysłowych, instytuty lub centra nuklearne oraz centra PET przy produkcji i kontroli jakości następujących typów produktów:
  - 1) radiofarmaceutycznych;
  - 2) radiofarmaceutycznych emisji pozytonowej (PET – Positron Emission Tomography);
  - 3) radioaktywnych prekursorów dla produktów radiofarmaceutycznych;
  - 4) generatorów radionuklidowych.

Typ wytwarzania	Nie GMP*	GMP załącznik nr 3 i 2 (wzrastająco) włącznie z odpowiednimi Aneksami			
		synteza chemiczna	Etapy oczyszczania	przetwarzanie, formowanie i dozowanie	wytwarzanie w warunkach aseptycznych lub końcowa sterylizacja
produkty radiofarmaceutyczne lub produkty radiofarmaceutyczne PET lub	produkcja w reaktorach lub cyklotronach				

prekursory radioaktywne				
generatory radionuklidowe	Produkcja w reaktorach lub cyklotronach	Przetwarzanie		

\* Materiał tarczowy oraz układ przenoszenia (transportu) materiału tarczowego z cyklotronu do modułu syntezy (instalacji syntezy, urządzenia do syntezy) może być uważany za pierwszy etap wytwarzania substancji czynnej.

4. Wytwórca produktów radiofarmaceutycznych opisuje i uzasadnia etapy wytwarzania substancji aktywnych oraz gotowego produktu leczniczego zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (załącznik nr 1 i 2) mającymi zastosowanie w specyficznych etapach wytwarzania lub procesu.
5. Przygotowanie produktów radiofarmaceutycznych wymaga zastosowania przepisów ochrony radiologicznej.
6. Produkty radiofarmaceutyczne do podawania pozajelitowego spełniają wymagania sterylności dla produktów podawanych pozajelitowo, a tam gdzie to konieczne, zapewnia się aseptyczne warunki pracy, takie jak podczas wytwarzania produktów sterylnych (Aneks 1).
7. Specyfikacje i procedury badań kontroli jakości dla najpowszechniej używanych produktów radiofarmaceutycznych są określone w Farmakopei Europejskiej lub w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

#### **Badania kliniczne**

8. Produkty radiofarmaceutyczne przeznaczone do badań klinicznych jako badane produkty lecznicze są dodatkowo wytwarzane zgodnie z wymaganiami zawartymi w Aneksie 13.

#### **Zapewnienie jakości**

9. Zapewnienie jakości ma szczególne znaczenie podczas wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych, z uwagi na ich specjalny charakter, małą ilość i niekiedy konieczność podania pacjentowi przed zakończeniem wszystkich badań.
10. Tak jak w przypadku produktów leczniczych, produkt radiofarmaceutyczny ma być starannie chroniony przed skażeniem i zanieczyszczeniem krzyżowym. Dodatkowo, zarówno środowisko, jak i pracownicy muszą podlegać ochronie radiologicznej. Oznacza to, że rola skutecznego systemu zapewnienia jakości ma najwyższą wagę.
11. Jest bardzo ważne, aby dane otrzymywane w wyniku monitorowania pomieszczeń i procesu były dokładnie zapisywane i oceniane jako ó procesu zwalniania.
12. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych są stosowane wymagania dotyczące kwalifikacji i walidacji, a do określenia ich zakresu stosuje się zarządzanie ryzykiem, żeby dotrzymać zarówno wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, jak i ochrony radiologicznej.

#### **Personel**

13. Operacje wytwórcze są przeprowadzane pod kontrolą personelu posiadającego dodatkowe kompetencje w zakresie ochrony radiologicznej. Personel zaangażowany w produkcję, kontrolę analityczną i zwalnianie produktów radiofarmaceutycznych jest właściwie przeszkolony w zakresie specyficznych aspektów systemu zarządzania jakością produktów radiofarmaceutycznych. Osoba Wykwalifikowana ma całkowitą odpowiedzialność za zwolnienie produktów.
14. Pracownicy, w tym osoby zajmujące się sprzątnięciem i konserwacją, zatrudnieni w obszarach, gdzie są wytwarzane produkty promieniotwórcze, przechodzą odpowiednie dodatkowe szkolenia.
15. Tam, gdzie pomieszczenia i urządzenia produkcyjne są używane również przez podmioty prowadzące badania naukowe – personel naukowy ma być odpowiednio przeszkolony z zakresu przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania, a Zapewnienie Jakości ma zweryfikować i zatwierdzić przeprowadzanie badań naukowych tak, aby zapewnić, że nie stanowią one żadnego zagrożenia dla wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych.

#### **Pomieszczenia i wyposażenie**

##### **Ogólnie**

16. Produkty promieniotwórcze są wytwarzane w obszarach kontrolowanych (środowiskowo i radiologicznie). Wszystkie etapy wytwarzania odbywają się w całkowicie wydzielonych obiektach przeznaczonych do produktów radiofarmaceutycznych.
17. Ustanawia się i wdraża środki w celu przeciwdziałania zanieczyszczeniom krzyżowym, w szczególności przez personel, materiały, radionuklidy. Zamknięte lub wydzielone urządzenia są używane tam, gdzie to

- właściwe. W momencie gdy są używane otwarte urządzenia lub gdy są one otwierane, podejmuje się wszelkie środki ostrożności mające na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń. Ocena ryzyka wykazuje, że zaproponowany poziom czystości środowiska jest odpowiedni do typu wytwarzanego produktu.
18. Dostęp do obszaru wytwarzania odbywa się poprzez przebieralnie i jest dozwolony tylko dla upoważnionego personelu.
  19. Stanowiska pracy i ich środowisko są monitorowane pod kątem promieniowania, zanieczyszczenia cząstkami mechanicznymi oraz jakości mikrobiologicznej, według wymagań ustalonych podczas przeprowadzania kwalifikacji (PQ – process qualification).
  20. Istnieją programy konserwacji, kalibracji i kwalifikacji zapewniające, że obiekty oraz urządzenia użyte w procesie wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych są odpowiednie i kwalifikowane. Czynności te są przeprowadzane przez kompetentny personel, a rejestry i zapisy są przechowywane.
  21. Są powzięte środki ostrożności w celu zapobieżenia radioaktywnemu zanieczyszczeniu wewnątrz obiektów. Właściwa kontrola ma miejsce, aby wykrywać jakiegokolwiek radioaktywne zanieczyszczenie, zarówno bezpośrednio, używając detektorów promieniowania, bądź pośrednio przez technikę wymazową.
  22. Urządzenia są tak skonstruowane, żeby powierzchnie, które mają kontakt z produktem radiofarmaceutycznym, nie wchodziły z nim w reakcje, nie zanieczyszczały go lub go nie adsorbowały, zmieniając jakość tego produktu.
  23. Unika się recyrkulacji powietrza usuwanego z obszaru, gdzie prowadzi się operacje z produktami radioaktywnymi, chyba że jest ona uzasadniona. Wywiewy powietrza są zaprojektowane w taki sposób, aby zminimalizować zanieczyszczenie środowiska przez cząstki radioaktywne i gazy. Są podjęte należyte środki w celu ochrony obszaru kontrolowanego przed zanieczyszczeniem cząstkami mechanicznymi i przed stężeniem promieniotwórczym.
  24. W celu ograniczenia rozprzestrzeniania się cząstek radioaktywnych, może okazać się konieczne, aby ciśnienie powietrza było niższe tam, gdzie produkty są ekspozowane, w stosunku do obszarów otaczających. Produkt jest chroniony w sposób ciągły przed zanieczyszczeniami środowiska. Można to osiągnąć np. przez zastosowanie technologii bariery lub śluz, działających jak wyciąg.

#### **Produkcja sterylna**

25. Sterylne produkty radiofarmaceutyczne mogą być wytwarzane aseptycznie lub z zastosowaniem sterylizacji końcowej. Obszary pracy są utrzymywane w stopniu czystości odpowiednim do typu przeprowadzanych czynności. Podczas wytwarzania produktów sterylnych, strefy pracy gdzie produkty lub pojemniki mogą mieć bezpośredni kontakt ze środowiskiem, wymagania czystości są zgodne z wymaganiami opisanymi w Aneksie 1.
26. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych można zastosować analizę ryzyka w celu ustalenia odpowiednich różnic ciśnienia, kierunku przepływu powietrza i jakości powietrza.
27. W przypadku użycia zamkniętych i zautomatyzowanych systemów (syntezy chemicznej, oczyszczania, filtracji sterylny na linii) odpowiednie będzie otoczenie o klasie C (zwykle komora gorąca). Komory gorąca, gdy są zamknięte, spełniają wymagania wysokiego stopnia czystości powietrza, z filtrowanym powietrzem zasilającym. Czynności aseptyczne muszą być wykonywane w obszarze klasy A.
28. Przed rozpoczęciem wytwarzania, montaż sterylnych urządzeń i materiałów eksploatacyjnych (rurek, sterylnych filtrów i sterylnie zamykanych i uszczelnianych fiolek) ma zostać przeprowadzony w warunkach sterylnych.

#### **Dokumentacja**

29. Dokumenty dotyczące wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych są przygotowane, zweryfikowane, zatwierdzone i rozdystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami.
30. Są ustanowione i udokumentowane specyfikacje dla materiałów wyjściowych, etykiet, materiałów opakowaniowych, krytycznych produktów pośrednich i gotowych produktów radiofarmaceutycznych. Istnieją także specyfikacje dla innych istotnych elementów używanych w procesie wytwarzania, takich jak pomoce procesowe, uszczelki, sterylne zestawy filtrujące, które mogą mieć krytyczny wpływ na jakość.
31. Są ustanowione kryteria akceptacji dla produktów radiofarmaceutycznych włącznie z kryteriami dla specyfikacji zwolnieniowej oraz specyfikacji w okresie ważności (przykłady: tożsamość chemiczna izotopu, stężenie promieniotwórcze, czystość i aktywność właściwa).
32. Zapisy dotyczące użycia podstawowych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji oraz konserwacji zawierają, gdy jest to konieczne, nazwę produktu i numer serii oraz datę, godzinę i podpis osoby wykonującej te czynności.
33. Zapisy są przechowywane przynajmniej przez 3 lata.

### **Produkcja**

34. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych lub pomieszania, unika się wytwarzania różnych produktów radioaktywnych w tym samym obszarze pracy (komora gorąca, komora laminarna) i w tym samym czasie.
35. Szczególną uwagę zwraca się na walidację, włączając w to walidacje systemów skomputeryzowanych, które są przeprowadzane zgodnie z Anekssem 11. Nowe procesy wytwarzania są walidowane prospektywnie.
36. Parametry krytyczne są zidentyfikowane przed lub w trakcie walidacji, a zakres konieczny do działań odtwórczych jest zdefiniowany.
37. Testy integralności filtrów są przeprowadzane dla produktów napełnianych sterylnie, biorąc pod uwagę konieczność ochrony radiologicznej i zachowanie sterylności filtrów.
38. Z uwagi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące, akceptuje się, że większość etapów etykietowania pojemników bezpośrednich jest wykonywana przed wytwarzaniem. Sterylne, puste, zamknięte fiolki mogą być częściowo etykietowane przed napełnianiem, przy zapewnieniu, że procedura ta nie wpływa ujemnie na sterylność lub nie uniemożliwi kontroli wizualnej pełnych fiolek.

### **Kontrola jakości**

39. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne muszą być rozprowadzone i użyte na podstawie oceny dokumentacji serii przed zakończeniem wszystkich badań chemicznych i mikrobiologicznych. Zwolnienie produktów radiofarmaceutycznych może być przeprowadzane w dwóch lub więcej etapach, przed i po pełnych badaniach analitycznych:
    - 1) ocena przez wyznaczoną osobę zapisów dotyczących wytwarzania serii, które obejmują warunki produkcji i badania analityczne przeprowadzone w możliwie jak największym zakresie, przed zezwoleniem na transport produktów radiofarmaceutycznych o statusie kwarantanny do działu klinicznego;
    - 2) ocena ostatecznych danych analitycznych zapewniająca, że wszystkie odchylenia od normalnej procedury są udokumentowane, wyjaśnione i zatwierdzone ma być wykonana przed formalną certyfikacją serii przez Osobę Wykwalifikowaną; gdy niektóre wyniki badań są niedostępne przed użyciem produktu, Osoba Wykwalifikowana warunkowo certyfikuje produkt przed użyciem, a ostateczna certyfikacja produktu jest wykonana po uzyskaniu wszystkich wyników badań.
  40. Większość produktów radiofarmaceutycznych jest przeznaczona do użytku w krótkim czasie, dlatego okres ich ważności ma być jasno ustalony, biorąc pod uwagę ich trwałość.
  41. Produkty radiofarmaceutyczne mające radionuklidy o długim okresie połowicznego rozpadu są badane, aby wykazać, że odpowiadają stosownym kryteriom akceptacji przed zwolnieniem i certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną.
  42. Przed przeprowadzeniem badań próbki mogą być przechowywane, aby umożliwić odpowiedni rozpad radioaktywności. Wszystkie badania, włącznie z badaniami sterylności, są przeprowadzane tak szybko, jak to tylko możliwe.
  43. Istnieją i są stosowane pisemne procedury dotyczące szczegółowej oceny produkcji i danych analitycznych przed zwolnieniem serii.
  44. Produkt, który nie spełnia kryteriów akceptacji, jest odrzucony. Jeżeli materiał jest przetwarzany, przestrzega się wcześniej ustalonych procedur, a gotowy produkt spełnia kryteria akceptacji przed zwolnieniem. Zwrócone produkty nie mogą być przetwarzane i muszą być przechowywane jako odpady radioaktywne.
  45. Istnieje procedura opisująca środki, jakie podejmuje Osoba Wykwalifikowana w przypadku uzyskania niewłaściwych wyników badań (poza specyfikacją) po wysłaniu produktu, ale przed upływem terminu ważności. Bada się takie zdarzenia, aby w przyszłości móc podejmować właściwe działania korygujące i zapobiegawcze. Proces ten ma być dokumentowany.
  46. W razie konieczności przekazuje się informacje osobie odpowiedzialnej za nadzór nad stosowaniem produktu radiofarmaceutycznego. Aby móc to wykonać, jest wdrożony system identyfikacji odbiorców.
  47. Istnieje system weryfikacji jakości materiałów wyjściowych. Zatwierdzenie dostawcy zawiera ocenę, która zapewni we właściwy sposób, że materiały wyjściowe są zgodne ze specyfikacjami. Materiały wyjściowe, materiały opakowaniowe i krytyczne materiały pomocnicze są nabywane od zatwierdzonych dostawców.
- ### **Próby referencyjne i archiwalne**
48. Dla produktów radiofarmaceutycznych, próby w odpowiedniej ilości, dla danej serii produktu luzem, są przechowywane przez co najmniej sześć miesięcy po terminie ważności gotowego produktu leczniczego, chyba że w ramach zarządzania ryzykiem ustanowiono inny czas.
  49. Próby materiałów wyjściowych innych niż rozpuszczalnik, gazy i woda używana w procesie wytwarzania są przechowywane co najmniej 2 lata po zwolnieniu produktu. Okres ten może być skrócony, jeżeli stabilność tych materiałów wskazana w odpowiednich specyfikacjach jest krótsza.

50. Inne warunki mogą być zdefiniowane przez porozumienie z organem kompetentnym dla pobierania i przechowywania prób materiałów wyjściowych oraz produktów wytwarzanych indywidualnie lub w małych ilościach lub gdy ich składowanie może stanowić specjalne problemy.

#### **Dystrybucja**

51. Dla produktów radiofarmaceutycznych jest dopuszczalna dystrybucja gotowego produktu w warunkach kontrolowanych, zanim będą dostępne odpowiednie wyniki badań, pod warunkiem że produkt nie zostanie zastosowany przez odbierający go zakład aż do momentu uzyskania satysfakcjonujących wyników badań i ich oceny przez wyznaczoną osobę.

#### **ANEKS 4**

### **WYTWARZANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH NIEBĘDĄCYCH IMMUNOLOGICZNYMI WETERYNARYJNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI**

#### **Użyte w Aneksie 4 określenia oznaczają:**

- 1) pasza lecznicza – każda mieszanka weterynaryjnego produktu leczniczego lub weterynaryjnych produktów leczniczych i paszy lub pasz, która jest przygotowana do obrotu i przeznaczona do żywienia zwierząt bez dalszego przetwarzania ze względu na fakt posiadania właściwości leczniczych, zapobiegawczych lub innych właściwości umożliwiających stawianie diagnozy leczniczej lub przywracanie, korygowanie lub modyfikację funkcji fizjologicznych u zwierząt;
- 2) premiksem do pasz leczniczych – jest dany weterynaryjny produkt leczniczy przygotowywany wcześniej z przeznaczeniem do wytwarzania pasz leczniczych.

#### **Uwaga:**

Niniejsza część odnosi się do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, które są przedmiotem innej części tego załącznika.

#### **Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych**

1. Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych wymaga użycia dużej ilości składników pochodzenia roślinnego, które przyciągają owady i gryzonie. Budynki są zaprojektowane, wyposażone i użytkowane w sposób zmniejszający to ryzyko (pkt 3.4 w załączniku nr 2 do rozporządzenia) i objęte programem regularnej ochrony przed szkodnikami.
2. Z powodu powstawania intensywnego pylenia w trakcie produkcji luzem materiałów przeznaczonych do premiksu zwraca się szczególną uwagę na konieczność zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym i łatwość czyszczenia (pkt 3.14 w załączniku nr 2 do rozporządzenia) przez zainstalowanie tam, gdzie to jest możliwe, hermetycznych systemów transportowych i systemów odpylających. Instalacja takich systemów nie zwalnia jednak od obowiązku regularnego czyszczenia obszarów produkcyjnych.
3. Etapy procesu technologicznego mogące mieć znaczący, negatywny wpływ na stabilność substancji czynnej (np. stosowanie pary w trakcie peletkowania), są prowadzone w sposób gwarantujący powtarzalność wyników dla danej serii.
4. Tam gdzie jest to możliwe, wytwarza się premiksy w obszarach wyłącznie do tego przeznaczonych, najlepiej w osobnym budynku. W przeciwnym wypadku obszary są otoczone strefą buforową, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia innych obszarów produkcyjnych.

#### **Wytwarzanie środków do zwalczania ektopasożytów**

5. W przeciwieństwie do pkt 3.6 w załączniku nr 2 do rozporządzenia środki zwalczania ektopasożytów do stosowania zewnętrznego, będące weterynaryjnymi produktami leczniczymi i podlegające dopuszczeniu do obrotu, mogą być produkowane i rozdozowywane metodą kampanijną w specjalnych obszarach przeznaczonych do produkcji pestycydów. W tych samych obszarach nie wolno wytwarzać innych weterynaryjnych produktów leczniczych.
6. Stosuje się odpowiednio zwalidowane procedury czyszczenia w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym, a także podejmuje się odpowiednie środki w celu bezpiecznego magazynowania tego typu preparatów weterynaryjnych, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

#### **Wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych zwierających penicyliny**

7. Użycie penicylin w medycynie weterynaryjnej nie wywołuje takiego samego ryzyka nadwrażliwości u zwierząt jakie wywołuje u ludzi. Pomimo iż czasem odnotowuje się przypadki nadwrażliwości u koni i psów, istnieją inne materiały, które są toksyczne dla pewnych gatunków takich jak antybiotyki jonoforowe dla koni. Pomimo iż zaleca się żeby takie produkty były wytwarzane, wyłącznie w przeznaczonych do tych



procesów, chronionych pomieszczeniach (pkt 3.6), jednak nie jest to wymagane w przypadku, gdy są to pomieszczenia przeznaczone wyłącznie do wytwarzania leczniczych produktów weterynaryjnych. Jednakże podejmuje się niezbędne środki pozwalające uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i jakiegokolwiek zagrożenia dla operatora. Z tego powodu preparaty zawierające penicyliny są wytwarzane metodą kampanijną i zgodnie z odpowiednimi zwalidowanymi procedurami czyszczenia i odkażania.

#### **Przechowywanie prób (pkt 1.10 ppkt 8 i pkt 6.14 w załączniku nr 2 do rozporządzenia)**

8. W przypadku dużych opakowań końcowych niektórych produktów weterynaryjnych, w szczególności premiksów, może być niemożliwe zachowywanie przez wytwórcę prób danej serii w oryginalnych opakowaniach jednostkowych. Wytwórcy zapewniają zachowanie i archiwizowanie, wystarczającej do badań, reprezentatywnej próby danej serii w warunkach zgodnych z przepisami.
9. We wszystkich przypadkach opakowanie stosowane do przechowywania prób jest wykonane z tego samego materiału co opakowanie bezpośrednie, w którym weterynaryjny produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu.

#### **Sterylny weterynaryjne produkty lecznicze**

10. W przypadkach gdy zostało to zaakceptowane przez odpowiednie władze, weterynaryjne produkty lecznicze poddawane końcowej sterylizacji mogą być wytwarzane w pomieszczeniach czystych, o stopniu czystości niższym niż wymagany w Aneksie I, ale co najmniej w klasie czystości D.

### **ANEKS 5**

#### **WYTWARZANIE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

##### **Użyte w Aneksie 5 określenia oznaczają:**

- 1) biogenerator – system zamknięty, taki jak fermentor, do którego wprowadzane są czynniki biologiczne wraz z innymi materiałami po to, aby wpłynąć na ich powielanie się lub wytworzenie przez nie innych substancji poprzez reakcję z tymi materiałami (biogeneratory są zwykle zaopatrzone w urządzenia służące do regulacji, kontroli, łączenia, dodawania materiałów lub usuwania materiałów);
- 2) czynniki biologiczne – mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe, oraz pasożyty jelitowe i wewnątrzkomórkowe, zarówno patogenne, jak i niepatogenne;
- 3) obszar czysty – obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń ;
- 4) obszar chroniony – obszar zbudowany i użytkowany w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz obszaru, wyposażony w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza wylotowego;
- 5) obszar czysty chroniony – obszar zbudowany i użytkowany w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru zabezpieczonego;
- 6) organizm (czynnik) egzotyczny – czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym kraju lub obszarze geograficznym albo chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowite wyeliminowanie w danym kraju lub obszarze geograficznym;
- 7) seria posiewowa:
  - a) system serii posiewowych – system, w którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej macierzystej serii posiewowej przy danym poziomie pasażu, przy czym do rutynowej produkcji, posiewowa seria robocza jest przygotowywana z macierzystej serii posiewowej, a końcowy produkt pochodzi z posiewowej serii roboczej i nie przeszedł więcej pasażu z macierzystej serii posiewowej niż szczepionka użyta w badaniach klinicznych, wykazana jako zadowalająca w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności, pochodzenie i historia pasażu macierzystej serii posiewowej i roboczej serii posiewowej są rejestrowane (patrz macierzysta seria posiewowa i robocza seria posiewowa );
  - b) macierzysta seria posiewowa (MSL - Master Seed Lot)– hodowla mikroorganizmów dystrybuowana z pojedynczej hodowli luzem w pojedynczej operacji w sposób zapewniający jednorodność, chroniący przed zanieczyszczeniem i zapewniający stabilność (macierzysta seria posiewowa w postaci płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze poniżej minus 70°C, a liofilizowana macierzysta seria posiewowa jest przechowywana w temperaturze zapewniającej stabilność);
  - c) robocza seria posiewowa – (WSL – Working Seed Lot) szczep mikroorganizmów pochodzący z hodowli macierzystej przeznaczony do użycia w produkcji, który jest rozdzielany do pojemników i przechowywany tak jak w przypadku hodowli macierzystej;;

8) zakażenie – zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się.

### **Reguła**

Wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych jest bardzo specyficzne i specyfikę tę uwzględnia się przy wprowadzaniu i ocenie systemu zapewnienia jakości.

Ze względu na dużą liczbę gatunków zwierząt i związane z nią czynniki patogenne, często na niewielkim obszarze wytwarzane są różnorodne produkty w niewielkich seriach i powszechna jest produkcja kampanijna. Ponadto, ze względu na charakter produkcji (etapy hodowli, brak końcowej sterylizacji), produkty muszą być szczególnie starannie chronione przed skażeniami i zanieczyszczeniami krzyżowymi. Środowisko ma być chronione, zwłaszcza w przypadku stosowania w produkcji patogennych albo egzotycznych czynników biologicznych, a pracownicy muszą być szczególnie dokładnie zabezpieczeni w przypadku istnienia czynników patogennych dla ludzi.

Powyższe czynniki, a także właściwa immunologicznym weterynaryjnym produktom leczniczym zmienność i ograniczony zakres możliwych do przeprowadzenia badań jakościowych produktu końcowego mogących dostarczyć wymaganych informacji sprawiają, że najważniejszą rolę w produkcji produktów, o których mowa w niniejszym Aneksie, spełnia system zapewnienia jakości. W szczególności istotne jest, aby informacje uzyskiwane z monitorowania parametrów określonych w Dobrej Praktyce Wytwarzania (urządzeń, pomieszczeń, produktu) były rygorystycznie oceniane i na tej podstawie podejmowane były odpowiednie udokumentowane decyzje i działania.

### **Personel**

1. Pracownicy, w tym zajmujący się sprzątaniami i konserwacją zatrudnieni w obszarach, w których wytwarzane są produkty immunologiczne, są przeszkoleni w zakresie higieny i mikrobiologii. Dodatkowe szkolenie dotyczy charakterystyki wytwarzanych produktów.
2. Osoby odpowiedzialne mają udokumentowane szkolenia ze wszystkich lub wybranych dziedzin, takich jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, immunologia, medycyna, parazytologia, farmacja, farmakologia, wirusologia, weterynaria, oraz posiadają odpowiednią wiedzę dotyczącą badań parametrów ochrony środowiska.
3. Pracownicy są chronieni przed możliwością zanieczyszczenia czynnikami biologicznymi stosowanymi w produkcji. W przypadku czynników biologicznych mogących wywoływać choroby u ludzi, podejmuje się odpowiednie środki zapobiegające infekcji przy pracy z tymi czynnikami albo ze zwierzętami doświadczalnymi. W przypadku, gdy zachodzi potrzeba, pracownicy są szczepieni i poddawani odpowiednim badaniom lekarskim.
4. Podejmuje się odpowiednie środki zapobiegawcze, powodujące, że poza strefą produkcyjną pracownicy nie staną się źródłem zanieczyszczenia. W zależności od typu czynnika biologicznego środki takie mogą obejmować całkowitą zmianę odzieży i obowiązkowe korzystanie z prysznicy przed opuszczeniem pomieszczeń produkcyjnych.
5. W przypadku produktów immunologicznych ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego przez personel jest szczególnie ważne. Zapobieganie zanieczyszczeniom produktów przez pracowników jest realizowane przez stosowanie zestawu odpowiednich zabezpieczeń oraz procedur zapewniających, że na różnych etapach procesu technologicznego będzie używana właściwa odzież ochronna. Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez pracowników zatrudnionych przy produkcji polega na wdrożeniu zabezpieczeń i procedur zapewniających, że pracownicy nie przemieszczają się pomiędzy różnymi obszarami produkcyjnymi, bez zastosowania skutecznych środków eliminujących ryzyko zanieczyszczenia. Podczas dnia pracy pracownicy nie przemieszczają się z obszarów, w których prawdopodobne jest zanieczyszczenie żywymi drobnoustrojami lub w których przebywają zwierzęta, do zabudowań, w których prowadzone są prace z innymi produktami lub organizmami. Jeżeli nie można tego uniknąć, pracownicy postępują zgodnie z określonymi procedurami odkażania, obejmującymi zmianę odzieży i obuwia, a także, gdy to konieczne, korzystanie z prysznicy. Pracownicy wchodzący do pomieszczeń chronionych, w których drobnoustroje nie kontaktowały się ze środowiskiem w ciągu ostatnich 12 godzin, w celu sprawdzenia hodowli komórkowych prowadzonych w zamkniętych, odkażonych powierzchniowo naczyniach nie są uważani za narażonych na ryzyko zakażenia, chyba że te drobnoustroje zaliczane są do egzotycznych.

### **Pomieszczenia**

6. Pomieszczenia są zaprojektowane w sposób umożliwiający kontrolowanie ryzyka związanego z produktem i środowiskiem. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie obszarów chronionych, czystych, czystych chronionych lub kontrolowanych.

7. Praca z żywymi czynnikami biologicznymi jest prowadzona w obszarach chronionych. Poziom ochrony jest zależny od chorobotwórczości drobnoustrojów i od tego, czy zostały one sklasyfikowane jako egzotyczne (zastosowanie mają także inne odpowiednie regulacje prawne dotyczące organizmów zmodyfikowanych genetycznie)
8. Praca z inaktywowanymi czynnikami biologicznymi odbywa się w pomieszczeniach czystych. Praca z niezakażonymi komórkami, izolowanymi z organizmów wielokomórkowych i w niektórych przypadkach z pożywkami sterylizowanymi przez filtrację, odbywa się również w obszarach czystych.
9. Operacje, podczas których produkty lub składniki niepoddawane następnie sterylizacji mają kontakt z otoczeniem, są prowadzone pod nawiewem laminarnym (klasa A) w otoczeniu klasy B.
10. Jeżeli w tym samym budynku prowadzi się produkcję oraz inne prace, podczas których możliwy jest kontakt z żywymi czynnikami biologicznymi (kontrola jakości, badania naukowe, diagnostyka), są one wykonywane w odpowiednio chronionych i izolowanych, wydzielonych strefach. Poziom ochrony zależy od patogenności czynnika biologicznego i od tego, czy został on określony jako egzotyczny. Podczas prowadzenia badań diagnostycznych istnieje ryzyko wprowadzenia do środowiska organizmów silnie chorobotwórczych, poziom ochrony jest odpowiedni do istniejącego zagrożenia. Wprowadzenie ochrony może być wymagane także w tych przypadkach, gdy kontrola jakości lub inne czynności są wykonywane w budynkach znajdujących się w pobliżu miejsca produkcji.
11. Pomieszczenia chronione są łatwe do dezynfekcji oraz spełniają następujące wymagania:
  - a) brak bezpośredniego wylotu powietrza na zewnątrz;
  - b) posiadają wentylację zapewniającą podciśnienie. Powietrze jest wywiewane przez filtry HEPA i może recyrkulować tylko do tego samego obszaru pod warunkiem ponownej filtracji przez filtry HEPA (zwykle ten warunek jest spełniany przez podłączenie instalacji recyrkulującego 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 muszą być prowadzone odpowiednie pomiary potwierdzające czystość powietrza wywiewanego, na wypadek uszkodzenia lub spadku wydajności filtra;
  - c) powietrze z pomieszczeń produkcyjnych, w których pracuje się z organizmami egzotycznymi, jest filtrowane przez dwa kolejne zestawy filtrów HEPA i nie może podlegać recyrkulacji;
  - d) posiadają system zbierania i dezynfekcji wypływów zawierających zakażone kondensaty ze sterylizatorów, biogeneratorów. Odpady stałe, w tym także resztki zwierząt, są odkażane, sterylizowane lub spalane, w zależności od wymagań. Zanieczyszczone filtry są usuwane w bezpieczny sposób;
  - e) przebiegalnie zaprojektowane i używane jako śluzy są wyposażone w umywalki i prysznice, w zależności od potrzeb. Różnice ciśnień są takie, aby nie istniał przepływ zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyko zanieczyszczenia odzieży zewnętrznej noszonej poza obszarem produkcyjnym;
  - f) śluzy materiałowe do transportowania wyposażenia są tak skonstruowane, aby nie było przepływu zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyka zanieczyszczenia wyposażenia w obrębie śluzy. Śluza ma wielkość umożliwiającą skuteczne odkażanie powierzchni przechodzących przez nią materiałów. Rozważa się zainstalowanie automatu czasowego sprzężonego z zamkiem wewnętrznych drzwi śluzy w celu zapewnienia odpowiedniego czasu dla skutecznej dekontaminacji;
  - g) w szczególnych przypadkach posiadają autoklaw przelotowy do bezpiecznego usuwania odpadów i wprowadzania materiałów sterylnych.
12. Śluzy materiałowe oraz śluzy osobowe posiadają mechanizm blokujący lub inny odpowiedni system uniemożliwiający jednoczesne otwarcie więcej niż jednej pary drzwi. Śluzy osobowe są zaopatrywane w powietrze takiej samej czystości jak powietrze obszarów produkcyjnych, posiadają także system wymiany powietrza zapewniający cyrkulację powietrza niezależną od występującej w pomieszczeniach produkcyjnych. Śluzy materiałowe są wentylowane w ten sam sposób, choć mogą być stosowane śluzy niewentylowane lub wyposażone jedynie w wentylację nawiewną.
13. Czynności produkcyjne, w szczególności prowadzenie hodowli komórkowych, przygotowanie pożywek, namnażanie wirusów, mogące powodować zanieczyszczenie, są wykonywane w wydzielonych pomieszczeniach. Przy pracy ze zwierzętami i produktami od nich pochodzącymi są stosowane odpowiednie środki ostrożności.
14. Pomieszczenia produkcyjne, w których pracuje się z czynnikami biologicznymi szczególnie opornymi na środki dezynfekujące (bakterie wytwarzające przetrwalniki), są wydzielone i używane wyłącznie do tych celów, aż do momentu, w którym czynniki biologiczne zostaną unieczynnione.
15. W tym samym pomieszczeniu nie pracuje się jednocześnie z więcej niż jednym czynnikiem biologicznym. Wyjątek stanowi mieszanie składników i następujące zaraz po nim napełnianie pojemników.

16. Pomieszczenia używane do produkcji są zaprojektowane tak, aby umożliwić odkażanie pomiędzy kampaniami, z zastosowaniem zwalidowanych metod.
17. Wytwarzanie materiałów biologicznych może przebiegać w obszarach kontrolowanych (patrz definicja w słowniku do Aneksu 2) pod warunkiem, że jest prowadzone w urządzeniach hermetycznych i dających się sterylizować termicznie, wszystkie połączenia muszą podlegać sterylizacji termicznej przed rozpoczęciem i po zakończeniu cyklu produkcji. Możliwe jest także łączenie części aparatury pod nawiewem laminarnym pod warunkiem, że złączy tych jest niewiele, stosowane są techniki pracy aseptycznej i nie istnieje ryzyko wycieku. Parametry sterylizacji stosowanej przed demontażem aparatury muszą być zwalidowane dla organizmów stosowanych do produkcji. Różne produkty mogą być umieszczane w różnych biogeneratorach w obrębie tego samego obszaru, w sposób uniemożliwiający powstanie przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. Organizmy wymagające specjalnych warunków ochrony znajdują się w obszarach przygotowanych do takich produktów.
18. Zwierzętarnie, w których znajdują się zwierzęta przeznaczone lub używane do produkcji, posiadają odpowiedni stopień ochrony lub sposób kontroli właściwy dla obszarów czystych, a także są oddzielone od innych pomieszczeń dla zwierząt. Zwierzętarnie, w których trzymane są zwierzęta stosowane w kontroli jakości, w których stosowane są chorobotwórcze czynniki biologiczne, są odpowiednio zabezpieczone.
19. Wstęp do pomieszczeń produkcyjnych mają wyłącznie osoby upoważnione. Tam, gdzie ma to zastosowanie, są umieszczone jasne i zwięzłe pisemne procedury.
20. Dokumentacja dotycząca zabudowań znajduje się w dokumentacji głównej wytwórni i jest łatwo dostępna. Miejsce wytwarzania oraz budynki są przedstawione wystarczająco szczegółowo (w formie planów z opisami) tak, aby przeznaczenie, warunki użytkowania wszystkich pomieszczeń i stosowane tam czynniki biologiczne były jednoznacznie zidentyfikowane. Jasno oznakowuje się drogi przemieszczania się pracowników i produktu. Identyfikuje się gatunki zwierząt przebywające zarówno w zwierzętarni, jak i poza nią na terenie wytwórni. Jest odnotowana inna działalność prowadzona w pobliżu miejsca wytwarzania. Plany pomieszczeń chronionych lub czystych zawierają opis systemu wentylacji, z zaznaczeniem miejsc nawiewu i wywiewu powietrza, filtrów i ich specyfikacji, liczby wymian powietrza na godzinę i różnicy ciśnień. Na planach są zaznaczone pomieszczenia, w których przy pomocy manometrów monitoruje się różnice ciśnień.

#### **Urządzenia**

21. Stosowane urządzenia są zaprojektowane i skonstruowane tak, aby odpowiadały szczególnym wymaganiom dotyczącym wytwarzania danego produktu. Przed rozpoczęciem użytkowania, urządzenia podlegają kwalifikacji i walidacji, a w trakcie użytkowania są regularnie konserwowane i podlegają walidacji.
22. Urządzenia zapewniają odpowiedni stopień bezpośredniej ochrony materiału biologicznego, tam gdzie znajduje to zastosowanie. Urządzenia są zaprojektowane i skonstruowane w sposób umożliwiający łatwe i skuteczne odkażanie lub sterylizację, tam gdzie znajduje to zastosowanie.
23. Urządzenia zamknięte, stosowane do ochrony bezpośredniej (patrz definicja w słowniku do Aneksu 2) czynników biologicznych, są zaprojektowane i skonstruowane tak, aby zapobiegać jakimkolwiek wyciekom lub tworzeniu się kropli i aerozoli. Doprowadzenia i odprowadzenia gazów są odpowiednio zabezpieczone w celu zapewnienia ochrony, przez stosowanie sterylizujących filtrów hydrofobowych. Wprowadzanie lub usuwanie materiału odbywa się przez system zamknięty, możliwy do wysterylizowania albo pod odpowiednim nawiewem laminarnym.
24. W razie konieczności, urządzenia są odpowiednio sterylizowane przed użyciem, najlepiej za pomocą suchej pary pod ciśnieniem. Można też stosować inne metody, jeżeli sterylizacja parą nie może być stosowana ze względu na rodzaj urządzenia. Ważne jest, aby nie zostały pominięte takie pojedyncze przedmioty, jak: wirówki czy łaźnie wodne. Urządzenia do oczyszczania, rozdzielania lub koncentracji są sterylizowane lub dezynfekowane przynajmniej pomiędzy ich stosowaniem do różnych produktów. Jest badany wpływ metod sterylizacji na skuteczność i sprawność aparatury w celu ustalenia okresu przydatności urządzeń do stosowania. Wszystkie procedury sterylizacji są zwalidowane.
25. Urządzenia są zaprojektowane tak, aby zapobiegać pomieszeniu różnych organizmów i produktów. Przewody, zawory i filtry są oznakowane zgodnie z przeznaczeniem. Dla pojemników z materiałem zakaźnym i niezakaźnym, a także dla różnych organizmów i komórek są używane oddzielne cieplarki. Inkubatory zawierające więcej niż jeden typ drobnoustrojów lub komórek mogą być akceptowane tylko wówczas, gdy stosowane są odpowiednie środki zapewniające szczelność, odkażanie powierzchni i segregację pojemników. Pojemniki do prowadzenia hodowli, są indywidualnie oznakowane. Czyszczenie i dezynfekcja tych urządzeń może być dość trudna i wymaga specjalnej uwagi. Urządzenia stosowane do przechowywania materiałów biologicznych lub produktów są zaprojektowane i używane w sposób zapobiegający wszelkim pomyłkom. Wszystkie przechowywane materiały są jasno i jednoznacznie

oznakowane oraz umieszczone w pojemnikach zabezpieczonych przed wyciekami. Materiały takie jak komórki, szczepy macierzyste i robocze są przechowywane w urządzeniach wyłącznie do tego przeznaczonych.

26. Odpowiednie urządzenia wymagające kontroli temperatury, są wyposażone w system rejestracji lub alarmowania. Aby uniknąć awarii urządzenia w trakcie trwania procesu produkcyjnego, wprowadza się system konserwacji prewencyjnej i przeglądów oraz analizę tendencji zmian zapisanych danych.
27. Załadunek liofilizatorów wymaga odpowiednich obszarów czystych chronionych. Rozładowywanie liofilizatorów powoduje zanieczyszczenie bezpośredniego otoczenia. Dlatego też w przypadku liofilizatorów jednostronnych, pomieszczenie czyste jest odkażone, zanim wprowadzi się do niego następną serię, chyba że zawiera ona te same organizmy. Liofilizatory przelotowe są sterylizowane po danym cyklu, jeżeli nie są otwierane po stronie pomieszczenia czystego. Sterylizacja liofilizatorów przebiega zgodnie z przepisem pkt 24. W przypadku produkcji kampanijnej są one sterylizowane przynajmniej po danej kampanii.

#### **Zwierzęta i zwierzętarnie**

28. Podstawowe wymagania dla pomieszczeń, w których przebywają zwierzęta, zalecenia co do pielęgnacji i kwarantanny regulują przepisy o ochronie zwierząt.
29. Zwierzętarnie są odpowiednio zaprojektowane i oddzielone od innych zabudowań produkcyjnych.
30. Warunki sanitarne, w jakich przebywają zwierzęta wykorzystywane do produkcji są określone, monitorowane i rejestrowane. Z niektórymi zwierzętami postępuje się w sposób opisany w specjalnych monografiach (stada wolne od specyficznych patogenów).
31. Zwierzęta, materiały biologiczne i przeprowadzane badania podlegają systemowi identyfikacji, aby zapobiec pomyłkom i kontrolować możliwe zagrożenia.

#### **Dezynfekcja – usuwanie odpadów**

32. Dezynfekcja lub usuwanie odpadów i ścieków może być szczególnie ważna w przypadku wytwarzania produktów immunologicznych. Zwraca się szczególną uwagę na procedury i urządzenia pozwalające na uniknięcie zanieczyszczenia środowiska jak również na ich walidację lub kwalifikację.

#### **Produkcja**

33. Ze względu na dużą różnorodność produktów, wieloetapową produkcję przy wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych i charakter procesów biologicznych zwraca się uwagę na postępowanie zgodne ze zwalidowanymi procedurami operacyjnymi oraz na ciągłe monitorowanie wszystkich etapów i kontrolę procesu produkcji. Zwraca się szczególną uwagę na materiały wyjściowe, pożywki i stosowany system serii posiewowych.

#### **Materiały wyjściowe**

34. Wymagania dotyczące materiałów wyjściowych są jasno zdefiniowane w pisemnych specyfikacjach. Zawierają one szczegółowe informacje dotyczące dostawcy, metody wytwarzania, rejonu geograficznego i gatunku zwierząt, od którego pochodzi materiał. Zawierają też metody i kryteria akceptacji badań kontrolnych materiałów wyjściowych. Szczególnie ważne są kontrole mikrobiologiczne.
35. Wyniki badań materiałów wyjściowych muszą odpowiadać wymaganiom specyfikacji. W przypadku, gdy badania trwają długo (jaja ze stad SPF, Specific Pathogens Free flocks), konieczne może być rozpoczęcie procesu obróbki surowców, zanim dostępne będą wyniki kontroli analitycznej. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest uzależnione od otrzymania zadowalających wyników badań materiałów wyjściowych.
36. Szczególną uwagę zwraca się na informacje dotyczące systemu zapewnienia jakości stosowanego przez dostawcę przy jego kwalifikacji i określaniu zakresu wymaganych badań materiałów wyjściowych.
37. Stosuje się sterylizację termiczną jako metodę sterylizacji materiałów wyjściowych, tam gdzie jest to możliwe. Jeżeli jest to konieczne mogą być stosowane również inne zwalidowane metody, takie jak sterylizacja radiacyjna.

#### **Pożywki**

38. Zdolność pożywki do zapewnienia odpowiedniego rozwoju pożądaných mikroorganizmów jest odpowiednio zwalidowana we właściwy sposób, zanim przystąpi się do właściwych badań.
39. Pożywki są sterylizowane, na miejscu lub w linii technologicznej. Ogrzewanie jest najlepszą metodą. Gazy, pożywki, kwasy, zasady, związki przeciwpienne i inne materiały wprowadzane do sterylnych biogeneratorów są również sterylne.

#### **System serii posiewowej i banku komórkowego**

40. W celu zapobieżenia niepożądanym zmianom właściwości, wynikających z powtarzających się posiewów lub wielokrotnego pasażowania, wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych uzyskiwanych z komórek drobnoustrojów lub hodowli tkankowych albo przez namnażanie w zarodkach lub zwierzętach jest oparte na systemie serii posiewowych lub banków komórkowych.
41. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a końcowym produktem jest zgodna z deklarowaną w dokumentacji dopuszczenia do obrotu.
42. Serie posiewowe i banki komórkowe są odpowiednio scharakteryzowane i przebadane pod kątem występujących zanieczyszczeń. Dla nowych serii posiewowych są ustalone kryteria akceptacji. Serie posiewowe i banki komórkowe są zakładane, przechowywane i używane w sposób ograniczający ryzyko zanieczyszczenia lub zmiany. Podczas zakładania serii posiewowej czy banku komórkowego nie są równocześnie wykonywane w tym samym obszarze albo przez tę samą osobę żadne czynności z innym żywym albo zakaźnym materiałem (wirusy albo linie komórkowe).
43. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego jest prowadzone w odpowiednim środowisku, zabezpieczającym serię posiewową, bank komórkowy, i jeśli ma to zastosowanie pracowników i środowisko zewnętrzne.
44. Pochodzenie, sposób i warunki przechowywania materiału posiewowego są w pełni opisane. Prowadzi się ewidencję stabilności i odzyskiwania materiału posiewowego i komórkowego. Pojemniki służące do przechowywania są hermetycznie zamknięte, jasno oznakowane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Warunki przechowywania są prawidłowo monitorowane. Jest prowadzona ewidencja wszystkich pojemników.
45. Z materiałem mogą pracować wyłącznie osoby upoważnione, a praca ta przebiega pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe są przechowywane w sposób uniemożliwiający ich pomylenie lub zanieczyszczenie krzyżowe. Wskazane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych i przechowywanie danej części w innym miejscu, tak aby zminimalizować ryzyko całkowitej utraty serii lub banku.

#### **Zasady postępowania**

46. Podczas procesów wytwarzania unika się lub ogranicza tworzenie się kropli i piany. Wirowanie i mieszanie, podczas których może występować rozpryskiwanie kropelek płynu, prowadzi się w odpowiednich obszarach chronionych lub obszarach czystych chronionych, aby zapobiec przenoszeniu żywych organizmów.
47. Przypadkowo wylane ciecze, zwłaszcza zawierające żywe organizmy, muszą być usuwane lub neutralizowane szybko i bezpiecznie. Dla danego drobnoustroju istnieją zwalidowane metody odkażania. Gdy w procesie używane są różne szczepy tego samego gatunku bakterii lub bardzo podobne wirusy, jeżeli nie ma podstaw przypuszczać, że mogą one różnić się znacząco opornością na stosowane czynniki, proces waliduje się tylko w stosunku do jednego z nich.
48. Jeżeli jest to możliwe, czynności związane z przenoszeniem materiałów, takich jak sterylne pożywki, hodowle lub produkty, są prowadzone we wcześniej wysterylizowanych systemach zamkniętych. W pozostałych przypadkach operacje te muszą być chronione przez boksy z laminarnym przepływem powietrza.
49. Wprowadzanie pożywek lub hodowli do biogeneratorów i innych zbiorników jest prowadzone w dokładnie kontrolowanych warunkach zapewniających, że nie wprowadza się zanieczyszczeń. Zapewnia się prawidłowe połączenie zbiorników w trakcie wprowadzania hodowli.
50. W przypadku, gdy to konieczne (dwa lub więcej fermentorów znajduje się na jednym obszarze), otwory służące do pobierania prób i dodawania odczynników, a także łączniki (po połączeniu, przed przepływem produktu, przed ponownym rozłączeniem) są sterylizowane parą. Możliwe jest również zaakceptowanie chemicznej dezynfekcji otworów otwieranych pod osłoną nawiewu laminarnego.
51. Urządzenia, szkło, powierzchnie zewnętrzne pojemników na produkt przed wyniesieniem z obszaru chronionego muszą być zdezynfekowane, z zastosowaniem zwalidowanych metod (zobacz pkt 47). Dokumentacja serii może stanowić szczególny problem. Jedyne minimalna liczba dokumentów, niezbędna do przeprowadzenia operacji zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, może być wprowadzana do pomieszczenia chronionego i z niego wynoszona. Jeżeli dokumentacja jest zanieczyszczona przez substancje rozlane lub aerozole lub jeżeli pracowano z drobnoustrojami należącymi do egzotycznych, to dokumenty muszą zostać odpowiednio zdezynfekowane w miejscu, gdzie dezynfekuje się urządzenia, lub dane są przekazywane za pomocą fotokopiarki lub faksu.
52. Odpady płynne lub stałe, a w szczególności skorupki jaj, jednorazowe butelki służące do przechowywania hodowli, nie nadające się do użycia hodowle lub materiały biologiczne, najlepiej jest sterylizować lub

- dezynfekować przed wyniesieniem z obszaru chronionego. W niektórych przypadkach mogą być dopuszczalne rozwiązania alternatywne, takie jak zamykane szczelnie pojemniki lub rurociągi.
53. Do pomieszczeń produkcyjnych wprowadza się wyłącznie artykuły i materiały, w tym także dokumentację związane ściśle z wykonywanymi operacjami. Istnieje system kontroli zapewniający, że po zakończeniu operacji wszystkie zbędne materiały zostaną usunięte z pomieszczeń.
  54. Termostabilne artykuły i materiały są wprowadzane do obszarów czystych lub czystych chronionych przez autoklaw przelotowy lub suszarkę. Materiały i artykuły termolabilne są wprowadzane przez służę z blokowanymi drzwiami, w której są dezynfekowane. Sterylizacja materiałów poza obszarem produkcyjnym może być zaakceptowana pod warunkiem, że są one w opakowaniu dwuwarstwowym i wprowadzane przez służę z zachowaniem odpowiednich środków bezpieczeństwa.
  55. Stosuje się środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniom lub pomyłkom w trakcie inkubacji. Istnieje procedura mycia i dezynfekcji inkubatorów. Pojemniki w inkubatorach muszą być starannie i jednoznacznie oznakowane.
  56. Z wyjątkiem mieszania składników i następującego bezpośrednio po nim rozlewu (lub gdy stosuje się systemy hermetyczne) w pomieszczeniu produkcyjnym mogą być równocześnie prowadzone prace tylko z jednym żywym czynnikiem biologicznym. Pomieszczenia produkcyjne muszą być skutecznie dezynfekowane przed rozpoczęciem prac z kolejnym żywym czynnikiem biologicznym.
  57. Produkty są inaktywowane przez dodatek inaktywatora i stosowanie odpowiedniego wytrząsania. Mieszanina jest następnie przeniesiona do kolejnego sterylnego naczynia, chyba że pojemnik pierwotny ma takie rozmiary i kształt, że łatwo może być obrócony i wstrząsany tak, aby wszystkie wewnętrzne powierzchnie zostały zwilżone końcową mieszaniną kultury lub inaktywatora.
  58. Nie wolno otwierać naczyń ani pobierać prób z naczyń zawierających inaktywowane (unieczynnione) produkty w otoczeniu zawierającym żywe czynniki biologiczne. Dalsze przetwarzanie inaktywowanych produktów odbywa się w pomieszczeniach czystych klasy A – B lub w zamkniętych urządzeniach przeznaczonych wyłącznie dla produktów inaktywowanych.
  59. Metody sterylizacji, dezynfekcji, usuwania wirusów i inaktywacji są szczególnie starannie zwalidowane.
  60. Rozlew następuje jak najszybciej po ukończeniu produkcji. Pojemniki zawierające produkt luzem przed rozlewem są szczelnie zamknięte, odpowiednio zaetykietowane i przechowywane w określonej temperaturze.
  61. Istnieje system zapewniający integralność zamknięcia i szczelność pojemników po rozlewie.
  62. Kapslowanie fiolek zawierających żywy materiał biologiczny ma odbywać się w sposób zapewniający, że nie nastąpi zanieczyszczenie innych produktów lub rozprzestrzenianie się żywych czynników do innych obszarów i do środowiska zewnętrznego.
  63. Opracowuje się procedury dotyczące postępowania z napełnionymi pojemnikami nieposiadającymi etykiet zapobiegające pomyłkom i zapewniające odpowiednie warunki przechowywania, gdy pomiędzy procesem rozlewu do opakowań bezpośrednich a ich etykietowaniem i pakowaniem występuje opóźnienie. Zwraca się szczególną uwagę na przechowywanie produktów wrażliwych na ciepło lub światło. Ma być wyspecyfikowana temperatura ich przechowywania.
  64. Na danym etapie produkcji ilość produktu otrzymywanego jest porównana ze spodziewaną w tym procesie wydajnością. Wszystkie znaczące rozbieżności podlegają zbadaniu.

#### **Kontrola Jakości**

65. Kontrola procesu odgrywa szczególnie ważną rolę w zapewnieniu stałej jakości biologicznych produktów leczniczych. Wytwórca ma prowadzić kontrolę kluczowych etapów procesu, których wynik nie może być oceniony przez badanie produktu końcowego (etap usuwania wirusów).
66. Wytwórca ma określić, czy konieczne jest przechowywanie prób produktów pośrednich do przeprowadzenia powtórnego badania potwierdzającego wyniki kontroli serii.
67. Wytwórca ma określić, czy konieczne jest prowadzenie ciągłego monitorowania parametrów procesu produkcji, takich jak monitorowanie parametrów fizycznych podczas fermentacji.
68. Powszechną praktyką jest stosowanie ciągłej hodowli i zwraca się specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości wynikające z takiej metody produkcji.

#### **ANEKS 6**

#### **WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH**

Użyte w Aneksie 6 określenia oznaczają:

- 1) butla gazowa – zbiornik ciśnieniowy, zwykle kształtu cylindrycznego, przeznaczony dla sprężonych, ciekłych lub rozpuszczonych gazów, dający się transportować, wyposażony w urządzenie do regulacji spontanicznego wypływu gazu przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze pokojowej;
- 2) cysterna – zbiornik ciśnieniowy zamocowany na pojeździe do transportu gazów skroplonych lub kriogenicznych;
- 3) domowe zbiorniki kriogeniczne – przenośne zbiorniki kriogeniczne przeznaczone do przechowywania ciekłego tlenu i dawkujące tlen gazowy w domu pacjenta;
- 4) gaz – substancja lub mieszanina substancji, która pozostaje całkowicie w fazie gazowej pod ciśnieniem 1.013 bara w temperaturze plus 20 °C lub ma prężność pary przekraczającą 3 bary w temperaturze plus 50 °C;
- 5) gaz medyczny – gaz lub mieszanina gazów, które zostały zakwalifikowane jako produkt leczniczy w rozumieniu art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne;
- 6) gaz sprężony – gaz, który celem transportu, wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem, pozostaje całkowicie w stanie gazowym, w temperaturze minus 50 °C;
- 7) hydrauliczna próba ciśnieniowa – badanie wykonywane ze względów bezpieczeństwa, wymagane przez obowiązujące przepisy, potwierdzające, że butle lub zbiorniki wytrzymują wysokie ciśnienie;
- 8) maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie – zanieczyszczenie gazowe, które pozostaje po procesie wstępnego oczyszczania butli przed napełnieniem; obliczenie maksymalnego teoretycznego zanieczyszczenia jest istotne jedynie dla gazów sprężonych i zakłada, że gazy zachowują się jak gazy doskonałe;
- 9) opakowanie – naczynie kriogeniczne, zbiornik, cysternę, butlę, wiązkę butli lub inne opakowanie mające bezpośredni kontakt z gazem medycznym;
- 10) panel rozdzielczy – urządzenie lub aparat zaprojektowane w celu równoczesnego opróżniania lub napełniania więcej niż jednego zbiornika ciśnieniowego gazu;
- 11) przenośne zbiorniki kriogeniczne – pojemniki przenośne, termicznie izolowane w celu utrzymania zawartości w stanie płynnym; w Aneksie 6 termin ten nie odnosi się do cystern;
- 12) przepłukiwanie – usuwanie pozostałości gazu ze zbiornika lub układu poprzez napełnienie danym gazem, a następnie ponowne rozgazowanie gazu wykorzystywanego do przepłukiwania do 1.013 bara;
- 13) substancja czynna gazu – gaz przeznaczony jako substancja czynna dla produktu leczniczego;
- 14) zawór – urządzenie do otwierania i zamykania zbiorników;
- 15) zawór zwrotny – zawór pozwalający na przepływ wyłącznie w jednym kierunku;
- 16) zbiornik – statyczny termicznie izolowany zbiornik przeznaczony do magazynowania gazu płynnego lub kriogenicznego.

### **Reguła**

Gazy spełniające definicję produktu leczniczego, określoną w art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (gazy medyczne) są przedmiotem wymagań dotyczących wytwarzania. Aneks dotyczy wytwarzania substancji czynnych gazów i wytwarzania gazów medycznych.

W dokumentacji opracowywanej w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest jasno określone wytwarzanie substancji czynnej i wytwarzanie produktu leczniczego. Zazwyczaj produkcja i etapy oczyszczania gazu przebiegają w obszarze wytwarzania substancji czynnych. W obszarze produkcji farmaceutycznej gaz znajduje się od pierwszego przechowywania w celu dalszego użycia jako gaz medyczny.

Wytwarzanie substancji czynnych gazów prowadzi się zgodnie z załącznikiem 3 i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

Wytwarzanie gazów medycznych prowadzi się zgodnie z załącznikiem 2 i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

W wyjątkowych przypadkach ciągłych procesów, w których brak jest pośredniego przechowywania gazu między produkcją substancji czynnej gazu a produkcją produktu leczniczego, cały proces (od materiałów wyjściowych substancji czynnej do produktu leczniczego końcowego) jest traktowany jak należący do obszaru wytwarzania gazów medycznych. Jest to jasno określone w dokumentacji rejestracyjnej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Niniejszy Aneks nie obejmuje wytwarzania i stosowania gazów medycznych w szpitalach, chyba że zostanie to uznane za wytwarzanie przemysłowe. Jednak odpowiednie przepisy niniejszego Aneksu mogą być wykorzystane jako zasady prowadzenia takiej działalności.

### **Wytwarzanie substancji czynnych gazów**

Substancje czynne gazów mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej lub pozyskiwane ze źródeł naturalnych i, jeżeli to konieczne, oczyszczane (stacja separacji powietrza).



1. Procesy odpowiadające tym dwu metodom produkcji substancji czynnych gazów są zgodne z załącznikiem nr 3. Jednak:
  - 1) wymagań dotyczących materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnej (załącznik nr 2 Rozdział 7) nie stosuje się do produkcji substancji czynnej gazów z powietrza poprzez separację (jakkolwiek, wytwórca zapewnia, że jakość powietrza otoczenia jest odpowiednia dla ustalonego procesu i wszelkie zmiany jakości powietrza otoczenia pozostaną bez wpływu na jakość substancji czynnej gazu);
  - 2) wymagań dotyczących ciągłego badania stabilności (załącznik nr 3 pkt 11.5), które mają potwierdzić warunki przechowywania i terminy ważności lub powtórnego badania (załącznik nr 3 pkt 11.6), nie stosuje się, w przypadku gdy wstępne badania trwałości zostały zastąpione danymi literaturowymi (Guidance CPMP/QWP/1719/00);
  - 3) wymagań dotyczących przechowywania próbek archiwalnych (załącznik nr 3 pkt 11.7) nie stosuje się do substancji czynnych gazów, chyba że ustalono inaczej.
2. Wytwarzanie substancji czynnych gazów w procesie ciągłym (np. separacja powietrza) jest w sposób ciągły monitorowane pod kątem jakości. Wyniki tej kontroli są przechowywane w sposób pozwalający na ocenę trendów.
3. Ponadto:
  - 1) transport i dostawy substancji aktywnych gazów luzem spełniają takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów leczniczych (pkt 19–21 niniejszego Aneksu);
  - 2) napełnianie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych substancjami czynnymi gazów spełnia takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów medycznych (pkt 22–37 niniejszego Aneksu), jak również załącznik 3 rozdział 9.

#### **Wytwarzanie gazów medycznych**

Gazy medyczne są zwykle wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Dlatego ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne. Istnieje natomiast ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami szczególnie w związku z ponownym stosowaniem opakowań.

4. Wymagania odnoszące się do butli stosuje się także do wiązki butli (tj. zestawu butli umocowanych razem w ramie oraz połączonych rurociągiem panelu rozdzielczego, transportowanych i używanych jako całość) – z wyjątkiem składowania i transportu krytego.

#### **Personel**

5. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu i dystrybucji gazów medycznych uczestniczą w odpowiednich szkoleniach z wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczących tego rodzaju produktów. Zdają sobie sprawę z niezwykle ważnych aspektów i potencjalnych zagrożeń wynikających dla pacjentów stosujących powyższe produkty. Programy szkoleniowe obejmują kierowców cystern.
6. Pracownicy podwykonawców, którzy mogliby mieć wpływ na jakość gazów medycznych (np. pracownicy odpowiedzialni za utrzymanie butli lub zaworów), są odpowiednio przeszkoleni.

#### **Pomieszczenia i urządzenia**

##### **Pomieszczenia**

7. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne są sprawdzane, przygotowywane, napełniane i magazynowane w obszarach oddzielonych od obszarów przeznaczonych dla gazów innych niż medyczne, jak również nie dochodzi do wymiany butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych pomiędzy tymi obszarami. Jednak można zaakceptować sprawdzanie, przygotowanie, napełnianie i magazynowanie innych gazów w tych samych obszarach, o ile są one zgodne ze specyfikacjami gazów medycznych i czynności produkcyjne są wykonywane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
8. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania, badania i magazynowania gazów medycznych są wystarczająco duże, aby uniknąć ryzyka pomylenia zbiorników ciśnieniowych. Pomieszczenia są zaprojektowane tak, aby zapewnić:
  - 1) oddzielne, oznakowane obszary dla różnych gazów,
  - 2) jednoznaczną identyfikację i rozdzielenie butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych na różnych etapach procesu technologicznego (np. „przed sprawdzeniem”, „gotowe do napełniania”, „podczas kwarantanny”, „certyfikowane”, „odrzucone”, „kompletacja dostawy”)- metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od istoty, zakresu i stopnia złożoności całej operacji. Są stosowane pola odkładcze oznaczone na podłodze, przepierzenia, barierki, oznakowania lub inne właściwe sposoby.
9. Puste butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne po sortowaniu lub konserwacji oraz napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne są przechowywane pod zadaszeniem chroniącym przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. Napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne są

przechowywane w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone w stanie czystym, zgodnym ze środowiskiem, w którym będą stosowane.

10. Szczególne warunki magazynowania zapewnia się zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (np. w przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w warunkach zamrażania).

#### **Urządzenia**

11. Urządzenia są zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić napełnianie właściwym gazem odpowiedniego pojemnika. Zwykle nie występują wzajemne połączenia między rurociągami do przesyłania różnych gazów. Jeżeli poprzeczne połączenia są niezbędne (np. napełnianie mieszaniny gazów), przeprowadza się kwalifikację, która zapewnia, że nie wystąpi ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy różnymi gazami. Ponadto panele rozdzielcze są wyposażone we właściwe złączki, które mogą być zgodne z normami krajowymi lub międzynarodowymi. Stosowanie złączek zgodnych z różnymi normami w tej samej napełnialni jest dokładnie kontrolowane, tak jak stosowanie złączek koniecznych w niektórych przypadkach do ominięcia właściwych układów napełniających.
12. Zbiorniki oraz cysterny są przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak gazy medyczne mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach lub pojemnikach używanych do pośredniego przechowywania lub magazynowania, jak takie same gazy inne niż medyczne, pod warunkiem że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazów medycznych, oraz że zostały spełnione wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach, zarządzanie ryzykiem jakości jest wprowadzone i udokumentowane.
13. Wspólny układ dostarczania gazu do medycznego i do niemedycznego panelu rozdzielczego jest akceptowalny jedynie w przypadku zwalidowanej metody zapobiegania przepływowi wstecznemu z linii dostarczających gaz inny niż medyczny do linii gazu medycznego.
14. Panele rozdzielcze są dedykowane do pojedynczego gazu medycznego lub do otrzymywania mieszaniny gazów medycznych. W wyjątkowych przypadkach, napełnianie gazami wykorzystywanymi do innych celów niż medyczne za pomocą paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych może być dopuszczalne, jeżeli jest uzasadnione i wykonywane pod kontrolą. Wyjątki od tej zasady mogą być zaakceptowane, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazu medycznego, i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Napełnianie wówczas przebiega w sposób kampanijny.
15. Naprawa i konserwacja (włączając sprzątanie i czyszczenie) sprzętu nie może negatywnie wpływać na jakość gazu medycznego. W szczególności opracowuje się procedury opisujące działania, jakie podejmuje się po naprawie i pracach konserwacyjnych dotyczących naruszenia integralności układu. W szczególności, przed dopuszczeniem do użytku, wykazuje się, że sprzęt jest wolny od wszelkich zanieczyszczeń, które mogą niekorzystnie wpływać na jakość gotowego produktu. Zapisy z tych czynności są przechowywane.
16. Procedura opisuje działania, jakie podejmuje się, w przypadku gdy cysterne jest przeznaczona ponownie do transportu gazu medycznego (po przetransportowaniu niemedycznego gazu w warunkach wymienionych w pkt 12 lub po operacji konserwacji). Działania obejmują badania analityczne.

#### **Dokumentacja**

17. Dane zawarte w zapisach wytwarzania danej serii napełnionych butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych muszą zapewniać możliwość odtworzenia istotnych okoliczności dotyczących ważnych etapów procesu napełniania danej butli i danego zbiornika kriogenicznego. W tym celu rejestruje się następujące dane:
  - 1) nazwę produktu;
  - 2) numer serii;
  - 3) datę i czas napełniania;
  - 4) inicjały operatora wykonującego istotne operacje (np. czyszczenie instalacji, przygotowanie przed napełnianiem, napełnianie itp.);
  - 5) pozostałe serie gazu używanego do napełniania, o których mowa w pkt 22, w tym ich status;
  - 6) dane identyfikacyjne użytych urządzeń (np. panelu rozdzielczego);
  - 7) liczbę butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i pojemnością;
  - 8) operacje wykonane przed napełnianiem (pkt 30);
  - 9) wartości parametrów krytycznych potrzebne do zapewnienia prawidłowego napełnienia butli w normalnie przebiegającym procesie;
  - 10) wyniki odpowiednich testów potwierdzających, że butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne zostały napełnione;

- 11) wzór etykiety z numerem serii;
- 12) specyfikację produktu końcowego wraz z wynikami badań kontroli jakości (zawierającymi dane o statusie kalibracji aparatury kontrolnej);
- 13) liczbę odrzuconych butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i przyczyną odrzucenia;
- 14) szczegółowy opis wszystkich problemów i nieoczekiwanych zdarzeń oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyłeń od instrukcji napełniania;
- 15) certyfikację przez Osobę Wykwalifikowaną z datą i podpisem.
18. Partii gazu przeznaczonej do dostarczania do szpitalnych zbiorników towarzyszą rejestry, które obejmują odpowiednio (pozycje zawarte w rejestrze mogą się różnić w zależności od prawodawstwa danego kraju):
  - 1) nazwę produktu;
  - 2) numer serii;
  - 3) identyfikację zbiornika (cysterny), w którym partia została certyfikowana;
  - 4) datę i czas napełniania;
  - 5) identyfikację osoby prowadzącej napełnianie zbiornika (cysterny);
  - 6) odniesienie do dostarczonej cysterny (zbiornika), odniesienie do źródła gazu;
  - 7) istotne szczegóły dotyczące napełniania;
  - 8) specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym w odniesieniu do statusu kalibracji urządzeń kontrolnych);
  - 9) szczegóły dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń niezwykłych, zatwierdzone wszelkie odchylenia od instrukcji napełniania;
  - 10) datowaną i podpisaną certyfikację serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

### **Produkcja**

#### **Przeładunek i dostawy kriogenicznego i płynnego gazu**

19. Przeładunek gazów skroplonych (tj. takich które włożone do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym są częściowo ciekłe albo stałe w temperaturze powyżej minus 50 °C) lub kriogenicznych (tj. takich które pod ciśnieniem 1.013 bara ulegają skropleniu w temperaturze poniżej minus 150 °C) - ze zbiornika pierwotnego, w tym kontrola przed przeładunkiem, odbywa się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa jest wyposażona w zawór zwrotny lub inne zastępujące go skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę zwraca się na problem przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, przewodów łączących i złączy.
  20. Węże przeładunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern są wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane łączniki, nasadki lub adaptory umożliwiające podłączenie zbiorników i cystern, nieprzeznaczone do tych samych gazów, są pod kontrolą.
  21. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników zawierających gaz o tej samej jakości, pod warunkiem że próba jest badana w celu zapewnienia, że jakość dostarczonego gazu jest właściwa. Próba może być pobrana z gazu, który ma być dostarczony, lub ze zbiornika po otrzymaniu dostawy.
- Uwaga: patrz szczegółowe wymagania w pkt 42 dotyczące napełniania zbiorników znajdujących się u odbiorcy.

#### **Napełnianie i etykietowanie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych**

22. Przed napełnianiem butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych partia gazu jest zdefiniowana, zbadana zgodnie ze specyfikacjami i zwolniona do napełniania.
23. W przypadku procesów ciągłych, jak określono w „Regule”, ma miejsce odpowiednia kontrola międzyoperacyjna w celu zapewnienia, że gaz jest zgodny ze specyfikacją.
24. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory są dostosowane do odpowiednich specyfikacji technicznych oraz odpowiednich wymagań pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Są one przeznaczone dla jednego gazu leczniczego lub danej mieszaniny gazów leczniczych. Butle są oznaczone kolorami, zgodnie z odpowiednimi normami. Są wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego z mechanizmem zwrotnym w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przed zanieczyszczeniem.
25. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory są sprawdzone przed pierwszym użyciem w procesie produkcji i są odpowiednio utrzymywane. Jeżeli oznakowanie CE wyrobów medycznych jest używane, utrzymanie dotyczy medycznych zaleceń producenta urządzenia.
26. Kontrole i czynności konserwacyjne nie mają wpływu na jakość i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych ma co najmniej jakość wody pitnej.
27. W ramach kontroli i czynności konserwacyjnych, butle podlegają wewnętrznej kontroli wizualnej przed zamontowaniem zaworu, celem upewnienia się, że nie są one zanieczyszczone wodą lub innymi zanieczyszczeniami. Dokonuje się tego:

- 1) gdy są one nowe i po raz pierwszy wprowadzone do napełniania gazem leczniczym,
  - 2) po danym badaniu ciśnienia hydrostatycznego lub równoważnym badaniu, gdy zawór jest usuwany,
  - 3) gdy zawór jest wymieniany
- zawór po zamontowaniu do butli znajduje się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli. Jeżeli istnieją jakiegokolwiek wątpliwości co do stanu wewnętrznego butli, zawór usuwa się i dokonuje wewnętrznej kontroli butli w celu zapewnienia, że nie zostały zanieczyszczone.
28. Konserwacja i naprawy butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów są w gestii producenta produktu leczniczego. Jeżeli są w gestii podwykonawców, są przeprowadzane wyłącznie przez zatwierdzonych podwykonawców, a umowy, w tym porozumienia techniczne, są zawarte. Podwykonawcy są poddani kontroli w celu zapewnienia, że zachowują odpowiednie standardy.
  29. Istnieje system zapewniający identyfikowalność butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów.
  30. Kontrole wykonywane przed napełnianiem obejmują:
    - 1) w przypadku butli, kontrolę przeprowadzaną w oparciu o zatwierdzone procedury celem zapewnienia ciśnienia resztkowego w danej butli:
      - a) jeżeli butla jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe, przy braku sygnału wskazującego, że w butli występuje nadciśnienie, sprawdza się prawidłowe funkcjonowanie zaworu, a w przypadku wykazania, że zawór nie funkcjonuje prawidłowo, butla jest przekazana do kontroli,
      - b) jeżeli butla nie jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe; butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, odstawia się na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innym zanieczyszczeniem. Jeżeli to potrzebne, oczyszcza się butlę zwalidowaną metodą lub przeprowadza kontrolę wizualną;
    - 2) sprawdzenie, że poprzednie etykiety serii zostały usunięte;
    - 3) sprawdzenie, czy nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte;
    - 4) zewnętrzną kontrolę wizualną zbiornika ciśnieniowego i danego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeliny, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem; butle są czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób;
    - 5) kontrolę króćca zaworu danej butli i danego pojemnika kriogenicznego, w celu sprawdzenia, czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu medycznego;
    - 6) sprawdzenie daty następnego badania na zaworze (w przypadku zaworów, które muszą być okresowo sprawdzane);
    - 7) kontrolę daty badania butli w celu stwierdzenia, czy została wykonana hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik i czy nie upłynął termin ważności dopuszczenia zgodnie z obowiązującymi przepisami;
    - 8) sprawdzenie, czy zbiornik ciśnieniowy jest oznaczony właściwym kolorem, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (kolory oznaczenia odpowiednie do norm krajowych lub międzynarodowych).
  31. Dla operacji napełniania jest określona seria.
  32. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia, są przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Procedury zawierają próżniowanie lub operacje oczyszczania i są zwalidowane.

(Uwaga: W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie przekracza 500 ppm v/v, przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów w temperaturze 15 °C (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania)).
  33. Przenośne zbiorniki kriogeniczne, które wróciły do ponownego napełnienia, są przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W szczególności, przenośne zbiorniki kriogeniczne bez ciśnienia resztkowego są przygotowane do użycia walidowanymi metodami.
  34. Stosuje się właściwe kontrole celem zapewnienia, że butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny zostały prawidłowo napełnione.
  35. Przed założeniem płostry lub zabezpieczenia ujawniającego próby otwarcia zaworu jest sprawdzona, odpowiednią metodą, szczelność napełnionej butli (pkt 36). Metoda badania nie wprowadza żadnych zanieczyszczeń do gniazda zaworów i, w stosownych przypadkach, są pobrane próby do badań jakościowych.
  36. Po napełnieniu, króćce wylotowe zaworów są wyposażone w zabezpieczenia w celu ochrony wylotu przed skażeniem. Butle i przenośne zbiorniki są wyposażone w płostry lub zabezpieczenia ujawniające próby manipulowania przy zaworach.
  37. Butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny ma mieć etykietę. Numer serii oraz termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie.
  38. W przypadku gazów medycznych produkowanych przez zmieszanie dwóch lub więcej różnych gazów (in-line przed napełnieniem lub bezpośrednio w butlach), procesy mieszania są zwalidowane celem zapewnienia, że w danej butli gazy są właściwie mieszane i że mieszanina jest jednorodna.

### **Kontrola Jakości**

39. Seria gazu medycznego (butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne, zbiorniki szpitalne) jest badana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i certyfikowana.
40. Plan pobierania prób i analizy, jakie się wykonuje, są zgodne w przypadku butli z następującymi wymogami (o ile inne nie są wymagane w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu):
- 1) w przypadku gdy butle są napełniane jednoskładnikowym gazem medycznym poprzez panel rozdzielczy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po danej wymianie butli w panelu przynajmniej w jednej butli z danego cyklu napełniania, sprawdza się tożsamość i czystość gazu (A);
  - 2) w przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem medycznym pojedynczych butli w oddzielnych operacjach napełniania jest zbadana tożsamość i czystość gazu w co najmniej jednej butli z danego nieprzerwanego okresu napełniania; przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, pod warunkiem że praca wykonywana jest przez tych samych pracowników, na tych samych urządzeniach i butle napełniane są gazem z tej samej serii masowej;
  - 3) w przypadku gazu medycznego produkowanego przez zmieszanie dwóch lub więcej gazów w butli poprzez ten sam panel rozdzielczy, gaz z danej butli jest badany na zawartość i tożsamość danego składnika gazu; dla gazu dopełniającego skład tej mieszaniny, jeżeli istnieje, badania tożsamości mogą być wykonywane na jednej butli napełnianej poprzez ten sam panel rozdzielczy w cyklu napełniania (lub dla nieprzerwanego cyklu napełniania w przypadku butli napełnianych po jednej na raz); może być badana mniejsza ilość butli w przypadku zwalidowanego systemu napełniania automatycznego;
  - 4) jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnianiem butli, wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania; jeżeli brak jest ciągłej analizy mieszaniny w czasie napełniania, gazy spełniają takie same zasady, jak gazy lecznicze produkowane przez zmieszanie gazów w butlach.

Badania zawartości wody są wykonywane, chyba że zostało uzasadnione inaczej.

Możliwe jest inne pobieranie próbek i stosowanie innych procedur badawczych, jeżeli dają co najmniej równoważny poziom zapewnienia jakości.

41. Jeżeli nie jest wymagane inaczej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, analizy dla przenośnych zbiorników kriogenicznych obejmują oznaczenie składu i badanie tożsamości dla danego zbiornika. Analizowanie serii jest prowadzone tylko wówczas, gdy wykazano, że krytyczne parametry gazu pozostałego w zbiorniku przed uzupełnianiem zostały utrzymane.
42. Ze zbiorników kriogenicznych znajdujących się u odbiorców (zbiorniki w szpitalu lub domowe zbiorniki kriogeniczne), które są ponownie napełniane na miejscu z dedykowanych cystern, nie muszą być pobrane próbki po napełnieniu, pod warunkiem że świadectwo analizy zawartości cysterny jest dołączone. Jednak wykazuje się, że wymagania specyfikacji gazu w zbiornikach są utrzymane w kolejnych napełnieniach.
43. Przechowywanie prób archiwalnych i referencyjnych nie jest wymagane, chyba że ustalono inaczej.
44. Ciągłe monitorowanie stabilności nie jest wymagane, w przypadku gdy wstępne badania stabilności zostały zastąpione danymi bibliograficznymi (zgodnie z zaleceniem CPMP/QWP/1719/00).

### **Transport gazów**

45. Napełnione butle gazowe i domowe zbiorniki kriogeniczne są chronione podczas transportu w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone do odbiorców w stanie czystym, zgodnym z warunkami środowiska, w którym będą stosowane.

## **ANEKS 7**

### **WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH**

**Użyte w Aneksie 7 określenia oznaczają:**

- 1) przetwór roślinny – przetwór otrzymany przez poddanie substancji roślinnych operacjom takim jak ekstrakcja, destylacja, tłoczenie, frakcjonowanie, oczyszczanie, zagęszczanie lub fermentacja, przy czym przetwory roślinne obejmują rozdrobnione lub sproszkowane substancje roślinne, nalewki, wyciągi, olejki eteryczne, tłoczone soki i przetworzone wyciągi;
- 2) roślina lecznicza – roślina, która w całości lub w części stosowana jest do celów leczniczych.

### **Reguła**

Kontrola materiałów wyjściowych, sposób ich przechowywania i przetwarzania ma ogromne znaczenie w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych z powodu często ich złożonej i zmiennej natury.

Materiałem wyjściowym w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych może być roślina lecznicza, substancja roślinna lub przetwór roślinny. Substancja roślinna jest odpowiedniej jakości. Wytwórca przetworu roślinnego lub produktu leczniczego roślinnego otrzymuje odpowiednie dane potwierdzające

jakość substancji roślinnej. Zapewnienie stałej jakości substancji roślinnej może wymagać bardziej szczegółowych informacji o jej produkcji rolniczej. Istotnymi aspektami jakości substancji roślinnej i mogącymi w konsekwencji wpływać na jakość produktu końcowego są: selekcja nasion oraz warunki uprawy i zbioru. Zalecenia dotyczące właściwego systemu zapewnienia jakości dla dobrej praktyki uprawy i zbiorów przedstawia przewodnik HMPC (The Committee on Herbal Medicinal Products) „Wytyczne dla Dobrej Praktyki Uprawy i Zbioru dla materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego”.

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego: roślin leczniczych, substancji roślinnych oraz ziołowych przetworów roślinnych.

Tabela ilustrująca zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania produktów leczniczych roślinnych

Działanie	Dobra Praktyka Uprawy i Zbioru	Załącznik nr 3 (Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych)	Załącznik nr 2 (Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych)
Uprawa oraz zbiór ze stanu naturalnego i plantacji roślin, alg, grzybów i porostów oraz zbiór wydzielin			
Cięcie i suszenie roślin, alg, grzybów, porostów i wydzielin*			
Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja**			
Rozdrabnianie, przetwarzanie wydzielin, ekstrakcja substancji roślinnej, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja substancji roślinnej			
Dalsze przetwarzanie do uzyskania postaci farmaceutycznej włącznie z pakowaniem produktu leczniczego			

**Wyjaśnienia**

Klasyfikacja materiału roślinnego według wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania zależy od tego, jaki materiał jest wykorzystywany przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie. Materiał taki może być sklasyfikowany jako substancja czynna, jako produkt pośredni lub produkt końcowy. Odpowiedzialność za zapewnienie, że została wybrana właściwa klasyfikacja Dobrej Praktyki Wytwarzania, spoczywa na wytwórcy produktu leczniczego.

\*Wytwórcy zapewniają, że czynności są prowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. W przypadku etapów początkowych przeprowadzanych jeszcze na polu, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub rejestracją, mają zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Upraw i Zbioru. Dobra Praktyka Wytwarzania ma zastosowanie dla późniejszych etapów cięcia i suszenia.

\*\*Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja, jeżeli to konieczne, aby te czynności stanowiły integralną część zbioru w celu utrzymania jakości produktu w zgodności z zatwierdzoną specyfikacją, mogą być prowadzone na polu (w terenie) pod warunkiem, że uprawa jest prowadzona zgodnie z GACP – Good Agricultural and Collection Practices. Dla czynności wykonywanych w polu zapewnia się odpowiednią dokumentację, kontrolę i walidację zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Organy kompetentne mogą przeprowadzić inspekcje oceniające spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w zakresie tych czynności w celu oceny ich zgodności.

## **Pomieszczenia i wyposażenie**

### **Powierzchnie magazynowe**

1. Substancje roślinne są magazynowane w wydzielonych obszarach. Obszary przechowywania są tak wyposażone, aby chronić przed możliwością dostępu insektów lub innych zwierząt, szczególnie gryzoni. Podejmuje się skuteczne środki, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się jakichkolwiek zwierząt i mikroorganizmów wnoszonych z substancjami roślinnymi, w celu zapobieżenia fermentacji lub rozrostowi pleśni, a także zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym. Kwarantanna przychodzących substancji roślinnych ma miejsce w wydzielonym obszarze, innym niż magazynowanie zwolnionych substancji roślinnych.
2. Obszary magazynowania są dobrze wentylowane, a pojemniki są ustawione w sposób zapewniający swobodne krążenie powietrza.
3. Zwraca się specjalną uwagę na czystość i prawidłową konserwację magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.
4. Jeżeli magazynowanie substancji i przetworów roślinnych wymaga specjalnych warunków wilgotności, temperatury i ochrony przed światłem, wówczas takie warunki się zapewnia i kontroluje.

### **Obszar produkcji**

5. Przedsięwzięcie się szczególne środki, gdy podczas pobierania próbek, ważenia, mieszania i przetwarzania substancji roślinnych oraz przetworów roślinnych powstaje pył. Środki takie (np. usuwanie pyłu, dedykowane obszary) mają ułatwiać czyszczenie oraz unikanie zanieczyszczeń krzyżowych.

### **Wyposażenie**

6. Wyposażenie i materiały filtrujące używane w procesie wytwarzania muszą być tak dobrane do rozpuszczalników ekstrakcyjnych, aby zapobiegać uwalnianiu cząstek materiału filtrującego lub niepożądaną absorpcji substancji, co mogłoby mieć wpływ na produkt.

## **Dokumentacja**

### **Specyfikacja materiałów wyjściowych**

7. Wytwórcy produktów leczniczych roślinnych upewniają się, że używają tylko roślinnych materiałów wyjściowych wytworzonych zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania i dokumentacją dołączoną do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jest dostępna wyczerpująca dokumentacja dotycząca audytów u dostawców materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego, przeprowadzanych przez wytwórcę lub w jego imieniu. Zapisy z audytów substancji czynnych mają zasadnicze znaczenie dla jakości materiału wyjściowego. Wytwórca zapewnia, że dostawcy substancji roślinnych lub przetworów roślinnych postępują zgodnie z Dobrą Praktyką Uprawy i Zbioru.
8. Dokumentacja dla substancji roślinnych lub przetworów roślinnych zawiera:
  - 1) dwuczłonową naukową nazwę rośliny (rodzaj, gatunek, podgatunek lub odmiana) i autora (np. Linneusz); jeżeli ma to zastosowanie – są również podane inne ważne informacje, takie jak nazwa odmiany uprawnej i chemotyp;
  - 2) szczegółowe informacje dotyczące pochodzenia rośliny (kraj lub region oraz tam, gdzie ma to zastosowanie, również uprawa, czas zbiorów, procedury zbierania, stosowane pestycydy, możliwość zanieczyszczenia radioaktywnego);
  - 3) stosowana część lub części rośliny;
  - 4) sposób suszenia, gdy jest stosowana roślina wysuszona;
  - 5) opis substancji roślinnej oraz jej cech makro- i mikroskopowych;
  - 6) odpowiednie badania tożsamości, zawierające, tam gdzie ma to zastosowanie, badania identyfikujące składniki o znanej aktywności terapeutycznej lub markery; specyficzne badania tożsamości są wymagane tam, gdzie substancja roślinna może być zafałszowana lub zastąpiona inną substancją; w takim przypadku, w celu oznaczenia tożsamości jest dostępny egzemplarz wzorcowy rośliny;
  - 7) zawartość wody w substancji roślinnej, oznaczona zgodnie z Farmakopeą Europejską lub inną zwalidowaną metodą;
  - 8) badania składników o znanej aktywności terapeutycznej lub, gdy ma to zastosowanie, markerów; odpowiednie metody dla określenia możliwego zanieczyszczenia pestycydami i akceptowalne limity, zgodnie z metodami Farmakopei Europejskiej lub, przy braku takich, z odpowiednimi zwalidowanymi metodami, chyba że jest uzasadnione inne postępowanie;
  - 9) badania określające zanieczyszczenia odnoszące się do grzybów lub zanieczyszczenia bakteryjne, włączając aflatoksyny, inne mykotoksyny, szkodniki i odpowiednio akceptowalne limity, tam gdzie to ma zastosowanie;

- 10) badania metali szkodliwych dla zdrowia oraz możliwych zanieczyszczeń i zafałszowań tam, gdzie ma to zastosowanie;
  - 11) badania zawartości substancji obcych tam, gdzie ma to zastosowanie;
  - 12) wszelkie inne dodatkowe badania zgodnie z ogólną monografią Farmakopei Europejskiej dotyczącą substancji roślinnych lub szczegółową monografią dla substancji roślinnej tam, gdzie to ma zastosowanie.
- Dokumentuje się dane działania zastosowane w celu zredukowania skażenia grzybami, bakteriami lub szkodnikami. Udostępnia się procedury i specyfikacje zawierające szczegóły dotyczące procesu oczyszczania i badań oraz limitów dla pozostałości.

#### **Instrukcje przetwarzania**

9. Instrukcje przetwarzania opisują różne operacje, którym są poddawane substancje roślinne, takie jak: czyszczenie, suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie, i zawierają czas i temperaturę suszenia oraz metody kontroli rozdrobnienia lub wielkości cząstek.
10. Istnieją pisemne instrukcje i zapisy, które zapewniają, że zawartość danego pojemnika substancji roślinnej została dokładnie przebadana w celu wykrycia jakiegokolwiek zafałszowania lub zamiany innym składnikiem lub obecności substancji obcej, takiej jak kawałki metalu lub szkła, części lub odchody zwierząt, kamienie, piasek albo oznaki gnicia i rozkładu.
11. Instrukcje przetwarzania opisują także prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania substancji obcych i właściwe procedury czyszczenia lub sortowania materiału roślinnego przed magazynowaniem zwolnionej substancji roślinnej lub przed rozpoczęciem wytwarzania.
12. Instrukcje dotyczące produkcji przetworów roślinnych zawierają szczegóły dotyczące rozpuszczalników, czasu i temperatury ekstrakcji, szczegóły dotyczące danego etapu zagęszczania i stosowanych metod.

#### **Kontrola jakości**

##### **Pobieranie prób**

13. Ponieważ rośliny lecznicze lub substancje roślinne są z natury niejednorodne, pobieranie ich prób jest prowadzone ze szczególną uwagą przez personel posiadający szczególne umiejętności i odpowiednie doświadczenie. Seria jest zidentyfikowana i opisana w przypisanej jej dokumentacji.
14. Egzemplarz wzorcowy rośliny jest konieczny, szczególnie w tych przypadkach, gdy substancja roślinna nie jest opisana w Farmakopei Europejskiej ani innych farmakopeach państw członkowskich. Próby niezmielonego materiału roślinnego są wymagane w przypadku stosowania sproszkowanych substancji roślinnych.
15. Personel kontroli jakości posiada szczególną wiedzę specjalistyczną i doświadczenie z substancjami roślinnymi, przetworami roślinnymi lub roślinnymi produktami leczniczymi, tak aby mógł przeprowadzić badania identyfikujące i rozpoznać zafałszowania, wzrost grzybów, obecność szkodników, niejednorodność w ramach dostawy roślin w stanie surowym.
16. Tożsamość i jakość substancji roślinnych, przetworów roślinnych i produktów leczniczych roślinnych jest określona zgodnie z odpowiednimi aktualnymi wymaganiami europejskimi dotyczącymi jakości i specyfikacji produktów leczniczych roślinnych oraz tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, a tam gdzie ma to zastosowanie, także ze szczegółowymi monografią Farmakopei Europejskiej.

#### **ANEKS 8**

#### **POBIERANIE PRÓB MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH I OPAKOWANIOWYCH**

##### **Reguła**

Pobieranie prób jest bardzo ważną operacją polegającą na pobieraniu jedynie niewielkiej ilości z serii. Nie można wyciągać wniosków opartych na badaniach, przeprowadzonych z użyciem prób niereprezentatywnych. Prawidłowe pobieranie prób jest zatem istotną częścią systemu zapewnienia jakości.

##### **Uwaga:**

Pobieranie prób jest opisane w Rozdziale 6 załącznika 2 pkt od 6.11 do 6.14. Niniejszy Aneks zawiera dodatkowe wymagania dotyczące pobierania prób materiałów wyjściowych i opakowaniowych.

##### **Personel**

1. Pracownicy pobierający próby są wstępnie przeszkoleni i odbywają regularne szkolenia dotyczące prawidłowego pobierania prób. Szkolenie obejmuje:
  - 1) planowanie pobierania prób;
  - 2) pisemne procedury pobierania prób;
  - 3) techniki i urządzenia służące do pobierania prób;



- 4) ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych;
- 5) środki ostrożności, które podejmuje się w przypadku substancji nietrwałych lub sterylnych;
- 6) znaczenie wizualnej oceny wyglądu materiałów, pojemników i etykiet;
- 7) znaczenie prowadzenia odpowiednich zapisów danej nieprzewidzianej i nadzwyczajnej sytuacji.

#### **Materiały wyjściowe**

2. Tożsamość całej serii materiału wyjściowego może być w zasadzie potwierdzona jedynie wtedy, gdy pobierane są oddzielne próby materiału z każdego pojemnika i badana jest tożsamość każdej próby. Pobieranie prób z części pojemników jest dozwolone tylko wtedy, gdy istnieje zwalidowana procedura zapewniająca, że żaden pojedynczy pojemnik nie będzie oznakowany nieprawidłową etykietą.
3. Walidacja uwzględnia co najmniej:
  - 1) rodzaj i status wytwórcy oraz dostawcy i ich znajomość wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym;
  - 2) system zapewnienia jakości wytwórcy materiału wyjściowego;
  - 3) warunki wytwarzania, w których materiał wyjściowy jest produkowany i kontrolowany;
  - 4) rodzaj materiału wyjściowego i produktów leczniczych, do których będzie on stosowany, przy czym przy zastosowaniu takiego systemu możliwe jest żeby zwalidowana procedura zwalniająca z konieczności identyfikacji zawartości każdego przychodzącego pojemnika materiałów wyjściowych była stosowana dla:
    - a) materiałów wyjściowych pochodzących od wytwórcy lub zakładu wytwarzającego tylko jeden produkt,
    - b) materiałów wyjściowych przychodzących bezpośrednio od wytwórcy lub przysyłanych w szczelnie zamkniętych pojemnikach wytwórcy, jeżeli istnieje ewidencja wiarygodnych i regularnych audytów systemu Zapewnienia Jakości wytwórcy, prowadzona przez kupującego (wytwórcę produktów leczniczych) lub przez urzędowo akredytowaną jednostkę.

Procedura nie może być zadowolająco zwalidowana w przypadku:

- 1) materiałów wyjściowych dostarczanych przez pośredników handlowych, takich jak brokerzy, gdy źródło wytwarzania jest nieznanie lub nie podlega audytom,
  - 2) materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów parenteralnych.
4. Jakość serii materiałów wyjściowych może być oceniona przez pobranie i zbadanie reprezentatywnej próby. Do tego celu mogą być użyte próby pobrane do badania tożsamości. Liczba prób pobranych do przygotowania próby reprezentatywnej jest oznaczona statystycznie i określona w planie pobierania prób. Liczba pojedynczych prób, które mogą zostać zmieszane, aby stworzyć próbę złożoną, jest także określona, z uwzględnieniem rodzaju materiału, informacji o dostawcy i jednorodności próby złożonej.

#### **Materiał opakowaniowy**

5. Plan pobierania prób materiałów opakowaniowych uwzględnia co najmniej: otrzymaną ilość, wymaganą jakość, rodzaj materiału (bezpośrednie materiały opakowaniowe, zadrukowane materiały opakowaniowe), metody produkcji, informacje o systemie zapewnienia jakości wytwórcy materiałów opakowaniowych uzyskane w czasie audytów. Liczba pobranych prób jest obliczona statystycznie i podana w planie pobierania prób.

### **ANEKS 9**

#### **WYTWARZANIE PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI**

##### **Reguła**

Płyny, kremy i maści mogą być podczas wytwarzania szczególnie podatne na zanieczyszczenia mikrobiologiczne i inne. W związku z tym muszą być podjęte specjalne środki, aby zapobiec zanieczyszczeniom.

##### **Pomieszczenia i urządzenia**

1. W celu zabezpieczenia produktu przed zanieczyszczeniem w trakcie trwania całego procesu, zaleca się stosowanie zamkniętych systemów do przetwarzania i transportu. Pomieszczenia produkcyjne, w których produkty lub otwarte, czyste pojemniki kontaktują się bezpośrednio z otoczeniem, są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem.
2. Zbiorniki, pojemniki, rurociągi i pompy są tak zaprojektowane i zainstalowane, aby można je było łatwo czyścić i w razie potrzeby sanityzować. W szczególności urządzenia są tak zaprojektowane, aby miały minimum ślepych odgałęzień i miejsc, gdzie mogłyby gromadzić się zanieczyszczenia sprzyjające namnażaniu się drobnoustrojów.
3. Jeżeli to możliwe, unika się stosowania szklanej aparatury. Wysokiej jakości stal nierdzewna jest często materiałem z wyboru stosowanym do budowy części mających kontakt z produktem.

### **Produkcja**

4. Chemiczna i mikrobiologiczna jakość wody stosowanej do produkcji jest określona w specyfikacji i monitorowana. Zwraca się uwagę na konserwację systemów wodnych w celu wyeliminowania ryzyka namnażania się drobnoustrojów. Po każdej chemicznej sanitzacji systemów wodnych, jest zastosowana zwalidowana procedura płukania w celu zapewnienia, że środek sanitzujący został skutecznie usunięty.
5. Jakość materiałów wyjściowych dostarczonych w cysternach jest sprawdzona zanim materiał zostanie przepompowany do zbiorników magazynowych.
6. Zachowuje się ostrożność podczas transportu materiałów przez rurociągi i upewnia się, że kierowane są one do odpowiednich miejsc ich przeznaczenia.
7. Materiały, które mogą uwalniać włókna lub inne zanieczyszczenia, jak na przykład kartony lub drewniane palety, nie są wprowadzane do pomieszczeń, w których znajduje się otwarty produkt lub czyste pojemniki.
8. Podczas operacji napełniania zwraca się szczególną uwagę na utrzymywanie jednorodności mieszanin, zawiesin. Procesy mieszania i napełniania są zwalidowane. W celu zapewnienia utrzymania jednorodności, szczególną uwagę zwraca się na początku i końcu procesu napełniania, a także po każdym zatrzymaniu linii.
9. W przypadku, gdy produkt końcowy nie jest natychmiast pakowany, ma być ściśle określony i przestrzegany jego maksymalny okres magazynowania oraz warunki przechowywania.

### **ANEKS 10**

### **WYTWARZANIE CIŚNIENIOWYCH, DOZOWANYCH AERAZOLI WZIEWNYCH**

#### **Reguła**

Przy wytwarzaniu ciśnieniowych, dozowanych aerazoli wziewnych uwzględnia się specjalne wymagania wynikające ze specyfiki tej postaci farmaceutycznej. Produkcja odbywa się w warunkach ograniczających zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne. Szczególnie ważne jest zapewnienie jakości elementów zaworu. W przypadku zawiesin sprawą najbardziej istotną jest zapewnienie jednorodności.

#### **Wymagania ogólne**

1. Stosuje się dwie metody produkcji i napełniania:
  - a) metoda dwuetapowa (napełnianie ciśnieniowe). Substancja czynna jest zawieszana w gazie nośnym (propelencie) o wyższym punkcie wrzenia, odpowiednią ilością tak przygotowanej mieszaniny napełniany jest pojemnik, na którym następnie zaciskany jest zawór dozujący. W drugim etapie poprzez trzpień zaworu włączany jest gaz nośny (propelent) o niższym punkcie wrzenia. Zawiesina substancji czynnej w propelencie jest chłodzona w celu zmniejszenia strat spowodowanych parowaniem;
  - b) metoda jednoetapowa (napełnianie na zimno). Substancja czynna jest zawieszana w mieszaninie gazów nośnych (propelentów) i przechowywana pod zwiększonym ciśnieniem lub w niskiej temperaturze. Tak przygotowaną zawiesiną jest napełniany pojemnik.

#### **Pomieszczenia i urządzenia**

2. Wytwarzanie i napełnianie jest prowadzone, o ile jest to możliwe, w systemie zamkniętym.
3. Pomieszczenia, w których znajdują się otwarte produkty lub czyste składniki, mają nawiew filtrowanego powietrza, odpowiadający co najmniej wymaganiom środowiska dla klasy D i posiadają wejścia przez śluzę.

#### **Produkcja i kontrola jakości**

4. Zawory dozujące do aerazoli są bardziej złożonymi elementami niż większość części technicznych używanych w produkcji farmaceutycznej. Ich specyfikacje oraz pobieranie prób i badanie ma to uwzględniać. Szczególnie istotne jest prowadzenie audytów systemu Zapewnienia Jakości u wytwórców zaworów.
5. Wszystkie płyny (ciekłe lub gazowe propelenty) są filtrowane w celu usunięcia cząstek większych niż 0.2 µm. Zalecana jest dodatkowa filtracja, jeżeli to możliwe, bezpośrednio przed napełnianiem.
6. Pojemniki i zawory są czyszczone według zwalidowanej procedury odpowiedniej do sposobu użycia produktu, aby zapewnić usunięcie wszystkich zanieczyszczeń, takich jak materiały technologiczne (smary) i nadmierne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Po czyszczeniu zawory przechowuje się w czystych, zamkniętych pojemnikach, a także stosuje się odpowiednie środki ostrożności, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń podczas następnych czynności, takich jak pobieranie prób. Pojemniki są dostarczane do linii napełniania po oczyszczeniu lub mogą być czyszczone w linii bezpośrednio przed napełnianiem.
7. Podczas całego procesu napełniania zapewnia się jednorodność zawiesin w punkcie napełniania.

8. W przypadku stosowania dwuetapowej metody napełniania, w celu uzyskania odpowiedniego składu, konieczne jest zapewnienie, aby masa jaką na obu etapach procesu napełniany jest pojemnik była prawidłowa. Pożądana jest wówczas często stuprocentowa kontrola masy pojemników na danym etapie procesu.
9. Kontrole pojemników po napełnieniu zapewniają brak nadmiernych przecieków. Badanie przecieków jest prowadzone tak, aby uniknąć wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych i pozostawiania wilgoci.

## **ANEKS 11**

### **SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE**

Użyte w Aneksie 11 określenie cykl życia systemu komputerowego oznacza wszystkie etapy funkcjonowania systemu komputerowego od wymagań wstępnych aż do wycofania, w tym projektowanie, specyfikacja, programowanie, testowanie, instalacja, eksploatacja i utrzymanie.

#### **Reguła**

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich rodzajów systemów komputerowych stosowanych w ramach działalności podlegającej wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Oprogramowania użytkowe zainstalowane na określonej platformie lub sprzęcie komputerowym, zapewniające określoną funkcjonalność (aplikacje), są zwalidowane, a infrastruktura informatyczna (sprzęt i oprogramowanie, takie jak oprogramowanie sieciowe i systemy operacyjne, umożliwiające działanie aplikacji) jest skwalifikowana.

Zastąpienie systemem komputerowym operacji wykonywanych manualnie nie może prowadzić do obniżenia jakości produktu, poziomu kontroli procesu czy zapewnienia jakości. Nie może również prowadzić do zwiększenia ogólnego ryzyka procesu.

#### **Zasady ogólne**

##### **1. Zarządzanie ryzykiem**

Zarządzanie ryzykiem jest stosowane w ciągu całego cyklu życia systemu komputerowego, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta, spójność danych i jakość produktów. Decyzje związane z zakresem walidacji i kontroli spójności danych, będące częścią systemu zarządzania ryzykiem, opierają się na uzasadnionej i udokumentowanej ocenie ryzyka systemu komputerowego.

##### **2. Personel**

Zapewnia się ścisłą współpracę pomiędzy całym niezbędnym personelem, takim jak osoba odpowiedzialna za proces, administrator systemu komputerowego (osoba odpowiedzialna za dostępność i utrzymanie systemu komputerowego oraz bezpieczeństwo danych przechowywanych w systemie), Osoby Wykwalifikowane oraz specjaliści w dziedzinie informatyki.

Wszyscy pracownicy mają odpowiednie kwalifikacje i poziom dostępu do systemu komputerowego oraz zdefiniowane obowiązki niezbędne do wykonywania swych zadań.

##### **3. Dostawcy i usługodawcy**

3.1 Jeżeli niektóre działania są wykonywane przez stronę trzecią, która nie jest bezpośrednio zarządzana przez podmiot posiadający zezwolenie na wytwarzanie lub import (np. dostawców, usługodawców), muszą być podpisane formalne umowy między wytwórcą a tą stroną trzecią. Umowy te zawierają jednoznaczne deklaracje dotyczące odpowiedzialności strony trzeciej. Analogicznie są traktowane działy informatyczne. Działania wymagające takich umów to na przykład: dostarczanie, instalacja, konfigurowanie, integracja, walidacja, obsługa techniczna (np. poprzez zdalny dostęp), a także modyfikacje i utrzymanie systemu komputerowego lub związanych z nim usług czy też przetwarzanie danych.

3.2 Kluczowymi czynnikami przy wyborze dostawcy produktów lub usług są jego kompetencje i rzetelność. Potrzeba przeprowadzenia audytu u dostawcy jest oparta na ocenie ryzyka.

3.3 Dokumentacja dostarczona wraz z produktami będącymi standardowymi pakietami – tj. oprogramowaniem dostępnym na rynku, o którego przydatności do użytku świadczy szeroki zakres użytkowników (COTS – Commercial Off The Shelf Software) - zostaje poddana przeglądowi przez uprawnionego użytkownika w celu sprawdzenia, czy produkt spełnia jego wymagania.

3.4 Informacje dotyczące systemu jakości oraz dokumentacja z przeprowadzonego audytu u dostawców lub producentów oprogramowania i stosowanych systemów komputerowych są dostępne na żądanie inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego.

#### **Faza projektowa**

##### **4. Walidacja**

- 4.1 Dokumentacja i raporty walidacyjne obejmują odpowiednie etapy cyklu życia systemu komputerowego. Wytwórcy uzasadniają, w oparciu o przeprowadzoną ocenę ryzyka, standardy, protokoły, kryteria akceptacji, procedury i zapisy.
- 4.2 Dokumentacja walidacyjna zawiera zapisy z kontroli zmian (jeżeli dotyczy) oraz raporty z wszelkich odchyień zaobserwowanych w czasie procesu walidacji.
- 4.3 Są dostępne aktualne wykazy (inwentaryzacja) wszystkich istotnych systemów komputerowych i ich funkcjonalność w odniesieniu do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dla systemów komputerowych o znaczeniu krytycznym jest dostępny aktualny opis zastosowanych rozwiązań fizycznych i logicznych, przepływu danych oraz interfejsów z innymi systemami komputerowymi lub procesami oraz sprzętem komputerowym i oprogramowaniem stosowanym uprzednio, a także stosowane środki bezpieczeństwa.
- 4.4 Specyfikacje Wymagań Użytkownika (URS – User Requirements Specification) opisują wymagane przez użytkownika funkcje systemu komputerowego i są oparte na udokumentowanej ocenie ryzyka i wpływu systemu komputerowego na spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania użytkowników są identyfikowalne w całym cyklu życia systemu komputerowego.
- 4.5 Użytkownik uprawniony podejmuje wszelkie uzasadnione kroki w celu zapewnienia, że system komputerowy został stworzony zgodnie z odpowiednim systemem zarządzania jakością. Dostawca jest odpowiednio oceniany.
- 4.6 W celu walidacji systemów komputerowych indywidualnie dostosowanych lub zaprojektowanych do prowadzonej działalności klienta zostaje przeprowadzony proces, który zapewni formalną ocenę i raport, odnoszące się do jakości i wydajności pomiarów na wszystkich etapach cyklu życia systemu komputerowego.
- 4.7 Istnieje ewidencja wykazująca, że zastosowano odpowiednie metody badań i scenariusze testowe. W szczególności bierze się pod uwagę wartości graniczne parametrów systemu komputerowego (procesu), limity danych i zarządzanie odchyleniami. Istnieje udokumentowana ocena przydatności zautomatyzowanych narzędzi badawczych i środowisk testowych.
- 4.8 Jeżeli dane są transferowane do innego formatu lub systemu komputerowego, walidacja obejmuje sprawdzenie, czy podczas tego procesu nie zostały zmienione wartości lub znaczenie danych.

#### **Faza działania**

##### **5. Dane**

W celu zminimalizowania ryzyka komputerowe systemy elektronicznej wymiany danych z innymi systemami komputerowymi zawierają wbudowane odpowiednie elementy kontrolujące poprawność i bezpieczeństwo wprowadzania i przetwarzania danych.

##### **6. Kontrola poprawności**

Dla danych krytycznych wprowadzanych ręcznie dodatkowo sprawdza się ich poprawność. Sprawdzenia te mogą być wykonywane przez drugiego operatora lub przy użyciu zwalidowanych narzędzi elektronicznych. Krytyczność i potencjalne konsekwencje błędnie lub nieprawidłowo wprowadzonych do systemu komputerowego danych podlegają zarządzaniu ryzykiem.

##### **7. Przechowywanie danych**

7.1 Dane są zabezpieczone przed uszkodzeniem zarówno fizycznie, jak i w sposób elektroniczny. Przechowywane dane są sprawdzone pod kątem dostępności, poprawności i możliwości odczytu. Dostęp do danych zostaje zapewniony przez cały okres ich przechowywania.

7.2 Regularnie są wykonywane kopie bezpieczeństwa wszelkich istotnych danych. Spójność i rzetelność kopii zapasowych i możliwość przywrócenia są sprawdzane w trakcie walidacji i okresowo monitorowane.

##### **8. Wydruki**

8.1 Jest możliwe czytelne drukowanie danych przechowywanych elektronicznie.

8.2 W przypadku zapisów stanowiących podstawę do zwolnienia serii do obrotu jest możliwe otrzymanie wydruków wskazujących, czy jakiegokolwiek dane zostały zmienione od momentu pierwotnego wprowadzenia (wygenerowania).

##### **9. Dziennik nadzoru**

Na podstawie oceny ryzyka rozważa się wbudowanie do systemu komputerowego elementu tworzącego rejestr wszystkich zmian i skreśleń istotnych w aspekcie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (system generujący „dziennik nadzoru”). W celu zmiany lub usunięcia danych istotnych dla wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, zostaje udokumentowany powód takiego postępowania. Dzienniki nadzoru są dostępne i możliwe do wygenerowania w postaci zrozumiałych formularzy i regularnie kontrolowane.

##### **10. Zarządzanie zmianami i konfiguracjami**

Zmiany systemu komputerowego, w tym zmiany konfiguracji systemu komputerowego, są dokonywane jedynie w sposób kontrolowany, zgodnie z określoną procedurą.

##### **11. Ocena okresowa**

Systemy komputerowe są okresowo oceniane w celu potwierdzenia, że pozostają one w stanie zwalidowanym i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Ocena ta obejmuje, jeżeli to konieczne, bieżący zakres funkcjonalności, zapisy z odchyień, incydentów, problemów, historię aktualizacji, wydajność, niezawodność, bezpieczeństwo i raporty statusu walidacji.

#### 12. Bezpieczeństwo

12.1 W celu ograniczenia dostępu do systemu komputerowego tylko dla osób upoważnionych są wprowadzone zabezpieczenia fizyczne lub logiczne. Odpowiednimi metodami zapobiegania nieupoważnionym wejściom do systemu komputerowego mogą być klucze, karty dostępu, osobiste kody z hasłami, dane biometryczne, ograniczony dostęp do sprzętu komputerowego i miejsc przechowywania danych.

12.2 Zakres zabezpieczeń zależy od krytyczności systemu komputerowego.

12.3 Ustanawianie, zmiana i cofnięcie dostępu są rejestrowane.

12.4 Systemy zarządzania danymi i dokumentami są tak zaprojektowane, aby rejestrować tożsamość osób wprowadzających, potwierdzających i usuwających dane oraz dokonujących w nich zmian, w tym datę i godzinę wykonania czynności.

#### 13. Zarządzanie incydentami

Wszystkie incydenty, nie tylko awarie systemu komputerowego i błędne dane, są zgłaszane i oceniane. Główna przyczyna incydentu krytycznego jest zidentyfikowana i stanowi podstawę działań korygujących i zapobiegawczych.

#### 14. Autoryzowanie w sposób elektroniczny

Zapisy elektroniczne mogą być autoryzowane w sposób elektroniczny. Autoryzacja spełnia następujące wymagania:

- 1) w obszarze przedsiębiorstwa jest równoważna z podpisem odręcznym;
- 2) jest trwale związana z zapisem, którego dotyczy;
- 3) zawiera datę i godzinę użycia.

#### 15. Zwolnienie serii

System komputerowy, stosowany do rejestrowania certyfikacji i zwolnienia serii, zezwala na przeprowadzanie tych czynności tylko Osobom Wykwalifikowanym. System komputerowy również jednoznacznie identyfikuje i rejestruje osobę zwalnającą lub certyfikującą serię. Czynności te w obszarze przedsiębiorstwa są autoryzowane w sposób, o którym mowa w pkt 14.

#### 16. Ciągłość działania

W celu prawidłowego funkcjonowania systemów komputerowych wspierających procesy krytyczne wprowadza się przepisy zapewniające ciągłość i dostępność danych, będących podstawą tych procesów, na wypadek awarii systemu komputerowego (np. zapisy odręczne lub alternatywny system komputerowy). Czas potrzebny na wdrożenie rozwiązań alternatywnych jest oparty na ocenie ryzyka i odpowiedni dla danego systemu komputerowego oraz prowadzonej działalności. Ustalenia te są odpowiednio udokumentowane i sprawdzone.

#### 17. Archiwizacja

Dane mogą być archiwizowane w systemie komputerowym. Dane te są sprawdzone pod kątem dostępności, czytelności i spójności. Jeżeli do systemu komputerowego mają zostać wprowadzone istotne zmiany (np. zmiana sprzętu komputerowego lub oprogramowania), to jest zapewniona i przetestowana możliwość odzyskiwania danych.

### ANEKS 12

## ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W WYTWARZANIU PRODUKTÓW LECZNICZYCH

#### Uwaga:

Podmiot odpowiedzialny posiadający lub ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przy wytwarzaniu którego jednym z etapów jest napromienianie, odwołuje się także do wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych (Committee for Proprietary Medicinal Products) „Promieniowanie jonizujące w wytwarzaniu produktów leczniczych”.

#### Wprowadzenie

Promieniowanie jonizujące może być w procesie wytwórczym stosowane w różnych celach, takich jak zmniejszanie poziomu zanieczyszczeń biologicznych, do sterylizacji materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów, a także produktów leczniczych pochodzących z krwi. Stosuje się dwa rodzaje promieniowania: promieniowanie gamma z radioaktywnego źródła i promieniowanie elektronowe o wysokiej energii z akceleratora.

Promieniowanie gamma: można zastosować dwie różne metody:

- 1) metodę cykliczną: produkty są ułożone na ustalonych miejscach wokół źródła promieniowania i nie mogą być załadowywane lub wyladowywane podczas ekspozycji na promieniowanie;
  - 2) metodę ciągłą: automatyczny transporter przesuwa produkty w komorze radiacyjnej z określoną prędkością i przez określony czas ekspozycji, a następnie wyprowadza je z komory.
- Promieniowanie elektronowe: produkt jest przesuwany w strefie działania ciągłego lub impulsowego strumienia elektronów o wysokiej energii (promieniowanie beta), który jest skanowany w obu kierunkach prostopadle do drogi produktu.

#### **Odpowiedzialność**

1. Napromieniowywanie może być wykonywane przez wytwórcę produktów leczniczych lub przez przedsiębiorstwo wykonujące takie usługi (wytwórca kontraktowy), każdy z wykonawców ma posiadać stosowne zezwolenia na prowadzenie tego etapu wytwarzania.
2. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za jakość produktu, w tym także za skuteczność napromieniania. W przypadku wykonywania napromieniania przez inny podmiot, Zleceniobiorca odpowiada za prawidłowość dostarczenia do każdego pojemnika dawki wymaganej przez Zleceniodawcę (to znaczy do skrajnego opakowania w pojemniku, w którym produkt jest napromieniowywany).
3. Wymagana dawka promieniowania (wraz z dopuszczalnym odchyleniem) jest ustalona podczas uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

#### **Dozymetria**

4. Dozymetria jest metodą pomiarową absorbowanej dawki promieniowania przy użyciu dozymetrów. Zarówno zrozumienie, jak i poprawne stosowanie tej techniki, jest niezbędne dla walidacji, zatwierdzenia i kontroli procesu.
5. Kalibracja każdej serii rutynowo stosowanych dozymetrów jest odniesiona do wzorców państwowych lub międzynarodowych. Jest przestrzegana ustalona prawnie częstotliwość kalibracji.
6. Do wykreślenia krzywej kalibracji dozymetrów i do pomiarów zmian ich absorpcji po napromienianiu jest stosowany ten sam aparat. Jeżeli stosuje się różne aparaty, to dla każdego z nich ustala się absorpcję bezwzględną.
7. W zależności od typu stosowanego dozymetru, bierze się pod uwagę możliwe przyczyny niedokładności pomiaru, łącznie ze zmianami wilgotności, temperatury, czasu pomiędzy napromienianiem i pomiarem, a także mocy dawki.
8. Długość fali urządzenia stosowanego do pomiarów zmian absorpcji dozymetrów oraz przyrząd używany do pomiarów ich grubości są regularnie kontrolowane i kalibrowane w ustalonych odstępach czasu, w zależności od ich stabilności, zastosowania i użycia.

#### **Walidacja procesu**

9. Walidacja jest czynnością mającą na celu udowodnienie, że proces, taki jak dostarczanie określonej dawki promieniowania do produktu, przebiega zgodnie z oczekiwaniami. Wymagania dotyczące walidacji są pełniej omówione w wytycznych „Stosowanie promieniowania jonizującego w wytwarzaniu produktów leczniczych” (guidance on „The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products”).
10. Walidacja obejmuje ustalenie rozkładu dawki w celu określenia przestrzennego rozkładu absorbowanej dawki w obrębie napromienianego pojemnika, wypełnionego w określony sposób produktem.
11. Specyfikacja procesu napromieniania obejmuje co najmniej:
  - a) szczegóły dotyczące pakowania produktu;
  - b) sposób rozmieszczenia produktu wewnątrz pojemnika do napromieniania. Jeżeli w pojemniku do napromieniania znajdują się różne produkty, zwraca się szczególną uwagę, aby produkty o dużej gęstości nie otrzymały zaniżonej dawki oraz żeby produkt o dużej gęstości nie przesłaniał innych produktów. Rozmieszczenie różnych produktów ma być określone w specyfikacji i zwalidowane;
  - c) sposób ułożenia pojemników do napromieniania wokół źródła (napromienianie metodą cykliczną) lub drogę przez komorę (napromienianie metodą ciągłą);
  - d) maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez produkt (i związaną z tym rutynową dozymetrię);
  - e) maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez pojemnik do napromieniania i związaną z tym rutynową dozymetrię do kontrolowania absorbowanej dawki;
  - f) inne parametry procesu jak: moc dawki, maksymalny czas napromieniania, liczbę ekspozycji.

Jeżeli napromienianie wykonywane jest na zlecenie, przynajmniej punkty (d) i (e) specyfikacji procesu napromieniania muszą być zawarte w umowie.

#### **Odbiór techniczny**

#### **Reguła**

12. Odbiór techniczny polega na uzyskaniu udokumentowanych dowodów, że instalacje służące do napromieniania będą działały stabilnie w obrębie ustalonych wcześniej granic parametrów, jeżeli praca urządzeń odbywa się zgodnie ze specyfikacją procesu. W rozumieniu tego Aneksu przez ustalone granice rozumie się planowane maksymalne i minimalne dawki dostarczane i zaabsorbowane przez pojemniki do napromieniania. Niedopuszczalne są jakiegokolwiek zmiany w działaniu urządzenia powodujące, że do pojemnika dostarczane są bez wiedzy operatora dawki znajdujące się poza ustalonymi granicami.
13. Odbiór techniczny obejmuje następujące elementy:
- a) projekt;
  - b) pomiar przestrzennego rozkładu dawki;
  - c) dokumentację;
  - d) wymagania odnośnie powtórnych badań technicznych.

#### **Źródła promieniowania gamma**

##### **Projekt**

14. Dawka pochłonięta przez poszczególne części pojemnika do napromieniania w danym punkcie komory radiacyjnej zależy od następujących czynników:

- a) aktywności i geometrii źródła promieniowania;
- b) odległości od źródła promieniowania do napromienianego pojemnika;
- c) okresu napromieniania, kontrolowanego przez ustawienie czasowe lub prędkość transportera;
- d) składu i gęstości materiału, włącznie z innymi produktami umieszczonymi pomiędzy źródłem promieniowania a poszczególnymi częściami pojemnika.

15. Całkowita pochłonięta dawka zależy również od odległości pojemników od źródła promieniowania przy napromienianiu metodą ciągłą lub od ułożenia pojemników w urządzeniu przy napromienianiu metodą cykliczną, a także od liczby cykli ekspozycji.

16. Przy napromieniowywaniu metodą ciągłą z ustaloną ścieżką przejścia produktu oraz przy napromieniowywaniu metodą cykliczną przy ustalonej konfiguracji ładunku, mocy dawki i rodzaju produktu kluczowym parametrem, kontrolowanym przez operatora jest prędkość transportera lub ustawienie czasowe.

##### **Ustalenie przestrzennego rozkładu dawki**

17. W celu ustalenia przestrzennego rozkładu dawki, urządzenie do napromieniania wypełnia się pojemnikami do napromieniania zawierającymi atrapy produktu lub produkt modelowy o ujednocnionej gęstości. Dozymetry są umieszczone w co najmniej trzech wypełnionych pojemnikach do napromieniania, przechodzących przez urządzenie do napromieniania i są otoczone przez podobne pojemniki lub atrapy produktu. Jeśli produkt nie jest jednolicie upakowany, dozymetry są umieszczone w większej liczbie pojemników.

18. Rozmieszczenie dozymetrów zależy od wielkości pojemnika do napromieniania. Na przykład, dla pojemników o wymiarach 1x1x0.5m, może być odpowiednie zastosowanie w całej objętości pojemnika trójwymiarowej siatki o boku 20 cm, obejmującej także jego zewnętrzne powierzchnie. Jeżeli z wcześniejszych pomiarów 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.

19. Postępowanie zgodnie z tą procedurą pozwala na określenie minimalnych i maksymalnych dawek pochłanianych przez produkt i przez pojemnik przy określonych parametrach urządzenia, gęstości produktu i rozmieszczeniu ładunku.

20. Do ustalenia przestrzennego rozkładu dawki najlepiej używać wzorcowych dozymetrów odniesienia, ze względu na ich większą dokładność. Dopuszczalne są dozymetry stosowane do rutynowej kontroli, ale zaleca się umieszczenie dodatkowo dozymetrów odniesienia (wzorcowych) w miejscach, gdzie spodziewamy się występowania dawki minimalnej i maksymalnej oraz w miejscach rutynowej kontroli jednakowych pojemników do napromieniania. Wyniki pomiaru dawek są związane ze zmiennością losową, która może być obliczona na podstawie odchyłek w serii pomiarów.

21. Minimalna obserwowana dawka mierzona rutynowymi dozymetrami, niezbędna do zapewnienia, że napromieniane pojemniki otrzymują minimalną wymaganą dawkę, jest ustalona w oparciu o znaną zmienność losową stosowanych dozymetrów rutynowych.

22. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniowywania są utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy te są przechowywane wraz z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

##### **Urządzenia do napromieniowania elektronowego**

##### **Projekt**

23. Dawka zaabsorbowana przez poszczególne części napromienianego produktu zależy od następujących czynników:

- a) charakterystyki wiązki promieniowania, tj: energii elektronów, średniego prądu wiązki elektronów, szerokości i równomierności skanowania wiązki,
  - b) prędkości transportera,
  - c) gęstości i składu produktu,
  - d) składu, gęstości i grubości materiału pomiędzy okienkiem, z którego wysyłane jest promieniowanie a poszczególnymi częściami produktu,
  - e) odległości pomiędzy okienkiem a pojemnikiem.
24. Najważniejszymi parametrami kontrolowanymi przez operatora są charakterystyka promieniowania i szybkość transportera pojemników.

#### **Ustalanie przestrzennego rozkładu dawki**

25. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, umieszcza się dozymetry pomiędzy warstwami jednorodnego absorbentu, tworząc makietę produktu lub pomiędzy warstwami produktów reprezentatywnych o jednolitej gęstości, w taki sposób, aby przynajmniej 10 pomiarów można było wykonać w obrębie maksymalnego zasięgu elektronów (zobacz także pkt od 18 do 21).
26. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniania są utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy są przechowywane razem z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

#### **Powtórne badania techniczne**

27. Badania techniczne powtarza się, jeżeli zachodzi zmiana w przebiegu procesu lub w urządzeniu do napromieniania, mogąca powodować zmiany rozkładu dawki w pojemniku do napromieniania (zmiana wiązki źródła). Zakres ponownych badań zależy od zakresu i rodzaju zmian ładunku lub zmian w urządzeniu do napromieniania. W razie jakichkolwiek wątpliwości przeprowadza się powtórne badania.

#### **Pomieszczenia**

28. Pomieszczenia są tak zaprojektowane i eksploatowane, aby oddzielić pojemniki napromienione od nienapromienionych w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku umieszczenia materiałów w zamkniętych pojemnikach do napromieniania, nie jest konieczne oddzielanie materiałów farmaceutycznych od niefarmaceutycznych, pod warunkiem, że nie ma ryzyka wzajemnych zanieczyszczeń. Wyklucza się możliwość zanieczyszczenia produktów radionuklidami ze źródła.

#### **Proces napromieniania**

29. Produkt jest upakowany w pojemnikach do napromieniania zgodnie z określoną, ustaloną podczas walidacji konfiguracją załadunku.
30. W czasie procesu, dawka promieniowania dochodząca do pojemników jest kontrolowana z zastosowaniem zwalidowanych procedur dozymetrycznych. Zależność pomiędzy pomiarem dawki i dawką absorbowaną przez produkt, znajdujący się wewnątrz pojemnika ma być ustalona podczas kwalifikacji urządzeń i walidacji procesu.
31. W celu odróżnienia pojemników napromienianych od nienapromienianych są stosowane pomocniczo wskaźniki promieniowania. Nie stosuje się ich jako jedyne sposobu rozróżnienia pojemników i potwierdzenia prawidłowości procesu.
32. Proces z mieszanym załadunkiem w obrębie komory do napromieniania może być wykonywany tylko wówczas, gdy wiadomo z prób przeprowadzonych przy kwalifikacji lub innych danych doświadczalnych, że dawka promieniowania otrzymywana przez pojedyncze pojemniki utrzymuje się w obrębie określonych granic.
33. Jeśli wymagana dawka promieniowania jest planowo podawana podczas więcej niż jednej ekspozycji lub podczas więcej niż jednego przejścia przez urządzenie do napromieniania, ma to być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym. Jest ustalony łączny czas trwania procesu. Podmiot odpowiedzialny jest informowany o nieplanowanych przerwach podczas napromieniania, jeżeli z powodu tych przerw okres napromieniania jest dłuższy niż wcześniej ustalony.
34. Produkty nienapromienione muszą być stale oddzielone od produktów napromienionych. Służy temu stosowanie wskaźników promieniowania (zobacz pkt 31) lub odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń (zobacz pkt 28).

#### **Źródła promieniowania gamma**

35. Przy napromienianiu metodą ciągłą, dozymetry są umieszczone tak, aby przez cały czas przynajmniej dwa były ekspozowane na promieniowanie.
36. Przy systemie napromieniania metodą cykliczną, przynajmniej dwa dozymetry są umieszczone w miejscach odpowiadających dawce minimalnej.
37. Przy napromienianiu metodą ciągłą istnieje wskaźnik prawidłowej pozycji źródła i blokada zatrzymująca transporter w przypadku jego nieodpowiedniej pozycji. Szybkość transportera jest w sposób ciągły kontrolowana i rejestrowana.



38. Przy napromienianiu metodą cykliczną przesuwane kapsuły z radionuklidem i czas ekspozycji są dla danej serii kontrolowane i rejestrowane.
39. Dla uzyskania założonej dawki promieniowania wymagane jest określenie odpowiedniego ustawienia miernika czasu lub szybkości transportera. Okres ważności kalibracji miernika czasu lub szybkości jest zarejestrowany i przestrzegany.

#### **Źródła promieniowania elektronowego**

40. Dozymetr jest umieszczony w każdym pojemniku.
41. Średni prąd wiązki, energię elektronów, szerokość wiązki i szybkość transportera rejestruje się w sposób ciągły. Parametry inne niż szybkość transportera utrzymują się w określonych, ustalonych podczas kwalifikacji, granicach, ponieważ mogą one spowodować natychmiastowe zmiany warunków napromieniania.

#### **Dokumentacja**

42. Liczba pojemników otrzymanych, napromienionych i wysłanych jest zgodna i odnotowana w dokumentacji. Wszelkie rozbieżności odnotowuje się i wyjaśnia.
43. Operator urządzenia potwierdza na piśmie zakres dawek otrzymanych przez każdy napromieniony pojemnik w obrębie serii bądź dostawy.
44. Raporty przebiegu procesu i kontroli dla każdej napromienionej serii są sprawdzane i podpisywane przez wyznaczoną osobę odpowiedzialną oraz archiwizowane. Sposób i miejsce przechowywania dokumentów są uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym.
45. Dokumentacja związana z kwalifikacją urządzeń i walidacją procesu jest przechowywana przez rok po upływie daty ważności lub co najmniej przez 5 lat po zwolnieniu ostatniego produktu napromienionego w danym urządzeniu w zależności od tego, który z tych terminów jest dłuższy.

#### **Kontrola mikrobiologiczna**

46. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za kontrolę mikrobiologiczną, która obejmuje monitorowanie środowiska, w którym produkt jest wytwarzany oraz kontroli produktu przed napromienianiem, zgodnie z dokumentacją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

### **ANEKS 13**

#### **WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

##### **Użyte w Aneksie 13 określenia oznaczają:**

- 1) dostarczanie – operacja pakowania w celu wyekspediowania i operacja wysyłki zamówionych badanych produktów leczniczych;
- 2) kod randomizacyjny – wyszczególnienie, w którym zostało zidentyfikowane leczenie przydzielone danemu uczestnikowi w procesie randomizacji;
- 3) odślepianie – ujawnienie tożsamości produktu zaślepionego;
- 4) Podstawowa Dokumentacja Produktu – dokumentacja referencyjna zawierająca informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji badanego produktu leczniczego;
- 5) produkt porównawczy – produkt w fazie rozwojowej lub produkt dopuszczony do obrotu, lub placebo używane jako produkt referencyjny w badaniach klinicznych;
- 6) randomizacja – proces przydzielenia uczestników badania do jednej z grup terapeutycznych (leczonej lub kontrolnej), z zastosowaniem doboru losowego do ustalenia przydziału;
- 7) zamówienie – zlecenie przetwarzania, opakowania lub dostarczenia określonej ilości opakowań badanego produktu leczniczego;
- 8) zaślepienie – celowe zamaskowanie tożsamości produktu zgodnie z instrukcjami sponsora.

#### **Reguła**

Badane produkty lecznicze są produkowane zgodnie z zasadami oraz szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych. Pod uwagę są także wzięte przewodniki publikowane przez Komisję Europejską, w przypadkach gdy mają one zastosowanie do poszczególnych etapów rozwoju produktu. Procedury umożliwiają wprowadzanie zmian w miarę wzrostu wiedzy o procesie i w zależności od etapu rozwoju produktu. W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami dopuszczonymi do obrotu. Zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania badanych produktów leczniczych ma na celu zapewnienie, że uczestnik badania nie będzie narażony na ryzyko i że wyniki badań klinicznych nie będą obciążone negatywnym wpływem nieodpowiedniego bezpieczeństwa, jakości i skuteczności, pochodzącym z niewłaściwego wytwarzania. Jednocześnie zamiarem jest zapewnienie, że istnieje zgodność pomiędzy

seriami tego samego badanego produktu leczniczego, używanego w tych samych albo różnych badaniach klinicznych, oraz że zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego są odpowiednio uzasadnione i dokumentowane. Stopień komplikacji w wytwarzaniu badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, ze względu na brak ustalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych, odpowiednich projektów zmieniających się opakowań, potrzeby randomizacji i zaślepiania oraz wzrostu ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto może istnieć niepełna wiedza na temat potencji i toksyczności produktu, brak pełnej walidacji procesu bądź produkt posiadający dopuszczenie do obrotu może być przepakowany lub w pewnym stopniu zmodyfikowany. Te zadania wymagają zaangażowania personelu w pełni rozumiejącego i przeszkolonego w zakresie zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wymagana jest współpraca ze sponsorami badań, którzy biorą całkowitą odpowiedzialność za wszystkie aspekty badań klinicznych, włącznie z jakością badanego produktu leczniczego. Wzrost stopnia skomplikowania operacji wytwarzania wymaga wysoce skutecznego systemu Zapewnienia Jakości. Ten Aneks zawiera również wymagania będące uzupełnieniem i powiązaniem z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej, dotyczące zamawiania, dystrybucji, zwrotu dostaw produktów z badań klinicznych.

#### **Uwaga**

#### **Inne produkty lecznicze używane w badaniu klinicznym**

Osobom uczestniczącym w badaniach mogą być podawane produkty inne niż produkt badany lub produkt porównawczy. Produkty takie mogą służyć do leczenia wspomagającego lub doraźnego, ze wskazań profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych, lub do zapewnienia uczestnikowi badania odpowiedniej opieki medycznej. Mogą one być również stosowane zgodnie z protokołem badania w celu wywołania pewnej reakcji fizjologicznej. Takie produkty nie są badanymi produktami leczniczymi, mogą jednak być dostarczane przez sponsora lub badacza. Zadaniem sponsora jest zapewnienie zgodności takich produktów z treścią dokumentacji przedstawianej Prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, przy uwzględnieniu pochodzenia materiału, tego, czy podlega dopuszczeniu do obrotu, oraz tego, czy był przepakowany. Zaleca się, aby przy wykonywaniu takich zadań korzystać z rady i uczestnictwa Osoby Wykwalifikowanej.

#### **Zezwolenie na wytwarzanie i rekonstytucja**

Przedmiotem uzyskiwania zezwolenia na wytwarzanie lub import jest zarówno: całkowite jak i częściowe wytwarzanie badanych produktów leczniczych, jak również różne procesy rozdziału, pakowania lub wyglądu badanego produktu. Zezwolenie nie jest wymagane dla procesu rekonstytucji przeprowadzanego zgodnie z wymaganiami dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych albo wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Dla celów udzielenia zezwolenia na wytwarzanie lub import badanego produktu leczniczego, rekonstytucja jest rozumiana jako prosty proces:

- 1) rozpuszczania lub roztwarzania badanego produktu leczniczego w celu podania go uczestnikowi badania lub
- 2) rozcieńczania lub mieszania badanego produktu leczniczego (badanych produktów leczniczych) z inną substancją używaną jako nośnik w celu podania go.

Rekonstytucja nie jest mieszaniami kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego. Proces rekonstytucji może być zdefiniowany tylko dla już istniejącego badanego produktu leczniczego. Rekonstytucja ma zostać przeprowadzona tak szybko, jak jest to wykonywalne przed podaniem. Proces ten ma być zdefiniowany we wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (IMP dossier) oraz w protokole badania klinicznego lub powiązonym dokumencie, dostępnym w ośrodku.

#### **Zarządzanie Jakością**

1. System Jakości opracowany, ustanowiony i sprawdzony przez wytwórcę lub importera zostaje przedstawiony na piśmie w opisach procedur dostępnych dla sponsora, z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wymagań odnoszących się do badanych produktów leczniczych.
2. Specyfikacje produktu i instrukcje wytwarzania mogą ulegać zmianom podczas rozwoju, ale jest zapewniona pełna kontrola i możliwość odtworzenia historii wprowadzanych zmian.

#### **Personel**

3. Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z badanymi produktami leczniczymi są odpowiednio przeszkoleni w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów. Nawet w przypadku gdy ilość zatrudnionego personelu jest mała, każda seria jest wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości.
4. Osoba Wykwalifikowana upewnia się, że stosowane są systemy, które spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, i ma szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego i procesów badań klinicznych.

(Wymagania dla Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do certyfikacji badanych produktów leczniczych zawierają pkt 38–41.)

#### **Pomieszczenia i urządzenia**

5. Wiedza na temat toksyczności, potencji i ewentualnych właściwości uczulających badanych produktów leczniczych może być niepełna, wymusza to konieczność ograniczenia do minimum ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Projekt urządzeń i pomieszczeń, kontrole lub metody badań i limity akceptacji stosowane po czyszczeniu odzwierciedlają rodzaj tego ryzyka. Jeśli to zasadne, bierze się pod uwagę możliwość prowadzenia kampanii produkcyjnych. Przy wyborze rozpuszczalnika do czyszczenia bierze się pod uwagę rozpuszczalność produktu.

#### **DOKUMENTACJA**

##### **Specyfikacje i instrukcje**

6. Specyfikacje (materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych), receptury wytwarzania oraz instrukcje dotyczące przetwarzania i pakowania oddają aktualny stan wiedzy w sposób wyczerpujący. Dokumenty te są okresowo przeglądane w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem i, jeśli to konieczne, aktualizowane. Nowa wersja bierze pod uwagę najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, wymogi prawne i farmakopealne oraz odwołuje się do poprzedniej wersji, w celu zapewnienia możliwości porównania z poprzednim dokumentem. Wprowadzanie wszelkich zmian odbywa się zgodnie z pisemnymi procedurami, które uwzględniają każdy możliwy wpływ tych zmian na jakość produktu (na stabilność i biorównowagę).
7. Uzasadnienie wprowadzanych zmian jest zapisane, a konsekwencje zmian dla jakości produktu i kontynuacji badań klinicznych są wyjaśniane i dokumentowane. O istotnych zmianach, które wymagają wniosku w zakresie poprawek w IMP dossier i zgłoszenia Organowi Kompetentnemu mówi przewodnik CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) w sprawie wymagań dla chemicznej i farmaceutycznej dokumentacji jakościowej odnośnie do produktów leczniczych w badaniach klinicznych.

##### **Zamówienie**

8. Zamówienie na badany produkt zawiera dyspozycję przetworzenia lub zapakowania określonej liczby dawek jednostkowych lub dystrybucji i jest złożone wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu. Jest to dokonane w formie pisemnej (ale może być przekazane w formie elektronicznej) oraz jest na tyle precyzyjne, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności, jest formalnie zatwierdzone i odnosi się odpowiednio do Podstawowej Dokumentacji Produktu i do odpowiednich protokołów badań klinicznych.

##### **Podstawowa dokumentacja produktu**

9. Podstawowa Dokumentacja Produktu podlega ciągłej aktualizacji, w miarę postępu rozwoju produktu, zapewniając możliwość prześledzenia zmian w stosunku do poprzednich wersji. Wymienione poniżej dokumenty nie stanowią enumeratywnego wyliczenia. Zawartość dokumentacji będzie różna w zależności od produktu i stopnia rozwoju. Informacje zawarte w dokumentacji stanowią podstawę do oceny przez Osobę Wykwalifikowaną, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia i dlatego ta dokumentacja j ma być dla niej dostępna. Jeżeli różne etapy wytwarzania przeprowadzane są w różnych miejscach i różne Osoby Wykwalifikowane są odpowiedzialne za te etapy, możliwe jest tworzenie oddzielnych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do odpowiednich działań wykonywanych w tych miejscach. Podstawowa Dokumentacja Produktu zawiera co najmniej następujące dokumenty lub do nich odsyłać:

- 1) specyfikacje i metody analityczne dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych;
- 2) metody wytwarzania;
- 3) badania procesu i metody badania procesu;
- 4) zatwierdzony wzór etykiety;
- 5) odpowiednie protokoły badań klinicznych i kody randomizacji, jeśli to zasadne;
- 6) odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceniodawcami, jeśli to zasadne;
- 7) wyniki badań stabilności;
- 8) warunki przechowywania i transportu.

##### **Receptura i instrukcje przetwarzania**

10. Istnieją jasne, odpowiednie instrukcje i pisemne zapisy dla danej operacji wytwórczej i danej dostawy. Jeśli dana operacja nie jest powtarzana, tworzenie Receptury i Instrukcji Przetwarzania nie jest konieczne. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdują zastosowanie w produkcji rutynowej, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

11. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu są wykorzystane przy tworzeniu szczegółowych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, warunków przechowywania i dystrybucji.

#### **Instrukcje pakowania**

12. Badane produkty lecznicze są zwykle pakowane indywidualnie dla danego uczestnika włączonego do badań klinicznych. Liczba opakowań zostaje określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do wykonania kontroli jakości oraz prób archiwalnych przewidzianych do przechowania. Dokonuje się odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić uwzględnienie odpowiedniej ilości każdego z wymaganych produktów na każdym etapie przetwarzania.

#### **Zapisy przetwarzania, badania i pakowania serii**

13. Zapisy serii zawierają informacje na tyle szczegółowe, aby umożliwiły one dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Zapisy zawierają wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, które zwiększają wiedzę o produkcie i prowadzą do usprawnienia operacji wytwarzania.

14. Zapisy wytwarzania serii są przechowywane co najmniej przez pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto daną serię.

## **PRODUKCJA**

### **Materiały opakowaniowe**

15. Specyfikacje oraz badania w ramach kontroli jakości uwzględniają wymagania zapobiegające nieumyślnym odślepianiom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.

### **Operacje wytwarzania**

16. W fazie prac badawczo-rozwojowych są określone krytyczne parametry, które mają zastosowanie do kontroli procesu. Na podstawie posiadanych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposób kontroli procesu. Wymagana jest dokładna analiza procesu przez kluczowy personel, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągła ich aktualizacja zgodnie z doświadczeniem zdobywanym w produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów jest uzasadnione na podstawie wiedzy dostępnej w tym czasie.

17. Procesy produkcji badanych produktów leczniczych nie muszą być walidowane w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale skwalifikowane są pomieszczenia i urządzenia. Dla produkcji sterylnej, walidacja procesów sterylizacji jest przeprowadzana według takich samych standardów, jakie stosuje się przy walidacji produktów dopuszczonych do obrotu. W celu zapewnienia bezpieczeństwa produktów pochodzenia biotechnologicznego istnieje możliwość udowodnienia, kiedy jest to wymagane, że inaktywacja lub usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego została dokonana zgodnie z zasadami naukowymi i technicznymi określonymi w dostępnych przewodnikach w tym zakresie.

18. Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej wielkości serii. W tych przypadkach, liczba napełnionych jednostek może odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. W celu symulacji danego procesu napełnia się pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie ręczne lub półautomatyczne stanowią poważne zagrożenie dla sterylności, co uwzględnia się przy szkoleniu operatorów oraz walidacji techniki pracy aseptycznej poszczególnych operatorów.

### **Wymagania dotyczące produktu porównawczego**

19. Jeżeli produkt jest modyfikowany, zbiera się dane (dotyczące stabilności, dostępności farmaceutycznej i biologicznej) w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotną charakterystykę produktu.

20. Termin ważności produktu porównawczego, w jego oryginalnym opakowaniu, może nie mieć zastosowania w odniesieniu do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub wykazywać niezgodność z danym produktem. Odpowiedni termin przydatności, uwzględniający właściwości produktu, cechy pojemnika oraz warunki przechowywania produktu, zostaje ustalony przez sponsora lub w jego imieniu i podany na etykiecie. Taki termin jest uzasadniony i nie przekracza terminu ważności produktu w opakowaniu oryginalnym. Istnieje zgodność terminu ważności z czasem trwania badań klinicznych.

### **Operacje zaślepienia**

21. W badaniu prowadzonym metodą ślepej próby tworzy się system zapewniający, że zaślepienie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwala na identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, jeżeli to konieczne, włączając numer jego serii. Zapewnia się możliwość szybkiego odślepienia w nagłych wypadkach.

### **Kod randomizacyjny**

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odkodowanie są opisane w procedurach. Prowadzi się odpowiednią dokumentację tych procesów.

#### **Pakowanie**

23. W czasie pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami na tej samej linii pakującej. Minimalizuje się ryzyko pomylenia produktów przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, zależnie od potrzeb, oraz przez odpowiednie przeszkolenie pracowników.
24. Proces pakowania i oznakowanie badanych produktów leczniczych jest na ogół bardziej skomplikowany i sprzyja możliwości powstawania błędów (które są także trudniejsze do wykrycia) niż w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy używane są zaślepione produkty o podobnym wyglądzie zewnętrznym. Muszą zostać wzmoczone środki ostrożności zapobiegające błędom przy oznakowaniu, takie jak: rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii, prowadzenie sprawdzeń podczas kontroli procesu przez odpowiednio wyszkolony personel.
25. Opakowanie ma zapewnić dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Wszelkie ślady otwierania lub manipulacji opakowaniem zewnętrznym w czasie transportu są wyraźnie widoczne.

#### **Oznakowanie**

26. Tabela 1 podsumowuje treść pkt 26–30. Oznakowanie odbywa się zgodnie z wymogami podanymi w niniejszym rozporządzeniu. Na etykietach są zawarte poniższe informacje, chyba że ich brak jest uzasadniony ze względu na centralny system randomizacji:
- 1) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach);
  - 2) postać farmaceutyczna, droga podawania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator, a także moc lub potencja;
  - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
  - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
  - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty;
  - 6) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w pkt 1 lub 4);
  - 7) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest powołanie się na ulotkę lub inny dokument informacyjny adresowany do uczestnika badania lub osoby podającej produkt);
  - 8) ostrzeżenie „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny;
  - 9) warunki przechowywania;
  - 10) okres stosowania (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny);
  - 11) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
27. Adres i numer telefonu głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach nie ma być podany na etykiecie, jeżeli uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie.
28. Informacje są podane w języku polskim. Informacje wymienione w pkt 26 są podane na opakowaniu bezpośrednim i opakowaniu zewnętrznym (z wyłączeniem przypadków opisanych w pkt 29 i 30). Wymagania dotyczące treści etykiety na opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym są przedstawione w tabeli 1. Etykieta może także zawierać informacje w innych językach.
29. Jeżeli produkt jest dostarczony uczestnikowi badania lub osobie podającej lek w opakowaniu bezpośrednim razem z opakowaniem zewnętrznym i opakowanie zewnętrzne zawiera informacje wymienione w pkt 26, na etykiecie opakowania bezpośredniego (lub na danym dołączonym zamkniętym urządzeniu dozującym, które zawiera opakowanie bezpośrednie) są zawarte następujące informacje:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
  - 2) postać farmaceutyczna, droga podania (w przypadku stałych postaci doustnych informacja ta może być pominięta), liczba dawek jednostkowych oraz, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub potencja;
  - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
  - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;

- 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.
30. Jeżeli opakowanie bezpośrednio ma postać blistrów lub małych jednostkowych opakowań bezpośrednich, takich jak ampułki, na których nie można zamieścić informacji, o których mowa w pkt 26, dołącza się opakowanie zewnętrzne z etykietą zawierającą te informacje. W takim przypadku opakowanie bezpośrednio zawiera następujące informacje:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
  - 2) droga podania (nie ma wymogu jej podawania dla doustnych postaci stałych) i, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub potencja;
  - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
  - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
  - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.
31. Na opakowaniu zewnętrznym mogą być również umieszczone symbole lub piktogramy służące wyjaśnieniu niektórych informacji, o których mowa wyżej. Mogą być także przedstawione informacje dodatkowe, takie jak odpowiednie ostrzeżenia i instrukcje postępowania.
32. W odniesieniu do badań klinicznych, następujące informacje są dodane do opakowania oryginalnego, ale nie zastępują one oryginalnej etykiety:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza;
  - 2) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza i uczestnika badania.
33. Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, przytwierdza się dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której podaje się nową datę przydatności i powtarza numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii. Czynność ta jest przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe, jest wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. Czynność dodatkowego oznakowania jest wykonana zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeżeli ma to zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie oraz jest sprawdzona przez drugą osobę. Dodatkowe etykietowanie jest odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii.

### KONTROLA JAKOŚCI

34. Badania pełnią ważniejszą rolę w zapewnieniu, że każda seria jest zgodna ze specyfikacją, ponieważ procesy mogły nie zostać wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane.
35. Kontrola jakości jest wykonywana zgodnie z Podstawową Dokumentacją Produktu i zgodnie z informacją podaną w zgłoszeniu badania klinicznego. Prowadzi się i dokumentuje weryfikację skuteczności zaślepienia.
36. Próby są przechowywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbkami niezbędnymi do badań analitycznych, i po drugie, aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczane do następujących dwóch kategorii:
- Próba referencyjna: próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, produktu zapakowanego w opakowanie bezpośrednio lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie. Jeżeli stabilność produktu pozwala, przechowuje się próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.
- Próba archiwalna: próba zapakowanej jednostki z serii produktu końcowego dla danego cyklu procesu. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki dla pacjenta, numeru serii czy daty ważności.
- W wielu przypadkach próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, np. jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie. Próby referencyjne i archiwalne badanego produktu leczniczego, włączając produkt zaślepiiony, są przechowywane przynajmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu badania klinicznego, w którym dana seria została użyta, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Zaleca się przechowywanie prób archiwalnych do czasu przygotowania sprawozdania z badań klinicznych, aby umożliwić ostateczną identyfikację produktu oraz jako część dochodzenia w związku z niespójnością wyników badania klinicznego.

37. Miejsce przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych jest określone w pisemnej umowie między sponsorem a wytwórcą i jest dostępne dla Organu Kompetentnego. Próby referencyjne są przechowywane na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, z którym została zawarta odpowiednia umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA – Mutual Recognition Agreement) zapewniająca, że wytwórca badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważne do wymagań obowiązujących w krajach Unii Europejskiej. W wyjątkowych okolicznościach próbki referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale przypadek taki uzasadnia się i udokumentowuje w umowie kontraktowej między sponsorem a importerem w Unii Europejskiej oraz wytwórcą w kraju trzecim. Próby referencyjne są przechowywane w odpowiedniej ilości wystarczającej na przeprowadzenie dwóch pełnych analiz serii, zgodnie z Podstawową Dokumentacją Badanego Produktu Leczniczego złożoną w momencie wnioskowania o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne. W przypadku prób archiwalnych wystarczająca może być informacja o opakowaniu końcowym produktu w formie opisowej lub elektronicznej, jeżeli opisy te dostarczają dostatecznej informacji. W przypadku zapisów elektronicznych system komputerowy spełnia wymagania Aneksu 11.

#### ZWOLNIENIE SERII

38. Zwolnienie badanych produktów leczniczych (pkt 43) nie następuje przed poświadczeniem przez Osobę Wykwalifikowaną, że zostały spełnione wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

39. Przed zwolnieniem do obrotu Osoba Wykwalifikowana bierze pod uwagę następujące okoliczności, które wymienione są w tabeli nr 2:

1) produkt został wytworzony na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA - The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, ale nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA - The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym - należy zapewnić, że dana seria produktu leczniczego została wytworzona i poddana kontroli zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i zgodnie z dokumentacją badania klinicznego;

2) produkt pozyskany na wolnym rynku na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA - The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, niezależnie od miejsca wytwarzania: postępowanie jest takie jak opisane powyżej, jednakże zakres poświadczenia może być ograniczony do zapewnienia, że zarówno produkty, jak i wszelkie dalsze przetwarzanie dla celów zaślepienia, pakowania swoistego dla badania klinicznego oraz oznakowania są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych. Podstawowa Dokumentacja Produktu będzie miała analogicznie ograniczony zakres (pkt 9);

3) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego: dana seria produktu została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i zgodnie z dokumentacją badania klinicznego; jeżeli produkty do badań są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę o wzajemnym uznawaniu zawartą ze Wspólnotą Europejską (MRA - Mutual Recognition Agreement-), podlegają równoważnym przepisom Dobrej Praktyki Wytwarzania z zastrzeżeniem, że taka umowa odnosi się do danego produktu; jeżeli nie istnieje MRA, Osoba Wykwalifikowana ustala po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanym u wytwórcy, że obowiązują równoważne przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania; wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy; w obu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może wydać poświadczenie na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego (pkt 40);

4) w przypadku importowanych produktów porównawczych, w odniesieniu do których nie można uzyskać odpowiedniej pewności, będącej podstawą do wydania poświadczenia stwierdzającego, że seria została wytworzona zgodnie z równoważnymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że dana seria produktu została poddana odpowiednim analizom, badaniom lub kontrolom koniecznym do potwierdzenia jej jakości zgodnie z dokumentacją badania klinicznego.

40. Ocena każdej serii w celu poświadczenia przed zwolnieniem może obejmować:

1) zapisy serii, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli procesu oraz raporty zwolnienia serii wykazujące zgodność produktu z podstawową dokumentacją produktu, zamówieniem, protokołem badania i kodem randomizacyjnym; dokumentacja zawiera informacje o wszystkich odstępstwach lub zmianach

- planowanych oraz wszelkie wynikające z nich dodatkowe kontrole lub badania oraz zostaje sporządzona i potwierdzona przez pracownika do tego upoważnionego, zgodnie z systemem jakości,
- 2) warunki produkcji,
  - 3) status walidacji, wyposażenia pomieszczeń, procesów i metod,
  - 4) badanie gotowych opakowań,
  - 5) w razie potrzeby, wyniki wszelkich analiz lub badań wykonanych po dokonaniu importu,
  - 6) raporty dotyczące stabilności,
  - 7) źródło pochodzenia oraz weryfikacje dotyczące warunków przechowywania i transportu,
  - 8) raporty z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy,
  - 9) dokumenty poświadczające, że wytwórca posiada zezwolenie odpowiednich władz w kraju eksportera na wytwarzanie badanych produktów leczniczych lub produktów porównawczych przeznaczonych na eksport,
  - 10) w razie potrzeby, wymogi prawne dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, mogące mieć zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wszystkie oficjalne potwierdzenia przestrzegania przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania w kraju wytwórcy,
  - 11) wszystkie inne czynniki znane Osobie Wykwalifikowanej, mające znaczenie dla jakości serii
- znaczenie powyższych elementów zależy od kraju pochodzenia produktu, wytwórcy, statusu produktu (posiadający lub nie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub kraju trzeciego) oraz etapu rozwoju produktu.
- Sponsor upewnia się, że dane uwzględnione przez Osobę Wykwalifikowaną w czasie certyfikacji serii są zgodne z informacjami zgłoszonymi, zgodnie z przepisami dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych (pkt 44).
41. Postępowanie w przypadkach, kiedy badane produkty lecznicze są wytwarzane i pakowane w różnych miejscach wytwarzania pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, jest zgodne z Aneks 16 do niniejszego rozporządzenia.
  42. Tam gdzie pozwalają na to przepisy odrębne, pakowanie i oznakowanie jest wykonywane w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Zgodnie z tymi przepisami, nie wymaga się od Osoby Wykwalifikowanej certyfikowania tych operacji. Sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że te operacje są właściwie udokumentowane i zostały przeprowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Sponsor w tym zakresie korzysta z porad Osoby Wykwalifikowanej.

## **DYSTRYBUCJA**

43. Badane produkty lecznicze pozostają pod nadzorem sponsora do zakończenia dwustopniowej procedury zwalniania, do której należą: zwolnienie serii po kontroli jakości i certyfikacja przez Osobę Wykwalifikowaną oraz zwolnienie po wypełnieniu wymagań określonych w przepisach dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych). Obydwa stopnie zwalniania są zarejestrowane i zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu sponsora. Sponsor zapewnia, że są one zgodne z danymi zgłoszonymi w momencie ubiegania się o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne oraz ze szczegółowymi danymi uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną. Są poczynione odpowiednie przygotowania zapewniające tę zgodność. W praktyce można to osiągnąć przez proces kontroli zmian w Podstawowej Dokumentacji Produktu oraz uwzględnienie w umowie kontraktowej między Osobą Wykwalifikowaną a sponsorem.
44. Dystrybucja badanych produktów leczniczych odbywa się zgodnie z instrukcją podaną przez sponsora lub w jego imieniu w zleceniu dystrybucji.
45. Dokumenty służące do odkodowania są dostępne, zanim badane produkty lecznicze zostaną przesłane do ośrodka badawczego.
46. Utrzymuje się szczegółową dokumentację inwentaryzacyjną dostaw badanego produktu wysłanych przez wytwórcę lub dostawcę. Szczególnie uwzględnia się w niej dane identyfikujące odbiorców.
47. Przekazywanie badanych produktów leczniczych z jednego ośrodka badawczego do innego odbywa się wyjątkowo. Takie przekazywanie uwzględnia się w treści standardowych procedur operacyjnych. W ramach oceny przydatności produktu do przekazania, dokonuje się przeglądu historii produktu w czasie, kiedy był on poza kontrolą wytwórcy, na przykład przez sprawdzenie sprawozdań z monitorowania badania oraz zapisów warunków przechowywania w pierwotnym ośrodku badawczym. Zasięga się przy tym rady Osoby Wykwalifikowanej. Jeżeli jest to konieczne, produkt zostaje zwrócony do wytwórcy lub innego autoryzowanego wytwórcy w celu ponownego oznakowania i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Przechowuje się dokumentację i zapewnia pełną możliwość śledzenia historii badanego produktu leczniczego.



## REKLAMACJE

48. Wnioski z wszelkich postępowań wyjaśniających prowadzonych w związku z reklamacjami dotyczącymi jakości produktu są szczegółowo rozważone przez wytwórcę lub importera i sponsora (jeśli są to różne podmioty), z udziałem Osoby Wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za badanie kliniczne, w celu dokonania oceny wszelkich możliwych wpływów przyczyny reklamacji na badanie kliniczne, dalsze prace nad rozwojem produktu oraz na uczestników badania.

## WYCOFANIA I ZWROTY

### Wycofania

49. Procedury odbioru badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru zostają uzgodnione przez sponsora we współpracy z wytwórcą lub importerem, jeśli są to różne podmioty. Badacz i osoba monitorująca znają swoje obowiązki objęte procedurą odbioru.

50. Sponsor ma zapewnić, że dostawca produktu porównawczego lub innego leku używanego w trakcie badań klinicznych posiada system przekazywania informacji sponsorowi o konieczności wycofania dostarczonego przez siebie produktu.

### Zwroty

51. Badane produkty lecznicze podlegają zwrotowi zgodnie z warunkami określonymi przez sponsora, określonymi w pisemnych, zatwierdzonych przez upoważnione osoby procedurach.

52. Zwrócone badane produkty lecznicze są czytelnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, dedykowanym obszarze. Przechowuje się dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów do badań.

## NISZCZENIE

53. Sponsor odpowiada za niszczenie niewykorzystanych lub zwróconych badanych produktów leczniczych. Produkty te nie są niszczone bez uprzedniej pisemnej zgody sponsora.

54. Ilości dostarczonego, wykorzystanego oraz zwróconego produktu są dokumentowane, uzgadniane i weryfikowane przez sponsora lub w jego imieniu, w odniesieniu do danego ośrodka badawczego i danego okresu badania. Zniszczenie badanych produktów leczniczych, których nie wykorzystano w danym ośrodku badawczym lub danym okresie badania, następuje wyłącznie wtedy, kiedy wszelkie niezgodności zostały zbadane i wyjaśnione, a uzgodnienia zostały zaakceptowane. Dokumentowanie operacji niszczenia jest prowadzone w sposób pozwalający na rozliczenie wszystkich operacji. Dokumentacja jest przechowywana przez sponsora.

55. W przypadku zniszczenia badanych produktów leczniczych, opatrzony datą certyfikat zniszczenia lub dowód zniszczenia zostaje dostarczony sponsorowi. Dokumenty jednoznacznie identyfikują lub umożliwiają identyfikację numerów serii lub pacjentów, dla których produkt był przeznaczony, oraz wskazują rzeczywiste ilości zniszczonego produktu.

TABELA 1. PODSUMOWANIE SZCZEGÓŁÓW DOTYCZĄCYCH OZNAKOWANIA (pkt 26–30)

PRZYPADEK OGÓLNY	
Zarówno dla opakowania zewnętrznego, jak i bezpośredniego pojemnika (pkt 26)	
a) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza (wskazanie głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach),	Szczegóły a <sup>1)</sup> do k
b) postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz nazwa lub identyfikator produktu, a także w przypadku otwartych badań, nazwisko lub identyfikator i moc lub potencja,	
c) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania,	
d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza	

- oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu,
- e) kod identyfikacyjny uczestnika badania lub kod identyfikacyjny schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty,

**OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE**  
 Kiedy opakowanie bezpośrednie istnieje razem z opakowaniem zewnętrznym (pkt 29)5)

- f) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w lit. a lub lit. d),
- g) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt),
- h) „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny,
- i) warunki przechowywania,

a<sup>2)</sup>b<sup>3)</sup>cde

**OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE**  
 Blistry albo małe opakowania jednostkowe (pkt 30)5)

- j) termin ważności (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny,
- k) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.

a<sup>2)</sup>b<sup>3)</sup>,4)cde

- 1) Adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach, nie ma widnieć na etykiecie w czasie, gdy uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie (pkt 27).
- 2) Opcjonalnie adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach.
- 3) Dla stałych doustnych postaci może być pominięta droga podania.
- 4) Postać farmaceutyczna i liczba dawek jednostkowych może być pominięta.
- 5) W przypadku gdy opakowanie zewnętrzne zawiera szczegóły wymienione w pkt 26.

Tabela 2: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

DANE WYMAGAJĄCE UWZGLĘDNIENIA <sup>3)</sup>	PRODUKT DOSTĘPNY NA RYNKU UNII EUROPEJSKIEJ		PRODUKT IMPORTOWANY Z KRAJU TRZECIEGO		
	produkt wytwarzany w Unii Europejskiej bez pozwolenia	produkt mający pozwolenie i dostępny na rynku Unii Europejskiej	produkt bez pozwolenia na terenie Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na terenie Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej, że każda seria została wytworzona w warunkach przynajmniej równoważnych z

					zawartymi w niniejszym rozporządzeniu
PRZED PRZETWORZENIEM DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO					
a) warunki dostawy i przechowywania	Tak				
b) wszystkie czynniki <sup>1)</sup> wskazujące, że każda seria została wytworzona i zwolniona zgodnie z niniejszym rozporządzeniem  lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z zawartymi w niniejszym rozporządzeniu	Tak		2)		
	-		tak		
c) dokumentacja wskazująca, że każda seria została zwolniona na obszarze Unii Europejskiej, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej		tak			
d) dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku lokalnym, spełniająca wymogi lokalnego prawa w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zwolnienia na rynek lokalny					tak
e) wyniki wszelkich badań analitycznych, kontroli i sprawdzeń jakości importowanych serii zgodnie z: wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub Podstawową Dokumentacją Produktu.			-	tak	-
		tak	-		tak

<p>W przypadku gdy te analizy i badania nie są wykonywane w Unii Europejskiej, jest to uzasadnione, a Osoba Wykwalifikowana ma zaświadczyć, że powyższe badania i analizy zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w niniejszym rozporządzeniu</p>		tak	tak	tak
<p><b>PO PRZETWORZENIU DLA POTRZEB BADAŃ KLINICZNEGO</b></p>				
<p>f) oprócz oceny przed przetworzeniem dla potrzeb badania klinicznego – wszystkie dalsze, mające znaczenie czynniki<sup>1)</sup> z wykazaniem, że każda seria została przetworzona dla celów specyficznego zaślepienia, specyficznego dla danego badania pakowania, oznakowanie i badanie jakości zgodnie z: niniejszym rozporządzeniem</p> <p>lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w niniejszym rozporządzeniu</p>	tak	2)	tak	

<sup>1)</sup> Wymienione czynniki zostały określone w pkt 40.

<sup>2)</sup> Jeżeli obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA – Mutual Recognition Agreement) lub podobna, która dotyczy produktów, o których mowa w pytaniach zawartych w powyższej tabeli, stosuje się przepisy równoważne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

<sup>3)</sup> We wszystkich przypadkach informacje objęte zgłoszeniem są zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

[Nagłówek wytwórcy]

Zawartość Certyfikatu serii:

- 1) Nazwa produktu lub identyfikator produktu zgodny z wnioskiem o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne, jeśli odpowiedni
- 2) EudraCT No (nr badania w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych) oraz numer protokołu badania klinicznego, gdy jest dostępny
- 3) Moc

*Tożsamość (nazwa) ilość w dawce jednorazowej substancji czynnych dla danego badanego produktu leczniczego (włączając placebo). Sposób podania tej informacji nie odślepia badania*

- 4) Postać farmaceutyczna
- 5) Wielkość i typ opakowania (np. fiolki, butelki, blistry)
- 6) Numer serii
- 7) Termin ważności lub ponownego badania
- 8) Nazwa i adres wytwórcy, u którego zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana wydająca Certyfikat
- 9) Numer pozwolenia na badanie kliniczne
- 10) Komentarze lub uwagi
- 11) Inne dodatkowe istotne informacje brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną
- 12) Certyfikacja lub Oświadczenie
- 13) „Niniejszym certyfikuję (oświadczam), że ta seria spełnia wymagania zawarte w artykule 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania przez człowieka”
- 14) Nazwisko Osoby Wykwalifikowanej podpisującej Certyfikat
- 15) Podpis
- 16) Data złożenia podpisu

#### Wyjaśnienia

Badane produkty lecznicze nie mogą być użyte w badaniu klinicznym na terenie państw członkowskich Unii Europejskiej, dopóki nie zostanie zakończona dwustopniowa procedura zwalniania opisana w pkt 43 niniejszego Aneksu. Pierwszym krokiem jest certyfikacja danej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera, zgodnie z odrębnymi przepisami dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Taka seria nie będzie musiała być ponownie kontrolowana, gdy będzie się przemieszczała między państwami członkowskimi Unii Europejskiej, jeżeli została poddana certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. W celu ułatwienia swobodnego przepływu badanych produktów leczniczych między państwami członkowskimi Unii Europejskiej zawartość certyfikatu jest zgodna z powyższym zharmonizowanym formatem. Format ten może również posłużyć do certyfikacji serii przeznaczonej do użycia w państwie członkowskim wytwórcy lub importera.

#### ANEKS 14

#### WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO

Użyte w Aneksie 14 określenia oznaczają:

- 1) Dokumentacja Główna Osocza – niezależny dokument wydzielony z dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierający wszystkie istotne, szczegółowe informacje służące do scharakteryzowania całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy lub surowiec do produkcji końcowych lub pośrednich frakcji, składników substancji pomocniczych oraz substancji czynnych wchodzących w skład osocza i wprowadzanych w procesie wytwarzania do produktów leczniczych lub wyrobów medycznych pochodzących z osocza;
- 2) frakcjonowanie – proces wytwarzania w zakładzie frakcjonowania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;
- 3) krew – krew w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi pobraną od dawcy i przeznaczoną do przetoczenia lub transfuzji, oddzielenia jej składników lub dalszego przetworzenia
- 4) osocze do frakcjonowania – płynna część krwi pozostała po oddzieleniu elementów komórkowych z krwi pobranej do pojemnika, zawierającego antykoagulant lub po oddzieleniu metodą filtracji lub wirowania krwi z antykoagulantem w procesie aferezy, przeznaczona do wytwarzania produktów krwiopochodnych, w szczególności albumin, czynników krzepnięcia oraz immunoglobulin pochodzenia ludzkiego opisanych w monografii Farmakopei Europejskiej „Osocze ludzkie do frakcjonowania”;
- 5) produkt otrzymany z ludzkiej krwi lub osocza – produkt krwiopochodny, o którym mowa w art. 2 pkt 31 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne;
- 6) program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich – umowa dotycząca frakcjonowania zawarta z przedsiębiorcą prowadzącym działalność w zakresie frakcjonowania lub wytwarzania na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) -

strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, używającym materiałów wyjściowych pochodzących z krajów trzecich i wytwarzającym produkty, które nie są przeznaczone na rynek Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;

- 7) przetwarzanie – oznacza dany etap przygotowywania składnika krwi, prowadzony od momentu pobrania krwi do wydania składnika krwi, np. oddzielanie i zamrażanie składników krwi. W tym Aneksie, oprócz przetwarzania odnosi się również do operacji wykonywanych w zakładzie krwiodawstwa, które są specyficzne dla osocza które ma zostać użyte do frakcjonowania;
- 8) składniki krwi – składniki krwi o znaczeniu leczniczym (krwinki czerwone, krwinki białe, osocze, płytki krwi), które mogą być przygotowywane na różne sposoby;
- 9) zakład krwiodawstwa – jednostki organizacyjne publicznej służby krwi, o których mowa w art. 4 ust. 3 pkt 2–4 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;
- 10) zakład frakcjonowania – podmiot, posiadający zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, u którego następuje proces wytwarzania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia.

## 1. Cel

- 1.1. Wymagania zawarte w Aneksie są stosowane do produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi i osocza, frakcjonowanych na terenie Unii Europejskiej lub importowanych na jej teren. Aneks dotyczy również materiałów wyjściowych (np. osocze ludzkie) do tych produktów. Zgodnie z przepisami prawa wymagania dotyczą również stabilnych substancji pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza (np. albumina), będących integralną częścią wyrobów medycznych.
- 1.2. Aneks ten definiuje specyficzne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla procesu przetwarzania, przechowywania i transportu osocza do frakcjonowania oraz procesu wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza. Proces przetwarzania oznacza czynność technologiczną w preparatyce składników krwi, która była zastosowana od momentu pobrania krwi aż do czasu wydania składnika krwi, np. rozdzielenie i mrożenie składników krwi. W niniejszym Aneksie proces technologiczny jest uzupełniony o odpowiednie operacje wykonywane w zakładach krwiodawstwa właściwe w celu pozyskania osocza do frakcjonowania.
- 1.3. Wymagania zawarte w Aneksie odnoszą się również do specyficznych warunków, wtedy gdy materiał wyjściowy jest importowany z kraju trzeciego w związku z programem kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich.
- 1.4. Aneks ten nie dotyczy składników krwi przeznaczonych do przetoczenia lub transfuzji.

## 2. Reguła

- 2.1. Zapewnia się, że wytwarzanie produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza oraz ich substancji czynnych, które są używane jako materiały wyjściowe, jest zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania określone w niniejszym Aneksie dotyczą również materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego, takich jak komórki lub płyny (włączając krew i osocze) pochodzenia ludzkiego. Ich specyficzne właściwości wynikają z biologicznej natury materiału źródłowego, np. przenoszenia biologicznych czynników zakaźnych, szczególnie wirusów, co może powodować kontaminację materiału źródłowego. Jakość i bezpieczeństwo tych produktów są zapewnione przez kontrolę materiału źródłowego oraz jego pochodzenia, jak również późniejszych procedur wytwarzania, włączając badania czynników zakaźnych, usuwanie i inaktywację wirusów.
- 2.2. Substancje czynne używane jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych są zgodne z regułą i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dla materiałów wyjściowych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza są przestrzegane wymagania dotyczące pobierania i badania, określone w prawie ustanawiającym normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi. Pobieranie i badanie należy wykonywać zgodnie z zatwierdzonym systemem jakości, dla którego normy i specyfikacje zostały zdefiniowane w odpowiednich przepisach prawa oraz zawarte w wymaganiach Dobrej Praktyki, o których mowa w art. 2 ust. 2 dyrektywy 2005/62/WE. Ponadto mają zastosowanie regulacje prawne w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach, dotyczące identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz poważnych, niepożądanych zdarzeniach odnoszących się zarówno do dawcy jak i do biorcy. W uzupełnieniu stosuje się również monografie Farmakopei Europejskiej.

- 2.3. Materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza importowane z krajów trzecich i przeznaczone do użycia lub dystrybucji na terenie Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym spełniają równoważne ze wspólnotowymi normy i specyfikacje, odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa, wymagania dotyczące identyfikowalności oraz powiadomień o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach, oraz spełniają wymagania dotyczące krwi i składników krwi.
- 2.4. W przypadku programu kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich materiały wyjściowe importowane z tych krajów spełniają wymagania jakości i bezpieczeństwa określone w dyrektywie 2002/98/WE oraz w załączniku V dyrektywy 2004/33/WE. Działania prowadzone na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym są całkowicie zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Uwzględnia się europejskie normy i specyfikacje odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa ustanowionego w dyrektywie 2005/62/WE, wymagania identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach określonych w załącznikach do dyrektywy 2005/61/WE oraz wytyczne i rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia.
- 2.5. Dla wszystkich późniejszych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, włączając rozdzielanie, zamrażanie, przechowywanie i transport do wytwórcy) stosuje się wymagania ustawy z dnia 6 września Prawo farmaceutyczne, a zatem są one zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Działania te są prowadzone w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie. Jeżeli specyficzne etapy procesu przetwarzania dotyczące osocza do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, wówczas zapewnia się obecność Osoby Wykwalifikowanej. W tej sytuacji, po upewnieniu się, że zakres odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej jest zgodny z ustawą z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, zakład frakcjonowania lub wytwórca podpisuje umowę, zgodną z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia, z zakładem krwiodawstwa. W umowie tej definiuje się poszczególne zakresy odpowiedzialności stron oraz szczegółowe wymagania zapewniające zgodność z przepisami prawa. Osoba Wykwalifikowana zakładu krwiodawstwa oraz Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania uczestniczą w określaniu warunków umowy. Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania zapewnia przeprowadzenie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa przestrzega warunków umowy.
- 2.6. Specyficzne wymagania dla dokumentacji oraz inne ustalenia dotyczące materiałów wyjściowych do produktów leczniczych pochodzących z osocza są zdefiniowane w Dokumentacji Głównej Osocza.

### 3. Zarządzanie jakością

- 3.1. Zarządzanie jakością reguluje wszystkie etapy od kwalifikacji dawców do momentu dostawy produktu końcowego. Wymagania dotyczące identyfikowalności są określone w odpowiednich przepisach prawa dla wszystkich etapów związanych z pobraniem i badaniem ludzkiej krwi oraz ludzkiego osocza używanego do wytwarzania produktów leczniczych.
- 3.2. Krew i osocze używane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych są pobierane przez zakłady krwiodawstwa i badane w laboratoriach, które stosują system jakości dla zakładów krwiodawstwa, posiadają zezwolenie na wytwarzanie oraz są poddawane regularnym inspekcjom. Program kontraktowego frakcjonowania osocza z kraju trzeciego zgłasza się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego.
- 3.3. Jeżeli osocze jest importowane z krajów trzecich, to jest nabyte tylko od zatwierdzonego dostawcy. Informacja o dostawcy jest umieszczona w specyfikacjach materiałów wyjściowych zakładu frakcjonowania lub wytwórcy. Dostawca jest zaakceptowany przez właściwy organ państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym oraz przez Osobę Wykwalifikowaną zakładu frakcjonowania na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
- 3.4. Kwalifikacja dostawcy, włączając audyty, jest wykonywana przez zakład frakcjonowania lub wytwórcę produktu końcowego zgodnie z pisemnymi procedurami. Ponowna kwalifikacja dostawców jest wykonywana w regularnych odstępach czasu na podstawie oceny ryzyka.

3.5. Zakład frakcjonowania lub wytwórca produktu końcowego zawiera pisemną umowę z dostawcą - zakładem krwiodawstwa. Umowa obejmuje przynajmniej następujące zagadnienia:

- 1) zakres obowiązków oraz zdefiniowany zakres odpowiedzialności;
- 2) kryteria systemu jakości oraz wymagania dotyczące dokumentacji;
- 3) kryteria kwalifikacji oraz badania dawców;
- 4) wymagania konieczne do rozdzielania krwi na składniki krwi lub osocze;
- 5) warunki do zamrażania osocza;
- 6) przechowywanie i transport osocza;
- 7) identyfikowalność oraz postępowanie po donacji lub pobraniu (włączając zdarzenia niepożądane).

Wyniki badań dla wszystkich dostarczonych donacji z zakładu krwiodawstwa są dostępne dla zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktu leczniczego. Ponadto zakontraktowany etap frakcjonowania jest zdefiniowany w pisemnej umowie.

3.6. Ustanowiony jest formalny system kontroli zmian w celu planowania, oceny oraz dokumentowania zmian, które mogą wpływać na jakość, bezpieczeństwo lub identyfikowalność produktu. Określa się potencjalny wpływ proponowanej zmiany. Ustanowiona jest potrzeba dodatkowych badań i walidacji, szczególnie etapów inaktywacji oraz usuwania wirusów.

3.7. Opracowana jest właściwa strategia bezpieczeństwa w celu minimalizowania ryzyka pochodzącego od znanych oraz nowo pojawiających się czynników zakaźnych. Strategia ta obejmuje ocenę ryzyka w zakresie:

- 1) określenia czasu karencji osocza w mroźniach (okres wewnętrznej kwarantanny) przed rozpoczęciem procesu wytwarzania, dotyczy to np. możliwości usunięcia donacji w ramach procedury „look back” (to znaczy, że jeżeli po pobraniu jednostki osocza od dawcy wielokrotnego okazało się, że dawca jest dawcą wysokiego ryzyka, np. z powodu dodatniego wyniku badania, wówczas zostaje wykluczona z procesu technologicznego);
- 2) rozpatrywania wszystkich aspektów redukcji wirusów lub badania czynników zakaźnych, lub substytutów;
- 3) rozpatrywania możliwości redukcji wirusów, wielkości puli oraz innych istotnych aspektów procesu wytwarzania.

#### **4. Identyfikowalność i postępowanie po pobraniu**

4.1. Istnieje system umożliwiający identyfikację każdej donacji od dawcy i donacji z danego zakładu krwiodawstwa przekazanej do puli osocza w serii wytworzonego produktu leczniczego i odwrotnie.

4.2. Określona jest odpowiedzialność za identyfikowalność produktu. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej w zakładzie krwiodawstwa. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu frakcjonowania do wytwórcy produktu leczniczego i każdego dodatkowego miejsca wytwarzania, bez względu na to, czy jest to wytwórca produktu leczniczego czy wyrobu medycznego, spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej.

4.3. Dane niezbędne do pełnej identyfikowalności są przechowywane przez 30 lat od ich powstania.

4.4. Umowy, o których mowa w pkt 3.5, między zakładem krwiodawstwa a zakładem frakcjonowania lub wytwórcą gwarantują, że identyfikowalność i postępowanie po pobraniu pozwolą na pełną kontrolę drogi każdej donacji osocza przekazanej do wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie produktu końcowego.

4.5. Zakłady krwiodawstwa powiadamiają zakład frakcjonowania lub wytwórcę o zdarzeniu, które może mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu, włączając powiadomienie o poważnych, niepożądanych reakcjach i poważnych, niepożądanych zdarzeniach, oraz o innych istotnych informacjach uzyskanych po kwalifikacji dawcy i donacji lub po zwolnieniu osocza, tzn. informacje w ramach procedury „look back” (informacje po pobraniu). Gdy miejsce frakcjonowania lub wytwarzania jest zlokalizowane w kraju trzecim, informacje te są wysłane do wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, na terenie państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, każdego produktu wytworzonego z rozpatrywanego osocza. W obu przypadkach, jeżeli jest to istotne dla jakości lub bezpieczeństwa produktu



końcowego, informacja ta jest wysyłana do właściwego organu dla miejsca frakcjonowania lub wytwarzania.

- 4.6. Procedura zgłoszenia opisana w pkt 4.5 obowiązuje również wtedy, gdy inspekcja właściwego organu w zakładach krwiodawstwa prowadzi do cofnięcia istniejącego zezwolenia, certyfikatu lub akredytacji.
- 4.7. Zarządzanie informacjami po pobraniu jest opisane w standardowych procedurach operacyjnych, z uwzględnieniem obowiązku i sposobu informowania właściwego organu. Tryb postępowania po pobraniu jest zgodny z aktualną wersją wytycznych dotyczących wytwarzania produktów osoczopochodnych (Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products) zatwierdzoną przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

## 5. Pomieszczenia i wyposażenie

- 5.1. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub wprowadzenia obcego materiału do puli osocza, rozmrażanie i zlewanie jednostek osocza jest wykonywane w obszarach o klasie czystości odpowiadającej co najmniej klasie D zdefiniowanej w Aneksie 1 załącznika nr 5 do rozporządzenia. Pracownicy noszą odpowiednią odzież ochronną, w tym maski i rękawice. Czynności, podczas których produkt ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, przeprowadza się w warunkach spełniających odpowiednie wymagania określone w Aneksie 1 załącznika nr 5 do rozporządzenia.
- 5.2. Monitoring środowiska, zwłaszcza podczas otwierania pojemników z osoczem i podczas przeprowadzania kolejnych procesów rozmrażania i zlewania, przeprowadzany jest regularnie, zgodnie z Aneksem 1 załącznika nr 5 do rozporządzenia. Określa się limity akceptacji.
- 5.3. Podczas wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są odpowiednie procedury inaktywacji lub usuwania wirusów. Podejmuje się kroki, które umożliwią zapobieganie zakażeniom krzyżowym produktów już inaktywowanych przez produkty jeszcze niepoddane zabiegowi inaktywacji. Do etapów dalszego wytwarzania po przeprowadzeniu inaktywacji wirusów stosowane są dedykowane i odrębne pomieszczenia oraz wyposażenie.
- 5.4. Aby uniknąć narażenia rutynowej produkcji na ryzyko zanieczyszczenia wirusami stosowanymi podczas badań walidacyjnych, walidacja metod usuwania wirusów nie jest prowadzona w obszarach i urządzeniach produkcyjnych. Walidacja jest przeprowadzana zgodnie z aktualną wersją „Wytycznych w sprawie badań walidacyjnych wirusów: projekt, udział i interpretacja badań walidacyjnych inaktywacji i usuwania wirusów” przyjętych przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), opublikowaną przez Europejską Agencję Leków.

## 6. Produkcja

### Materiał wyjściowy

- 6.1. Materiał wyjściowy spełnia wymagania właściwych monografii Farmakopei Europejskiej na warunkach określonych w odpowiedniej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza. Wymagania te są określone w pisemnej umowie, o której mowa w pkt 3.5, i są kontrolowane w ramach systemu jakości.
- 6.2. Materiał wyjściowy dla kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich odpowiada wymaganiom określonym w pkt 2.4.
- 6.3. W zależności od rodzaju pobierania (pobieranie krwi pełnej lub afereza automatyczna) mogą być prowadzone różne etapy przetwarzania. Etapy przetwarzania (np. wirowanie lub oddzielanie, pobieranie próbek, etykietowanie, zamrażanie) są określone w pisemnych procedurach.
- 6.4. Unika się przypadkowej zamiany donacji i próbek, zwłaszcza podczas etykietowania, jak również zanieczyszczenia, szczególnie podczas dzielenia drenu na odcinki lub zamykania pojemników.
- 6.5. Zamrażanie to krytyczny etap, dzięki któremu w późniejszej fazie możliwe jest odzyskiwanie białek labilnych w osoczu, np. czynników krzepnięcia. Zamrażanie jest przeprowadzane jak najszybciej po pobraniu z zastosowaniem zwalidowanych metod (monografia Farmakopei Europejskiej nr 0853 „Osocze ludzkie do frakcjonowania” i monografia nr 1646 „Osocze ludzkie zlewane i poddane inaktywacji wirusów”).
- 6.6. Przechowywanie i transport krwi lub osocza na każdym etapie dostaw do zakładu frakcjonowania jest ściśle określone i rejestrowane. Wszelkie odchylenia od ustalonej temperatury zgłasza się do zakładu

frakcjonowania. Stosuje się kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

### **Certyfikacja/zwolnienie osocza do frakcjonowania jako materiału wyjściowego**

- 6.7. Osocze do frakcjonowania jest zwolnione, tzn. przesunięte ze statusu kwarantanny, zgodnie z systemem i procedurami zapewniającymi odpowiednią jego jakość, niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Przekazanie osocza do zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktów leczniczych jest możliwe jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Wykwalifikowaną (lub w przypadku poboru krwi lub osocza w krajach trzecich - przez osobę posiadającą równoważny zakres odpowiedzialności i kwalifikacji), że osocze do frakcjonowania jest zgodne z wymaganiami i specyfikacjami określonymi we właściwych pisemnych umowach, a wszystkie czynności wytwórcze zostały przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 6.8. Po dostarczeniu do zakładu frakcjonowania jednostki osocza są zwolnione do frakcjonowania przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana potwierdza, że osocze jest zgodne z wymaganiami wszystkich właściwych monografii oraz z warunkami określonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza lub, w przypadku osocza używanego w kontraktowym frakcjonowaniu dla krajów trzecich, z wymaganiami określonymi w pkt 2.4.

### **Przetwarzanie osocza do frakcjonowania**

- 6.9. Etapy wytwarzania stosowane w procesie frakcjonowania różnią się w zależności od produktu i wytwórcy. Zazwyczaj obejmują kilka procedur frakcjonowania i oczyszczania. Niektóre z nich mogą przyczynić się do inaktywacji lub usuwania potencjalnych zanieczyszczeń.
- 6.10. Wymagania dotyczące procesów zlewania, pobierania próbek z puli, frakcjonowania, oczyszczania i inaktywacji lub usuwania wirusów są zdefiniowane i przestrzegane.
- 6.11. W metodach zastosowanych w procesie inaktywacji lub usuwania wirusów przestrzega się zwalidowanych procedur i postępuje zgodnie z metodami stosowanymi w badaniach walidacyjnych wirusów. W przypadku odchyżeń w procedurach inaktywacji lub usuwania wirusów przeprowadza się szczegółowe wyjaśnienia. Przestrzeganie zwalidowanych procesów produkcji jest szczególnie ważne w procedurach usuwania wirusów, gdyż każde odstępstwo może spowodować zagrożenie dla bezpieczeństwa produktu końcowego. Wdraża się procedury uwzględniające zagrożenie bezpieczeństwa produktu końcowego.
- 6.12. Procesy przetwarzania lub przerabiania mogą być wykonywane tylko po przeprowadzeniu działań w zakresie zarządzania ryzykiem jakości i przy zastosowaniu etapów procesu zdefiniowanych w stosownej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- 6.13. Stosuje się metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów od tych, które temu procesowi nie podlegały.
- 6.14. Możliwość prowadzenia kampanijnego wytwarzania osocza lub produktów pośrednich różnego pochodzenia w tym samym obszarze wytwarzania przy wyraźnym wydzieleniu oraz przy zdefiniowanych i zwalidowanych procedurach czyszczenia zależy od wyniku szczegółowego procesu zarządzania ryzykiem (uwzględniającego możliwe różnice epidemiologiczne). Wymagania dla takich działań są oparte na Wytycznych w Zakresie Danych Epidemiologicznych Zakażeń Przenoszonych Przez Krew (EMA/CPMP/BWP/125/04). W przypadku programu frakcjonowania kontraktowego dla krajów trzecich podczas procesu zarządzania ryzykiem rozważa się konieczność zastosowania dedykowanego wyposażenia.
- 6.15. Dla produktów pośrednich przeznaczonych do przechowywania termin ważności określa się na podstawie badań stabilności.
- 6.16. Przechowywanie i transport produktów pośrednich i końcowych produktów leczniczych na każdym etapie jest zdefiniowane i rejestrowane. Stosuje się kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

### **7. Kontrola jakości**

- 7.1. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych są odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich, zwalidowanych metod badawczych.
- 7.2. Pierwsza homogenna pula osocza (np. po oddzieleniu krioprecypitatu ze zlewane go osocza) jest zbadana za pomocą zwalidowanych metod badawczych o odpowiedniej czułości i specyficzności, zgodnie z

odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej.

#### **8. Zwalnianie produktów pośrednich i końcowych**

- 8.1. Zwalniane są jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w których nie stwierdzono markerów wirusowych lub przeciwciał, zgodnie z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej. Dotyczy to również zgodności z dopuszczalnymi limitami, w tym „punktem odcięcia” określonym dla danego wirusa zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami (np. Dokumentacja Główna Osocza).
- 8.2. Zwolnienie produktu pośredniego, przeznaczonego do dalszego przetwarzania w danej wytwórni lub przeznaczonego do wysyłki do innego miejsca wytwarzania, i zwolnienie produktów końcowych jest wykonywane przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z zatwierdzonym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
- 8.3. Zwolnienie produktów pośrednich i produktów końcowych w ramach kontraktowego frakcjonowania osocza z krajami trzecimi jest prowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną na podstawie uzgodnionych ze zleceniodawcą standardów i na podstawie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zgodność z odpowiednimi monografiami Farmakopei Europejskiej może nie mieć zastosowania w przypadku, gdy produkty są przeznaczone do stosowania poza terenem państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

#### **9. Przechowywanie prób z puli osocza**

Jedna pula osocza może być użyta do wytworzenia więcej niż jednej serii lub więcej niż jednego produktu. Próby archiwalne i stosowne zapisy dotyczące każdej puli przechowuje się przez co najmniej rok po upływie terminu ważności końcowego produktu leczniczego o najdłuższym terminie ważności uzyskanego z danej puli.

#### **10. Utylizacja odpadów**

Opracowuje się pisemne procedury dotyczące bezpiecznego i udokumentowanego przechowywania i utylizacji odpadów, sprzętu jednorazowego użytku i odrzuconych produktów (np. zdyskwalifikowanych donacji, donacji od zakazanych dawców, przeterminowanych: krwi, osocza, produktów pośrednich lub produktów końcowych).

### **ANEKS 15**

#### **KWALIFIKACJA I WALIDACJA**

Użyte w Aneksie 15 określenia oznaczają:

- 1) kontrola zmian – formalny system, w ramach którego wykwalifikowani przedstawiciele odpowiednich dyscyplin nauki przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status zwalidowanych obiektów, systemów, urządzeń lub procesów; jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie systemu w stanie zwalidowanym;
- 2) kwalifikacja instalacyjna – udokumentowana weryfikacja stwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 3) kwalifikacja operacyjna – udokumentowana weryfikacja stwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują tak, jak zamierzono w przewidywanych zakresach operacyjnych;
- 4) kwalifikacja procesowa – udokumentowana weryfikacja stwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, jako całość, działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierdzonego procesu i specyfikacji produktu;
- 5) kwalifikacja projektu – udokumentowana weryfikacja stwierdzająca, że proponowany projekt obiektów, systemów i urządzeń jest odpowiedni o zamierzonego celu
- 6) najgorszy przypadek – warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne limity procesów oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają największe ryzyko niepowodzenia dla produktu lub procesu w porównaniu z warunkami idealnymi; warunki te nie muszą powodować powstania wadliwego produktu lub wadliwego przebiegu procesu;
- 7) rewalidacja – wykonanie ponownej walidacji po upływie czasu określonego w protokole walidacyjnym lub po wprowadzeniu zmian w celu zapewnienia, że zmiany w procesie lub w urządzeniach wprowadzone

- zgodnie z procedurami kontroli zmian nie mają negatywnego wpływu na właściwości procesu i jakość produktu;
- 8) system – grupa urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;
  - 9) walidacja czyszczenia – udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, że urządzenie nadaje się do przetwarzania produktów leczniczych;
  - 10) walidacja procesu – udokumentowany dowód, że proces prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie i w sposób powtarzalny i umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego ustalone wymagania specyfikacji i kryteria jakościowe;
  - 11) walidacja prospektywna – walidacja przeprowadzona przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
  - 12) walidacja retrospektywna – walidacja procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzana w oparciu o zebrane dane dotyczące produkcji, badania i kontroli serii;
  - 13) walidacja równoczesna – walidacja przeprowadzana podczas rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży.

#### **Reguła**

1. Aneks opisuje zasady kwalifikacji i walidacji mające zastosowanie w wytwarzaniu produktów leczniczych. Dobra Praktyka Wytwarzania wymaga, aby wytwórcy określili, które prace walidacyjne są niezbędne dla wykazania kontroli nad krytycznymi aspektami poszczególnych operacji. Istotne zmiany w instalacjach, urządzeniach i procesach, które mogą wpłynąć na jakość produktu są walidowane. W celu określenia zakresu i stopnia walidacji przeprowadza się analizę ryzyka.

#### **PLANOWANIE WALIDACJI**

2. Działania walidacyjne są planowane. Kluczowe elementy programu walidacji są jasno zdefiniowane i udokumentowane w Głównym Planie Walidacji (GPW) lub równoważnych dokumentach.
3. GPW jest krótkim, zwięzłym i jasnym dokumentem.
4. GPW zawiera co najmniej następujące dane:
  - a) politykę walidacji,
  - b) strukturę organizacyjną działań walidacyjnych,
  - c) krótki opis instalacji, systemów, urządzeń i procesów, które mają być poddane walidacji,
  - d) format dokumentacji: format stosowany w protokołach i raportach,
  - e) plany i harmonogramy,
  - f) kontrolę zmian,
  - g) odesłania do istniejących dokumentów.
5. W przypadku dużych projektów, konieczne może być stworzenie odrębnych Głównych Planów Walidacji.

#### **DOKUMENTACJA**

6. Jest opracowany pisemny protokół, określający sposób przeprowadzenia kwalifikacji i walidacji. Protokół jest sprawdzony i zatwierdzony. Protokół określa etapy krytyczne i kryteria akceptacji.
7. Jest opracowany raport zawierający odesłania do protokołu kwalifikacji lub walidacji, podsumowujący otrzymane wyniki, komentarz do zaobserwowanych odchyłeń oraz niezbędne wnioski z zaleceniami zmian koniecznych do usunięcia niezgodności. Wszelkie zmiany do planu określonego w protokole są udokumentowane i odpowiednio uzasadnione.
8. Po pozytywnym zakończeniu kwalifikacji dokonuje się zwolnienia do następnego etapu w kwalifikacji i walidacji w formie pisemnej decyzji.

#### **KWALIFIKACJA**

##### **Kwalifikacja projektu**

9. Pierwszym elementem walidacji nowego obiektu, systemu lub urządzenia jest kwalifikacja projektu.
10. Jest wykazana i udokumentowana zgodność projektu z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

##### **Kwalifikacja instalacyjna**

11. Kwalifikacja instalacyjna jest przeprowadzana na nowych lub zmodyfikowanych obiektach, systemach i urządzeniach.
12. Kwalifikacja instalacyjna obejmuje co najmniej następujące elementy:
  - a) sprawdzenie montażu sprzętu, rurociągów i oprzyrządowania pod kątem zgodności z aktualnymi rysunkami technicznymi i specyfikacjami,
  - b) skompletowanie i weryfikacja instrukcji obsługi, eksploatacji i konserwacji przekazanych przez dostawcę,
  - c) wymagania dotyczące kalibracji,
  - d) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.

### **Kwalifikacja operacyjna**

13. Kwalifikacja operacyjna jest przeprowadzona po kwalifikacji instalacyjnej.

14. Kwalifikacja operacyjna obejmuje co najmniej:

- (a) badania zaplanowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń,
- (b) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych, odzwierciedlające niekiedy tzw. warunki „najgorszego przypadku”.

15. Przeprowadzenie kwalifikacji operacyjnej umożliwia opracowanie procedur kalibracji, procedur operacyjnych oraz procedur czyszczenia, a także wymagań w zakresie szkolenia operatorów i ustalenie wymagań konserwacji zapobiegawczej. Pozwala to na formalne dopuszczenie do pracy obiektów, systemów i urządzeń.

### **Kwalifikacja procesowa**

16. Kwalifikację procesową przeprowadza się po zakończeniu kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.

17. Kwalifikacja procesowa obejmuje co najmniej:

- a) badania z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych substytutów lub materiałów symulujących produkt (tj. wykazujących zbliżone właściwości fizyczne i, jeśli ma to zastosowanie, właściwości chemiczne - na przykład lepkość, wielkość cząsteczki, pH itp. - do produktu poddawanego walidacji; w wielu przypadkach właściwości te mogą być spełnione przez placebo produktu), opracowanych na podstawie wiedzy o procesach i instalacjach, systemach lub urządzeniach,
- b) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych.

18. Pomimo iż kwalifikacja procesowa opisywana jest jako odrębne działanie, w niektórych przypadkach może być wykonana łącznie z kwalifikacją operacyjną.

### **Kwalifikacja istniejących obiektów, systemów i urządzeń.**

19. Są dostępne dowody potwierdzające i weryfikujące parametry operacyjne oraz limity parametrów krytycznych używanych urządzeń. Ponadto dokumentuje się procedury kalibracji, czyszczenia, konserwacji zapobiegawczej, procedury operacyjne oraz procedury szkolenia operatorów i dokonuje się przeglądu zapisów.

## **WALIDACJA PROCESU**

### **Informacje ogólne**

20. Wymagania i zasady przedstawione w niniejszym rozdziale stosujące się do wytwarzania różnych postaci produktów leczniczych dotyczą również wstępnej walidacji nowych procesów, walidacji procesów po modyfikacji oraz rewalidacji.

21. Zazwyczaj walidacja procesu jest zakończona przed rozpoczęciem dystrybucji i sprzedaży produktu leczniczego (walidacja prospektywna). W wyjątkowych sytuacjach, gdy nie jest to możliwe, dokonuje się walidacji procesu podczas rutynowej produkcji (walidacja równoczesna). Walidacji poddaje się również procesy przeprowadzane już od dawna (walidacja retrospektywna).

22. Używane obiekty, systemy i urządzenia są poddane kwalifikacji, a metody badań analitycznych są zwalidowane. Pracownicy uczestniczący w pracach walidacyjnych są odpowiednio przeszkoleni.

23. Obiekty, systemy, urządzenia i procesy są okresowo oceniane w celu zweryfikowania, czy nadal pracują we właściwy sposób.

### **Walidacja prospektywna**

24. Walidacja prospektywna obejmuje co najmniej:

- a) krótki opis procesu,
- b) skrócony opis krytycznych operacji technologicznych, które muszą być zbadane,
- c) listę stosowanych urządzeń lub instalacji (w tym aparatury kontrolno-pomiarowej i urządzeń zapisujących) wraz z ich statusem kalibracji,
- d) specyfikacje obowiązujące przy zwalnianiu produktu końcowego,
- e) listę metod analitycznych, jeżeli ma to zastosowanie,
- f) proponowany sposób kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji,
- g) dodatkowe badania wraz z kryteriami akceptacji oraz walidację stosowanych metod analitycznych, jeśli ma to zastosowanie;
- h) plan pobierania prób,
- i) metody rejestracji i oceny wyników,
- j) zakresy obowiązków i odpowiedzialności,
- k) proponowany harmonogram prac walidacyjnych.

25. Stosując tak zdefiniowany proces (w tym wyspecyfikowane składniki) można rutynowo produkować serie produktu końcowego. Liczba przeprowadzonych cykli produkcyjnych i poczynionych obserwacji jest wystarczająca do ustalenia zakresu zmienności procesu i występujących tendencji, i dostarcza wystarczających danych do ich oceny. Przyjmuje się jako dopuszczalne, że trzy

kolejne serie (cykle) w ostatecznie ustalonych warunkach wystarczają do przeprowadzenia walidacji procesu.

26. Serie wyprodukowane w ramach walidacji procesu są tej samej wielkości co planowane serie produkcyjne.
27. Jeżeli zwalidowane serie mają być skierowane do obrotu to warunki, w których są produkowane są w pełni zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, w tym obejmują pozytywny wynik postępowania walidacyjnego i są zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

#### **Walidacja równoczesna**

28. W wyjątkowych przypadkach możliwe jest rozpoczęcie rutynowej produkcji przed zakończeniem programu walidacji.
29. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej ma być uzasadniona, udokumentowana i zatwierdzona przez upoważnionego pracownika.
30. Do dokumentacji w zakresie walidacji równoczesnej stosuje się takie same wymagania, które określono dla walidacji prospektywnej.

#### **Walidacja retrospektywna**

31. Walidacja retrospektywna jest dopuszczalna tylko dla dobrze znanych procesów i nie będzie odpowiednia, jeśli ostatnio wprowadzono zmiany w składzie produktu, procedurach operacyjnych lub urządzeniach.
32. Walidacja takich procesów jest oparta na danych historycznych. Wymaga to opracowania określonych protokołów i zapisywania wyników z przeglądu danych, prowadzących do wyciągnięcia wniosków i zaleceń.
33. Źródłem danych dla tej walidacji są między innymi zapisy wytwarzania i pakowania serii, karty kontrolne procesu, dzienniki konserwacji, zapisy zmian personelu, analizy zdolności procesu, dane dotyczące produktu końcowego, łącznie z zapisami dotyczącymi analizy występujących tendencji i wynikami badań stabilności.
34. Serie wybrane do walidacji retrospektywnej są reprezentatywne dla danych serii wyprodukowanych w okresie objętym przeglądem, łącznie ze seriami nie spełniającymi wymagań specyfikacji. Liczba tych serii jest wystarczająca do wykazania, że proces jest stabilny. Dodatkowe badania prób archiwalnych mogą być konieczne do uzyskania niezbędnych danych w celu przeprowadzenia retrospektywnej walidacji procesu.
35. W przypadku walidacji retrospektywnej zwykle 10 do 30 kolejnych serii produkcyjnych jest poddanych badaniu i ocenie powtarzalności procesu. W uzasadnionych przypadkach można zbadać mniejszą liczbę serii.

#### **WALIDACJA CZYSZCZENIA**

36. Walidacja czyszczenia jest przeprowadzona w celu potwierdzenia skuteczności procedury czyszczenia. Ustalenie dopuszczalnych limitów obecności pozostałości produktu, środków czyszczących oraz zanieczyszczenia mikrobiologicznego mają logiczny związek z badanymi materiałami. Limity są osiągalne i możliwe do weryfikacji.
37. Są stosowane zwalidowane metody analityczne o czułości wystarczającej do wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń. Próg wykrywalności dla danej metody analitycznej jest wystarczająco niski do wykrycia ustalonego, możliwego do zaakceptowania limitu pozostałości lub zanieczyszczenia.
38. Zwykle walidacji wymagają procedury czyszczenia tych powierzchni urządzeń, które mają styczność z produktem. Bierze się pod uwagę również części nie stykające się z produktem. Odstępów czasu pomiędzy używaniem urządzeń i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym ich użyciem są poddane walidacji. Są określone częstotliwości i metody czyszczenia.
39. W przypadku procedur czyszczenia dotyczących podobnych produktów i procesów możliwy jest wybór reprezentatywnych produktów lub procesów. Można przeprowadzić jedno badanie walidacyjne wykorzystujące tzw. „najgorszy przypadek”.
40. W celu udowodnienia, że metoda została zwalidowana, przeprowadza się trzy kolejne operacje czyszczenia zgodnie z procedurą i wykazuje ich skuteczność.
41. Metoda „badaj, aż wyczyścisz” nie jest uznawana za alternatywą dla walidacji procesu czyszczenia.
42. Produkty symulujące właściwości fizyko–chemiczne substancji, które mają być usunięte, mogą być wyjątkowo użyte zamiast tych substancji, jeśli substancje te są toksyczne lub niebezpieczne.

#### **KONTROLA ZMIAN**

43. Wprowadza się pisemne procedury określające działania, które podejmuje się, jeżeli proponowana jest zmiana materiałów wyjściowych, składników produktu leczniczego, urządzeń technologicznych, środowiska (lub miejsca) prowadzenia procesu, metody produkcji lub badania lub jakakolwiek inna zmiana mogąca wpłynąć na jakość lub odtwarzalność procesu. Procedury kontroli zmian zapewniają uzyskanie wystarczającej liczby danych w celu wykazania, że zmieniony proces będzie prowadził do wytworzenia produktu o pożądanej jakości, zgodnej z zatwierdzonymi specyfikacjami.

44. Wszelkie zmiany mogące wpłynąć na jakość produktu leczniczego lub odtwarzalność procesu są formalnie zgłoszone przed wprowadzeniem, udokumentowane i zaakceptowane. Jest oceniony prawdopodobny wpływ na produkt związany ze zmianą instalacji, systemów i urządzeń, łącznie z analizą ryzyka. Jest określona potrzeba i zakres rekwalfikacji i rewalidacji.

#### **REWALIDACJA**

45. Instalacje, systemy, urządzenia i procesy, w tym czyszczenie, są okresowo oceniane w celu potwierdzenia wyników walidacji. Jeżeli nie wprowadzono znaczących zmian w stosunku do stanu w momencie walidacji, wystarczy przegląd dowodzący, że obiekty, systemy, urządzenia i procesy spełniają ustalone wymagania.

#### **ANEKS 16**

#### **CERTYFIKACJA I ZWALNIANIE SERII PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ**

Użyte w Aneksie 16 określenia oznaczają:

- 1) certyfikacja serii produktu końcowego – certyfikacja w rejestrze lub innym równoważnym dokumencie przez Osobę Wykwalifikowaną, jak określono w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 – Prawo Farmaceutyczne, przed zwolnieniem serii do sprzedaży lub dystrybucji;
- 2) importer – podmiot, który uzyskał zezwolenie na import produktów leczniczych;
- 3) potwierdzenie – podpisane oświadczenie, że proces lub badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz zgodnie z odpowiednim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jak pisemnie ustalono z Osobą Wykwalifikowaną odpowiedzialną za certyfikację serii końcowego produktu leczniczego przed jej zwolnieniem;
- 4) seria produktu luzem – seria produktu o wielkości opisanej w dokumentacji związanej z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, gotowa do umieszczenia w opakowaniu końcowym lub w jednostkowym opakowaniu bezpośrednim gotowa do umieszczenia w opakowaniu końcowym. (Serią produktu luzem jest na przykład określona ilość płynu, formy stałe typu tabletki, kapsułki lub napełnione ampułki);
- 5) seria produktu końcowego w rozumieniu niniejszego Aneksu oznacza serię produktu w opakowaniu końcowym do zwolnienia do sprzedaży;
- 6) umowa o wzajemnym uznaniu inspekcji – stosowna umowa o wzajemnym uznawaniu inspekcji pomiędzy Unią Europejską, a krajem trzecim.

#### **1. Zakres**

- 1.1 Przepisy niniejszego Aneksu stanowią wymagania w zakresie certyfikacji i zwolnienia przez Osobę Wykwalifikowaną w obrębie Unii Europejskiej („UE”) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego („EOG”) serii produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wytwarzanych na eksport. Odpowiednie przepisy prawne zawarte są w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
- 1.2 Aneks obejmuje w szczególności te przypadki, kiedy różne etapy produkcji lub badania serii odbywały się w różnych miejscach wytwarzania lub u różnych wytwórców oraz jeśli seria produktu pośredniego lub produktu luzem została podzielona na więcej niż jedną serię produktu końcowego, a także obejmuje zwalnianie serii produktów importowanych na terytorium UE i EOG zarówno w sytuacji jeśli istnieje jak i nie istnieje porozumienie o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Unią a krajem trzecim. Aneks ten może również być stosowany do badanych produktów leczniczych, które podlegają innym wymaganiom prawnym i szczegółowym wymaganiom zawartym w Aneksie 13.
- 1.3 Aneks ten nie opisuje możliwych, prawnie dozwolonych rozwiązań. Nie odnosi się także do kontroli seryjnej wstępnej dla produktów z krwi i produktów immunologicznych.
- 1.4 Podstawowe założenia dla zwolnienia serii produktu leczniczego są określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Żadne wymagania zawarte w tym Aneksie nie mogą być traktowane jako nadrzędne w stosunku do ustaleń pozwolenia.

#### **2. Reguła**

- 2.1 Każda seria produktu końcowego ma być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną na terytorium UE i EOG przed zwolnieniem do obrotu albo na eksport.
- 2.2 Celem takiego sposobu nadzoru nad zwolnieniem serii jest:
  - 1) upewnienie się przed wprowadzeniem do obrotu, że seria została wytworzona i zbadana, zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zasadami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o

- Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, jeżeli są uznawane za równorzędne na mocy porozumienia o wzajemnym uznawaniu lub innych odpowiednich przepisów prawnych;
- 2) upewnienie się, że Osoba Wykwalifikowana, która certyfikowała serię, może być łatwo zidentyfikowana, a niezbędna dokumentacja wytwarzania serii łatwo dostępna w przypadku stwierdzenia wady jakościowej wymagającej przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego lub wycofania serii z obrotu.
- ### 3. Wprowadzenie
- 3.1 Wytwarzanie, w tym badania kontroli jakości serii produktów leczniczych, odbywa się etapami, które mogą być prowadzone w różnych miejscach wytwarzania i przez różnych wytwórców. Dany etap jest prowadzony zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, Dobrą Praktyką Wytwarzania i przepisami obowiązującymi w państwie członkowskim i jest wzięty pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną, certyfikującą serię końcowego produktu leczniczego przed jej wprowadzeniem do obrotu.
  - 3.2 Nie zawsze jest możliwość aby jedna Osoba Wykwalifikowana była bezpośrednio zaangażowana w dany etap wytwarzania. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego, może w razie konieczności częściowo polegać na opiniach i decyzjach innych osób, upewniając się przedtem, czy zaufanie do tych osób jest uzasadnione albo poprzez osobistą znajomość, albo poprzez potwierdzenie przez inne Osoby Wykwalifikowane działające w ramach systemu zapewnienia jakości zaakceptowanego przez Osobę Wykwalifikowaną certyfikującą serię.
  - 3.3 Jeżeli niektóre etapy wytwarzania odbywają się w kraju trzecim, wymaga się również, aby produkcja i badania były prowadzone zgodnie z wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, aby wytwórca miał zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, wydane zgodnie z przepisami prawa obowiązującymi w kraju wytwarzania, a także aby wytwarzanie było zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, co najmniej równorzędnymi z wymaganiami obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
  - 3.4 Niektóre sformułowania użyte w tym Aneksie mają szczególne przypisane im znaczenie, zdefiniowane w słowniku, zamieszczonym na początku Aneksu.
- ### 4. Wymagania ogólne
- 4.1 Jedna seria produktu końcowego może przechodzić różne etapy wytwarzania, importowania, badania i magazynowania, przed zwolnieniem przeprowadzanym w różnych miejscach wytwarzania. Dane miejsce wytwarzania jest zaakceptowane przez wydanie jednego lub większej liczby zezwoleń na wytwarzanie produktów leczniczych i ma do dyspozycji co najmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną. Jednakże prawidłowe wytworzenie konkretnej serii produktu, niezależnie od tego, przez ile miejsc wytwarzania przeszła, jest w całości przedmiotem oceny Osoby Wykwalifikowanej, która certyfikuje serię końcowego produktu przed zwolnieniem do obrotu.
  - 4.2 Różne serie produktu mogą być wytwarzane lub importowane i zwalniane w różnych miejscach wytwarzania na terytorium UE i EOG. Unijne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może określać różne miejsca zwalniania serii w więcej niż jednym państwie członkowskim a narodowe pozwolenie może także określać więcej niż jedno miejsce wytwarzania gdzie następuje zwolnienie serii. W tej sytuacji podmiot odpowiedzialny oraz wytwórca w danym miejscu wytwarzania upoważnionym do zwalniania serii produktów ma być w stanie określić miejsce wytwarzania, w którym dowolna seria produktu została zwolniona, oraz nazwisko Osoby Wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację tej serii.
  - 4.3 Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu, może dokonać certyfikacji serii na podstawie znajomości stosowanych urządzeń, instalacji i procedur, kompetencji włączonych w to osób oraz znajomości stosowanego przez te osoby systemu jakości. Alternatywnie, może również polegać na potwierdzeniu, przez jedną lub więcej Osób Wykwalifikowanych, zgodności pośrednich etapów wytwarzania z wymaganiami, w ramach zaakceptowanego przez siebie systemu jakości. Potwierdzenie wystawione przez inną Osobę Wykwalifikowaną jest udokumentowane i wyraźnie określa zagadnienia, które zostały potwierdzone. Uzgodnienia umożliwiające osiągnięcie tego celu są określone w pisemnej umowie.
  - 4.4 Umowa, o której mowa w pkt 4.3 jest wymagana zawsze w tych sytuacjach, kiedy Osoba Wykwalifikowana będzie polegać na potwierdzeniu wystawionym przez inną Osobę Wykwalifikowaną. Umowa jest zgodna z przepisami zawartymi w Rozdziale 7. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię końcowego produktu leczniczego, zapewnia, że ustalenia poczynione w umowie zostały zweryfikowane. Forma takiej umowy jest odpowiednia do relacji, w jakich pozostają obie strony. W obrębie jednego przedsiębiorstwa może to być standardowa procedura operacyjna, natomiast między różnymi przedsiębiorstwami, nawet z tej samej grupy, ma być zawarta umowa pisemna.
  - 4.5 Umowa zawiera zobowiązanie dostawcy produktu luzem lub produktu pośredniego, że powiadomi odbiorcę tego produktu o wszelkich odchyleniach, wynikach badań niezgodnych z wymaganiami, niezgodnościach z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, postępowaniach wyjaśniających,



- reklamacjach i innych sprawach, które ma wziąć pod uwagę Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii produktu końcowego.
- 4.6 Kiedy używa się systemu skomputeryzowanego do zapisywania, certyfikacji i zwalniania serii stosuje się szczegółowe wskazówki zawarte w Aneksie 11 niniejszego załącznika.
- 4.7 Certyfikacja serii końcowego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną na zgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu na obszarze UE i EOG nie ma być powtarzana, pod warunkiem że nie opuściła terytorium UE i EOG.
- 4.8 Niezależnie od szczegółowych uzgodnień przyjętych w sprawie certyfikacji i zwalniania serii do obrotu, zawsze istnieje możliwość niezwłocznej identyfikacji i wycofania produktów, które zostały uznane za niebezpieczne z powodu wady jakościowej serii.
- 5. Badanie i zwalnianie serii produktów wytworzonych na terytorium UE i EOG**
- 5.1 Przeprowadzone etapy wytwarzania przebiegają w jednym miejscu wytwarzania objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie. Jeżeli przeprowadzone etapy produkcji i kontroli są wykonywane w jednym miejscu wytwarzania, objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie, wykonanie określonych czynności sprawdzających i kontrolnych może być powierzone innym osobom, ale Osoba Wykwalifikowana w tym miejscu wytwarzania, która certyfikuje serię końcowego produktu leczniczego zachowuje zwykle osobistą odpowiedzialność za te czynności, w ramach określonego systemu jakości. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię końcowego produktu leczniczego może jednak uznać potwierdzenia dotyczące pośrednich etapów wytwarzania wystawione przez inne zatrudnione w tym samym miejscu wytwarzania Osoby Wykwalifikowane, odpowiedzialne za te etapy.
- 5.2 Różne etapy wytwarzania przebiegają w różnych miejscach wytwarzania w obrębie tego samego przedsiębiorstwa. Jeżeli różne etapy wytwarzania serii przebiegają w różnych miejscach wytwarzania należących do tego samego przedsiębiorstwa (które mogą, lecz nie muszą być objęte tym samym zezwoleniem na wytwarzanie), za dany etap jest odpowiedzialna Osoba Wykwalifikowana. Certyfikacja serii produktu końcowego jest dokonywana przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu, która może przyjąć osobistą odpowiedzialność za przeprowadzone etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osoby Wykwalifikowane odpowiedzialne za wcześniejsze etapy wytwarzania.
- 5.3 Niektóre etapy wytwarzania są zlecane innemu wytwórcy. Wykonanie jednego lub więcej pośrednich etapów produkcji i kontroli jakości może być zlecone wytwórcy (posiadającemu zezwolenie na wytwarzanie) z innego przedsiębiorstwa. Osoba Wykwalifikowana zlecaniodawcy może uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną zleceniobiorcy, odpowiedzialną za odpowiedni etap wytwarzania, lecz pozostaje odpowiedzialna za upewnienie się, że zlecone etapy wytwarzania zostały wykonane zgodnie z umową zawartą w formie pisemnej. Seria produktu końcowego jest certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu.
- 5.4 Jedna seria produktu luzem jest dzielona na kilka serii produktu końcowego, które są zwalniane do obrotu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, w przypadku narodowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli miejsca wytwarzania znajdują się na terytorium państwa członkowskiego, albo w przypadku Unijnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli miejsca wytwarzania, w których odbywa się pakowanie serii znajdują się w więcej niż jednym państwie członkowskim.
- 5.4.1 Jedną z możliwości jest przypadek, w którym Osoba Wykwalifikowana wytwórcy produktu luzem certyfikuje serie produktu końcowego przed ich zwolnieniem do obrotu, przy czym może przyjąć osobistą odpowiedzialność za przeprowadzone etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym pakowana jest seria produktu końcowego.
- 5.4.2 Inną możliwością jest przypadek kiedy certyfikacja danej serii końcowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu jest dokonywana przez Osobę Wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym wykonano końcowe pakowanie serii, przy czym może ona przyjąć osobistą odpowiedzialność za przeprowadzone etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy serii produktu luzem.
- 5.4.3 W przypadkach pakowania produktu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ma być jedna Osoba Wykwalifikowana, którą zwykle jest Osoba Wykwalifikowana wytwórcy serii produktu luzem, która ponosi ogólną odpowiedzialność za zwolnione do obrotu serie końcowego produktu leczniczego, pochodzące z jednej serii produktu luzem. Osoba ta ma znać problemy dotyczące jakości produktu, dotyczące danej serii produktu końcowego oraz koordynować niezbędne działania wynikające z problemów dotyczących serii produktu luzem. Numery serii produktu luzem i końcowych produktów leczniczych nie muszą być takie same, ale istnieje udokumentowany związek między tymi numerami, aby umożliwić kontrolę tożsamości produktów końcowych.

- 5.5 Jedna seria produktu luzem dzielona jest w różnych miejscach wytwarzania na kilka serii produktu końcowego, które są zwalniane do obrotu na podstawie różnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, jeżeli podmiotem odpowiedzialnym jest przedsiębiorstwo prowadzące działalność w różnych państwach, mające w kilku państwach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub kiedy wytwórca generycznych produktów końcowych nabywa produkty luzem, a następnie pakuje je i zwalnia do obrotu na podstawie własnego pozwolenia.
- 5.5.1 Osoba Wykwalifikowana wytwórcy pakującego produkt, która certyfikuje serię produktu końcowego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za przeprowadzone etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy produktu luzem.
- 5.5.2 O problemie rozpoznanym w serii produktu końcowego, którego przyczyna może być przypisana serii produktu luzem, ma być poinformowana Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za wystawienie potwierdzenia (zwolnienie) dla serii produktu luzem. Osoba ta ma podjąć wszelkie niezbędne działania obejmujące serie produktu końcowego pochodzące z zakwestionowanej serii produktu luzem. Takie uzgodnienie jest zawarte w formie pisemnej umowy.
- 5.6 Seria końcowego produktu leczniczego zostaje zakupiona i zwolniona do obrotu przez wytwórcę na podstawie jego własnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, gdy przedsiębiorstwo dostarczające generyczne produkty lecznicze posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów wytworzonych przez inne przedsiębiorstwo i zakupi produkty końcowe, które nie zostały certyfikowane, zgodnie z posiadanym przez to przedsiębiorstwo pozwoleniem, a następnie zwalnia je na podstawie własnego zezwolenia na wytwarzanie, zgodnie z własnym pozwoleniem. W tej sytuacji Osoba Wykwalifikowana kupującego certyfikuje serię produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu. Dokonując tego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za przeprowadzone etapy wytwarzania albo uznać potwierdzenie wystawione dla tej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy sprzedającego produkt.
- 5.7 Laboratorium kontroli jakości i miejsce produkcji są objęte różnymi zezwoleniami na wytwarzanie. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego może przyjąć osobistą odpowiedzialność za badania laboratoryjne albo uznać potwierdzenie badań i wyników wystawione przez inną Osobę Wykwalifikowaną. Laboratorium i Osoba Wykwalifikowana nie muszą znajdować się w tym samym państwie co wytwórca zwalnający serię do obrotu. W razie braku takiego potwierdzenia, Osoba Wykwalifikowana posiada własną wiedzę na temat laboratorium i jego procedur stosowanych do badania produktu końcowego, który ma być certyfikowany.
- 6. Badanie i zwalnianie serii produktów leczniczych importowanych z krajów trzecich**
- 6.1 Wymagania ogólne**
- 6.1.1 Import produktów końcowych jest prowadzony przez importera, którego definicję podano na początku tego Aneksu.
- 6.1.2 Każda seria importowanego produktu końcowego jest certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu na terytorium UE i EOG.
- 6.1.3 Jeżeli nie istnieje umowa o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Unią a krajem trzecim (zobacz pkt 7), próby pobrane z danej serii są zbadane na terytorium UE i EOG, przed certyfikacją serii końcowego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną. Import i badanie produktu leczniczego nie muszą odbywać się w tym samym państwie członkowskim.
- 6.1.4 Wymagania zawarte w punkcie 6 mogą być również stosowane odpowiednio w przypadku importowania produktów częściowo wytworzonych.
- 6.2 Importowana jest cała seria produktu leczniczego lub jej pierwsza część**  
Seria lub jej część jest certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu. Osoba Wykwalifikowana może uznać potwierdzenie dotyczące kontroli, pobierania prób lub badania importowanej serii produktu leczniczego, wydane przez Osobę Wykwalifikowaną innego wytwórcy znajdującego się na terytorium UE i EOG.
- 6.3 Część serii produktu końcowego jest importowana po tym, jak inna część tej samej serii została poprzednio importowana do tego samego lub innego miejsca.
- 6.3.1 Osoba Wykwalifikowana importera otrzymującego kolejną część serii może uznać badania i certyfikację przeprowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną odpowiedzialną za pierwszą część serii. W takim przypadku Osoba Wykwalifikowana upewnia się, na podstawie dowodów, że obie części rzeczywiście pochodzą z tej samej serii, że kolejna część tej serii została przetransportowana w takich samych warunkach co pierwsza część i że zbadane próby są reprezentatywne dla całej serii.
- 6.3.2 Warunki określone w pkt 6.3.1 występują najczęściej, gdy wytwórca w kraju trzecim oraz importer lub importerzy na terytorium UE i EOG należą do tej samej organizacji funkcjonującej w ramach korporacyjnego systemu zapewnienia jakości. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana nie ma pewności, że warunki określone w pkt 6.3.1 są spełnione, każda część serii jest traktowana jak osobna seria.

6.3.3 Jeżeli różne części serii są zwalniane do obrotu na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jedna osoba, zwykle Osoba Wykwalifikowana importera pierwszej części serii, przyjmuje całą odpowiedzialność za zapewnienie przechowywania dokumentacji importowej wszystkich części serii i zapewnienie, że dystrybucja wszystkich części serii jest łatwa do prześledzenia na terytorium UE i EOG. Osoba ta zostaje poinformowana o zgłoszonych problemach dotyczących jakości którejkolwiek części serii oraz koordynuje niezbędne działania dotyczące rozwiązania tych problemów.

Jest to zagwarantowane w pisemnej umowie pomiędzy importerami, których to dotyczy.

6.4 Lokalizacja poboru prób do badań na terytorium UE i EOG.

6.4.1 Próby są reprezentatywne dla serii i są zbadane na terytorium UE i EOG. Aby dysponować próbą reprezentatywną dla serii, może być požądane pobranie niektórych prób w trakcie procesu wytwarzania w kraju trzecim. Próby do badania jakości (jakość – patrz definicja w słowniku do Aneksu 1) najlepiej pobierać w trakcie operacji napełniania. Jednakże, w celu uzyskania próby reprezentatywnej dla serii po magazynowaniu i transporcie, pobiera się część prób po odbiorze (przyjęciu) serii na terytorium UE i EOG.

6.4.2 Jeżeli próby pobierane są w kraju trzecim, muszą być przewożone w tych samych warunkach, co seria, którą reprezentują, a jeżeli przesyłane są osobno, wykazuje się, że są nadal reprezentatywne dla serii, poprzez określenie i monitorowanie warunków przechowywania i transportu. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana chce polegać na badaniu prób pobranych w kraju trzecim, ma być to uzasadnione technicznie.

**7. Badanie i zwalnianie serii produktów importowanych z kraju trzeciego z którym Unia zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu**

7.1 Jeżeli nie zostało to inaczej określone w umowie, umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA – Mutual Recognition Agreement) nie znosi wymagania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną na terytorium UE i EOG przed jej zwolnieniem do obrotu lub dostaw na terytorium UE i EOG. W zależności od szczegółowych uzgodnień w umowach Osoba Wykwalifikowana importera może polegać na potwierdzeniu wytwórcy, że seria została wykonana i zbadana zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania kraju trzeciego i powtórzenie pełnego badania nie jest konieczne. Osoba Wykwalifikowana może certyfikować serię do zwolnienia, jeżeli uzna, że takie potwierdzenie jest wystarczające i że seria została przetransportowana w wymaganych warunkach oraz że została przyjęta i przechowywana przez importera na terytorium UE i EOG, jak zostało to określone w pkt 8.

7.2 Inne procedury, w tym procedury przyjmowania i certyfikacji części serii w różnych terminach i różnych miejscach, są takie same, jak procedury określone w pkt 6.

**8. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej**

8.1 Osoba Wykwalifikowana upewnia się przed certyfikacją poprzedzającą zwolnienie serii, że zostały spełnione co najmniej następujące wymagania:

- a) seria i proces jej wytworzenia spełniają wymagania zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (łącznie z zezwoleniem na import, jeżeli to właściwe);
- b) proces wytwarzania został przeprowadzony zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych albo w przypadku serii importowanej z kraju trzeciego, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równorzędnymi z obowiązującymi w Unii Europejskiej;
- c) ważne procesy produkcji i procedury badania zostały zwalidowane, przeanalizowane zostały rzeczywiste warunki produkcji i zarejestrowane dane procesu wytwarzania;
- d) odchylenia lub planowane zmiany w procesie produkcji lub kontroli jakości zostały zatwierdzone przez osoby odpowiedzialne, wyznaczone w ramach zdefiniowanego systemu, a zmiany wymagające wprowadzenia do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zezwolenia na wytwarzanie zostały zgłoszone właściwym organom i zatwierdzone przez te organy;
- e) zostały wykonane niezbędne czynności kontrolne i badania, w tym dodatkowe pobrania prób, inspekcje, badania lub czynności kontrolne zainicjowane ze względu na zaobserwowane odchylenia lub planowane zmiany;
- f) niezbędna dokumentacja dotycząca produkcji i kontroli jakości została skompletowana i zatwierdzona przez upoważnionych do tego pracowników;
- g) zostały przeprowadzone audyty przewidziane przez System Zapewnienia Jakości;
- h) zostały wzięte pod uwagę czynniki, o których powzięła wiadomość Osoba Wykwalifikowana, a które mogą mieć wpływ na jakość serii.

Osoba Wykwalifikowana, może wykonywać dodatkowe zadania zgodnie z prawem narodowym albo procedurami administracyjnymi.

8.2 Osoba Wykwalifikowana, która potwierdza zgodność z wymaganiami pośredniego etapu wytwarzania, w rozumieniu pkt 4.3, w odniesieniu do tego etapu ma takie same obowiązki jak wymienione wyżej, o ile nie stanowi inaczej umowa pomiędzy Osobami Wykwalifikowanymi.

- 8.3 Osoba Wykwalifikowana doskonali swą wiedzę i doświadczenie, uwzględniając postęp techniczny i naukowy, a także zmiany w zarządzaniu jakością, mające wpływ na produkty, które ma obowiązek certyfikować.
- 8.4 Jeżeli Osoba Wykwalifikowana jest powołana do certyfikowania serii produktu, którego nie zna, ze względu na to, że wytwórca dla którego pracuje wprowadza nowy produkt albo ze względu na to, że zaczęła pracować dla innego wytwórcy, najpierw upewnia się że posiada odpowiednią wiedzę i doświadczenie niezbędne do wykonywania tych obowiązków.

## **ANEKS 17 ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU**

Użyte w Aneksie 17 określenia oznaczają:

- 1) jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;;
- 2) system zapewnienia jałowości – ogół działań mających na celu zapewnienie jałowości produktów:
  - a) projekt produktu,
  - b) wiedza i jeżeli możliwe kontrola jakości mikrobiologicznej materiałów wyjściowych i pomocniczych (np. gazy i lubrykanty),
  - c) kontrola zanieczyszczenia procesu wytwarzania mająca na celu uniknięcie przedostawania się i namnażania mikroorganizmów w produkcji. Zwykle realizowana przez czyszczenie i sanityzację powierzchni mających kontakt z produktem, zapobieganie przenoszeniu zanieczyszczeń z powietrza, stosowanie limitów czasu dla kontroli procesu i jeśli ma zastosowanie, dla etapów filtracji,
  - d) zapobieganie krzyżowaniu się produktów sterylnych i niesterylnych,
  - e) zarządzanie integralnością produktu,
  - f) proces sterylizacji,
  - g) całość systemu jakości, który zawiera System Zapewnienia Jałowości np. kontrola zmian, szkolenia, pisemne procedury, kontrole zwolnienia, planowanie konserwacji zapobiegawczych, analiza przyczyn błędów, zapobieganie błędom operatorów, kalibracja, walidacja;
- 3) zwalnianie parametryczne – zwalnianie do obrotu, które na podstawie informacji zebranych podczas procesu wytwarzania, a także stwierdzonej zgodności ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczącymi zwalniania parametrycznego, zapewnia, że produkt ma zamierzoną jakość.

### **1. Reguła**

- 1.1 Definicja Parametrycznego Zwalniania do Obrotu stosowana w niniejszym Aneksie opiera się na definicji zaproponowanej przez Europejską Organizację Jakości (European Organization for Quality): „System zwolnienia do obrotu, który w oparciu o informacje zebrane podczas procesu wytwarzania, zapewnia, że produkt posiada zamierzoną jakość oraz, że zachowana została zgodność ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, związanymi z Parametrycznym Zwolnieniem do Obrotu.”
- 1.2 Zwolnienie parametryczne do obrotu ma następować w zgodzie z podstawowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania wraz z odpowiednimi Aneksami oraz następującymi wymaganiami.

### **2. Zwolnienie parametryczne**

- 2.1 Uznaje się, że kompleksowa kontrola procesu, w większym stopniu zapewnia spełnianie przez produkt końcowy wymagań specyfikacji niż jego końcowe badanie.
- 2.2 Zwolnienie parametryczne do obrotu może być zastosowane do niektórych specyficznych parametrów produktów jako alternatywa dla rutynowego badania produktów końcowych. Wyrażenie zgody, odmowa wyrażenia zgody lub cofnięcie zgody na parametryczne zwalnianie jest podejmowane kolegialnie przez asesorów i inspektorów ds. wytwarzania.

### **3. Zwolnienie parametryczne produktów jałowych**

- 3.1 W niniejszym punkcie omówione jest wyłącznie zastosowanie zwalniania parametrycznego do rutynowego zwalniania do obrotu gotowych produktów leczniczych bez przeprowadzania badania jałowości. Wyeliminowanie badań jałowości jest możliwe i akceptowalne wyłącznie na podstawie dowodów wskazujących, że osiągnięto z góry określone i zwalidowane warunki sterylizacji.
- 3.2. Z uwagi na statystyczne ograniczenia metody, badanie jałowości daje jedynie możliwość wykrycia poważnych uchybień w systemie zapewnienia jałowości.
- 3.3 Zwalnianie parametryczne do obrotu może być zaakceptowane, jeżeli dane dotyczące przebiegu procesu wytwarzania produktu stanowią wystarczający dowód, że proces sterylizacji przebiegał rzeczywiście tak, jak został zaprojektowany i zwalidowany.
- 3.4 Zwalnianie parametryczne może być zatwierdzone wyłącznie dla produktów poddanych końcowej sterylizacji w bezpośrednim opakowaniu końcowym.
- 3.5 Zwolnienie parametryczne do obrotu może odnosić się wyłącznie do metod sterylizacji zgodnych z wymogami Farmakopei Europejskiej, wykorzystującymi nasyconą parę wodną, suche ciepło i promieniowanie jonizujące.
- 3.6 Ponieważ kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego określa się na podstawie uzyskiwanych przez pewien czas zadowalających wyników badań jałowości, całkowicie nowy produkt leczniczy nie może być w zasadzie zwalniany parametrycznie. Jedynie w przypadku, gdy nowy produkt będzie wykazywał nieznaczne różnice z punktu widzenia zapewnienia jałowości, w stosunku do produktu leczniczego

- poprzednio dopuszczonego do zwalniania parametrycznego, istniejące wyniki badań jałowości dopuszczonego produktu mogą być uznane za kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego nowego produktu.
- 3.7 Przeprowadza się analizę ryzyka systemu zapewnienia jałowości ze szczególnym uwzględnieniem oceny ryzyka zwolnienia niewysterylizowanych produktów.
- 3.8 Wytwórca w przeszłości spełniał wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 3.9 Przy ocenie zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania bierze się pod uwagę dane dotyczące braku jałowości produktów oraz wyniki badań jałowości rozpatrywanego produktu łącznie z produktami wytwarzanymi, w ramach tego samego lub podobnego systemu zapewnienia jałowości.
- 3.10 Proces wytwarzania i sterylizacji jest nadzorowany przez doświadczonych specjalistów w zakresie mikrobiologii i prowadzenia procesów sterylizacji.
- 3.11 Produkt został tak opracowany i zwalidowany, że zapewnia to zachowanie jego właściwości we wszystkich warunkach prowadzenia procesu.
- 3.12 System kontroli zmian zapewnia udział pracowników odpowiedzialnych za zapewnienie jałowości w przeglądzie zmian.
- 3.13 Istnieje system ograniczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych produktu przed jego sterylizacją.
- 3.14 Nie istnieje możliwość pomieszczenia produktów wysterylizowanych i nie sterylizowanych. Zapewniać to mogą bariery fizyczne lub zwalidowane systemy elektroniczne.
- 3.15 Zarejestrowane wyniki dotyczące przebiegu sterylizacji są sprawdzane pod kątem zgodności ze specyfikacją niezależnie co najmniej przez dwie osoby lub jedną osobę i zwalidowany system komputerowy.
- 3.16 Przed dokonaniem zwolnienia parametrycznego danej serii produktu dodatkowo potwierdza się następujące czynniki:
- 1) przeprowadzenie planowych konserwacji oraz rutynowych badań sterylizatora;
  - 2) zatwierdzenie napraw i modyfikacji przez specjalistę odpowiedzialnego za zapewnienie jałowości oraz mikrobiologa;
  - 3) dokonanie kalibracji aparatury kontrolno-pomiarowej;
  - 4) aktualność wyników walidacji sterylizatora dla stosowanej konfiguracji załadunku.
- 3.17 Po wydaniu zgody na przeprowadzanie parametrycznego zwalniania produktu do obrotu, decyzje dotyczące zwolnienia lub odrzucenia serii są oparte na zatwierdzonych specyfikacjach. Brak zgodności ze specyfikacją dla parametrycznego zwolnienia do obrotu nie może być zastąpiony przez wykonanie badania jałowości.

## **ANEKS 19 PRÓBY REFERENCYJNE I ARCHIWALNE**

### **1. Zakres**

Niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące pobierania i utrzymywania prób referencyjnych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów końcowych oraz prób archiwalnych produktów końcowych. Specyficzne wymagania dla produktów leczniczych do badań są zawarte w Aneksie 13. Aneks ten zawiera także wymagania dotyczące pobierania prób archiwalnych produktów leczniczych pochodzących z importu równoległego lub dystrybucji równoległej.

### **2. Reguła**

Próby są utrzymywane z dwóch powodów: po pierwsze aby dysponować próbami niezbędnymi do badań analitycznych i po drugie aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczone do następujących dwóch kategorii:

Próba referencyjna - próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie podczas okresu przydatności serii z której został pobrana. Jeżeli stabilność produktu na to pozwala, utrzymuje się próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań laboratoryjnych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

Próba archiwalna – próba całkowicie zapakowanej jednostki serii produktu końcowego. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych jeżeli taka potrzeba zaistnieje podczas okresu przydatności serii z której została pobrana. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki informacyjnej dla pacjenta, numeru serii i daty ważności. Mogą zaistnieć wyjątkowe okoliczności, kiedy te wymagania mogą być spełnione bez archiwizowania podwójnych prób, kiedy seria

składająca się z małej ilości jednostek jest pakowana z przeznaczeniem na różne rynki lub kiedy wytwarzany jest bardzo kosztowny produkt leczniczy.

Dla końcowych produktów leczniczych, w wielu przypadkach, próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie.

Konieczne jest, aby wytwórca, importer lub miejsce wytwarzania, w którym następuje zwalnianie serii, jak to opisano w części 7 i 8, utrzymywał próby referencyjne lub archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego, zaś wytwórca utrzymywał próby referencyjne materiałów wyjściowych (poza pewnymi wyjątkami – zobacz pkt 3.2) lub produktów pośrednich. W danym miejscu wytwarzania, gdzie przebiega pakowanie produktów są utrzymywane próby referencyjne danej serii bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych. Może zostać zaakceptowane przechowywanie materiałów zadrukowanych, jako części prób referencyjnych lub archiwalnych produktu końcowego.

Próby referencyjne lub archiwalne pełnią rolę dokumentacyjną dla serii produktu końcowego lub materiału wyjściowego i mogą być oceniane na przykład w przypadku reklamacji dotyczącej jakości postaci farmaceutycznej, zapytania dotyczącego zgodności z dokumentacją rejestracyjną, zapytania dotyczącego opakowania czy etykiety lub raportu dotyczącego działań niepożądanych.

Zapisy dotyczące pochodzenia prób są należycie utrzymywane i dostępne w celu przeglądu przez organy kompetentne.

### 3. Okres przechowywania

Próby referencyjne i archiwalne pobrane z danej serii produktu końcowego są przechowywane przez okres co najmniej jednego roku po upływie daty ważności. Próby referencyjne są utrzymywane w ich finalnych opakowaniach bezpośrednich lub w opakowaniach składających się z tych samych materiałów, jak opakowanie bezpośrednie w którym produkt znajduje się na rynku (dla produktów weterynaryjnych innych niż produkty immunologiczne, zobacz Aneks 4 pkt 8 i 9).

Próby materiałów wyjściowych (innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda używana do procesu wytwarzania) są przechowywane przez okres co najmniej dwóch lat po zwolnieniu produktu do obrotu, chyba, że prawo kraju członkowskiego w którym produkt jest wytwarzany wymaga okresu dłuższego. Okres przechowywania może zostać skrócony, jeżeli stabilność materiału, jaka została wskazana w odpowiedniej specyfikacji, jest krótsza. Materiały opakowaniowe są utrzymywane przez okres terminu przydatności odpowiedniego produktu końcowego.

### 4. Wielkość prób referencyjnych i archiwalnych

4.1 Wielkość próby referencyjnej pozwala na przeprowadzenie przynajmniej dwóch pełnych badań analitycznych serii zgodnie z ocenioną i zatwierdzoną przez kompetentne władze dokumentacją będącą podstawą do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Tam, gdzie jest to konieczne, używa się przy prowadzeniu badań analitycznych opakowań nie otwartych. Dany zaproponowany wyjątek od tej reguły jest uzasadniony i uzyskał akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.

4.2 Tam, gdzie ma to zastosowanie, przestrzega się wymagań krajowych odnoszących się do wielkości prób referencyjnych i, jeśli jest to konieczne, prób archiwalnych.

4.3 Próby referencyjne są reprezentatywne dla serii materiałów wyjściowych, produktów pośrednich lub produktów końcowych, z których zostały pobrane. W celu monitorowania etapów procesu produkcyjnego o wysokim ryzyku powstania błędu (początek lub koniec tego procesu), można także pobrać dalsze próby. W przypadku gdy pakowanie serii przebiega w dwóch lub więcej oddzielnych operacjach, pobiera się przynajmniej jedną próbę archiwalną z danej indywidualnej operacji pakowania. Dany zaproponowany wyjątek od tej reguły jest uzasadniony i uzyskał akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.

4.4 Zapewnia się, aby materiały i sprzęt analityczny, niezbędne w celu przeprowadzenia badań podanych w specyfikacji, były dostępne lub łatwe do zdobycia w ciągu jednego roku po upływie terminu ważności ostatniej wyprodukowanej serii.

### 5. Warunki przechowywania

5.1 Przechowywanie prób referencyjnych produktów końcowych i substancji czynnych przebiega zgodnie z aktualną wersją wytycznej „Deklaracja o Warunkach Przechowywania Produktów Leczniczych i Substancji Czynnych.

5.2 Warunki przechowywania odpowiadają dokumentacji rejestracyjnej (tam, gdzie ma to zastosowanie – przechowywanie w chłodni).

### 6. Umowy pisemne

6.1 W przypadku, kiedy właściciel pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest tym samym podmiotem prawnym co miejsce (miejsca) wytwarzania w których następuje zwolnienie serii na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób referencyjnych lub archiwalnych

- jest zawarta w pisemnej umowie pomiędzy tymi podmiotami. Umowa taka jest sporządzona zgodnie z wymaganiami zawartymi w załączniku nr 2 rozdział 7 do niniejszego rozporządzenia. Powyższe ma zastosowanie także w przypadku, kiedy każda działalność związana z wytwarzaniem lub zwalnianiem serii przebiega w miejscu wytwarzania innym, niż to, na którym spoczywa ogólna odpowiedzialność za serię znajdującą się na rynku państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Uzgodnienia pomiędzy danym miejscem wytwarzania dotyczące pobierania i przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych są określone w pisemnej umowie.
- 6.2 Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię przeznaczoną do sprzedaży, zapewnia, że odpowiednie próby referencyjne i archiwalne są w razie potrzeby dostępne w odpowiednim czasie. Kiedy jest to niezbędne, uzgodnienia dotyczące takiego dostępu są określone w pisemnej umowie.
- 6.3 W przypadku, kiedy wytwarzanie produktu końcowego przebiega w więcej niż jednym miejscu wytwarzania, dostępność pisemnych umów jest istotna dla kontroli pobierania i miejsca przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych.
- 7. Próby referencyjne – główne założenia**
- 7.1 Próby referencyjne utrzymywane są w celu przeprowadzenia analiz, dlatego też są łatwo dostępne dla laboratorium, które dysponuje zwalidowaną metodologią. Dla materiałów wyjściowych używanych do wytwarzania produktów leczniczych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania produktu końcowego. Dla produktów końcowych wytwarzanych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania tego produktu.
- 7.2 Dla produktów końcowych wytwarzanych przez wytwórcę w kraju poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 7.2.1 W przypadku krajów, wobec których obowiązuje umowa MRA – Mutual Recognition Agreement, próby referencyjne mogą zostać pobrane i przechowywane w miejscu wytwarzania. Takie postępowanie zostaje objęte pisemną umową (o której mowa powyżej w pkt.6) pomiędzy importerem lub miejscem wytwarzania, gdzie następuje zwalnianie serii a wytwórcą zlokalizowanym poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
- 7.2.2 W przypadku krajów, wobec których nie obowiązuje umowa MRA – Mutual Recognition Agreement, próby referencyjne końcowych produktów leczniczych zostaną pobrane i są przechowywane w miejscu wytwarzania zlokalizowanym na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Próby te zostaną pobrane zgodnie z pisemnymi umowami zawartymi pomiędzy stronami, których to dotyczy. Zaleca się, aby te próby przechowywane były w miejscu, gdzie przeprowadzone było badanie produktu importowanego.
- 7.2.3 Próby referencyjne materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych są przechowywane w miejscu, gdzie były one używane do wytwarzania produktów leczniczych.
- 8. Próby archiwalne – główne założenia**
- 8.1 Próby archiwalne reprezentują serię produktu końcowego, jaka jest dystrybuowana na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Mogą one być potrzebne do przeprowadzenia badania w celu potwierdzenia zgodności z dokumentacją rejestracyjną lub przepisach obowiązujących na terenie unii Europejskiej w zakresie cech nie-technicznych. Zaleca się, aby próby te były przechowywane w miejscu wytwarzania, gdzie zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana, certyfikująca serię produktu gotowego.
- 8.2 Zgodnie z pkt 8.1 powyżej, w przypadku krajów, gdzie obowiązuje umowa MRA – Mutual Recognition Agreement, a próby referencyjne są przechowywane u wytwórcy zlokalizowanego poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, (pkt 7.2.2), oddzielne próby archiwalne są przechowywane na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association)–stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.



- 8.3 Próby archiwalne są przechowywane w pomieszczeniach wytwórcy, w celu zapewnienia pełnego dostępu do nich kompetentnych władz.
- 8.4 W przypadku, kiedy wytwarzanie, import lub pakowanie lub badanie lub zwolnienie serii przebiega w więcej niż w jednym miejscu wytwarzania na terytorium państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association) stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób archiwalnych zostaje określona w pisemnej umowie (umowach) pomiędzy stronami, których to dotyczy.
- 9. Próby referencyjne i archiwalne w przypadku importu równoległego lub dystrybucji równoległej produktów.**
- 9.1 W przypadku, kiedy nie zachodzi potrzeba otwierania opakowań zewnętrznych i jeżeli ryzyko pomieszczenia produktów nie istnieje, bądź jest minimalne, przechowuje się tylko materiały opakowaniowe, jakie zostały użyte.
- 9.2 Kiedy opakowania zewnętrzne są otwierane, na przykład w przypadku zamiany kartonika lub ulotki informacyjnej dla pacjenta, wtedy pobiera się, dla danej operacji pakowania, jedną próbę archiwalną zawierającą ten produkt, gdyż może zachodzić ryzyko pomieszczenia produktów podczas procesu przepakowania. Bardzo ważne jest, aby można było szybko określić, kto jest odpowiedzialny za pomieszczenie (pierwotny wytwórca, czy importer równoległy dokonujący przepakowania), ponieważ ma to wpływ na zakres danej ewentualnej operacji wycofywania, dotyczącej tego produktu.
- 10. Próby referencyjne i archiwalne w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę**
- 10.1 Kiedy wytwórca zaprzestaje działalności i zrzeka się zezwolenia na wytwarzanie lub zostaje mu ono cofnięte z urzędu, bądź przestaje obowiązywać, możliwe jest, że wiele serii produktu wytworzonego przez tego wytwórcę pozostaje nadal w obrocie do czasu upływu terminu ważności. W celu zachowania takich serii na rynku, wytwórca poczyni szczegółowe ustalenia dotyczące przekazania prób referencyjnych i archiwalnych (oraz odpowiedniej dokumentacji Dobrej Praktyki Wytwarzania) do jednostki posiadającej zezwolenie na przechowywanie takich prób. Wytwórca uzasadni wobec organu kompetentnego, że ustalenia dotyczące przechowywania są odpowiednie oraz, że w razie konieczności próby będą łatwo dostępne i będą mogły być poddane badaniom.
- 10.2 Jeżeli wytwórca nie jest w stanie poczynić niezbędnych ustaleń, działania te mogą zostać przekazane innemu wytwórcy. Podmiot odpowiedzialny jest odpowiedzialny za przekazanie tych obowiązków oraz za dostarczenie niezbędnych informacji do organów kompetentnych. Ponadto, podmiot odpowiedzialny, w odniesieniu do prawidłowości proponowanych ustaleń dotyczących przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych, przeprowadzi konsultacje z organem kompetentnym danego kraju członkowskiego, gdzie w obrocie rynkowym znajduje się seria produktu z zachowaną datą ważności.
- 10.3 Te wymagania mają zastosowanie także w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę zlokalizowanego poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA – The European Free Trade Association) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. W takim przypadku, spoczywa na importerze szczególna odpowiedzialność zapewnienia, że zostały poczynione właściwe ustalenia i że zostały one skonsultowane z kompetentnym organem.

## UZASADNIENIE

Rozporządzenie jest wykonaniem upoważnienia zawartego w § 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Rozporządzenie określa wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, w oparciu o wytyczne Komisji Europejskiej „The rules governing medicinal products in the European Union”, tom 4: „EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use” (SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064597)”.

Projektowane rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2014 r., poz. 318), które utraciło moc z dniem 8 lutego 2015 r., tj. dniem wejścia w życie przepisów ustawy z dnia 19 grudnia 2014 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2015 r. poz. 28).

Projektowane rozporządzenie zostało opracowane tak aby zachować układ graficzny przyjęty w ww. wytycznych Komisji Europejskiej bowiem inspekcje dotyczące spełniania przez podmiot wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania winny być maksymalnie zharmonizowane z analogicznymi inspekcjami przeprowadzanymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

Z tego względu w załączniku nr 1 projektowanego rozporządzenia zawarto wymagania ogólne, określone zgodnie z przepisami zawartymi w dyrektywie 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – w zakresie zapobiegania wprowadzaniu sfałszowanych produktów leczniczych do legalnego łańcucha dystrybucji (Dz. Urz. UE L 174 z 01.07.2011, str. 74).

Następnie w kolejnych załącznikach projektowanego rozporządzenia zawarto regulacje opracowane w oparciu o:

1) pierwszą część omawianych wytycznych Komisji Europejskiej (Part I – Basic Requirements for Medicinal Products) – załącznik nr 2 „szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych”;

- 2) drugą część omawianych wytycznych Komisji Europejskiej (Part II – Basis Requirements for Active Substances used as Starting Materials) – załącznik nr 3 „szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych”;
- 3) trzecią część omawianych wytycznych Komisji Europejskiej (Part III – GMP related documents) – załącznik nr 4 „szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące dokumentacji związanej z wytwarzaniem”;
- 4) Aneksy do omawianych wytycznych Komisji Europejskiej – załącznik nr 5 „dodatkowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania”.

W celu odzwierciedlenia numeracji **Aneksów** i ich układu graficznego po **Aneksie 17** następuje **Aneks 19**.

Jednocześnie, zachowanie przyjętej w wytycznych numeracji jest niezbędne z uwagi na to, że w raportach z inspekcji przywołuje się numery **Aneksów** pod stwierdzonymi niezgodnościami. Raporty z inspekcji są udostępniane innym właściwym organom Unii Europejskiej, krajom MRA, oraz **USFDA** (The United States Food and Drug Administration) w ramach odrębnej umowy podpisanej przez **Głównego Inspektora Farmaceutycznego** i **Zastępcę Komisarza ds. Światowej Działalności Regulacyjnej i Polityki**.

Najważniejsze zmiany w stosunku do dotychczas obowiązujących przepisów nastąpiły w załączniku nr 2 do niniejszego rozporządzenia, w rozdziałach 1, 2, 3, 5, 6, 7 i 8.

W rozdziale 1 zmieniono tytuł na **Farmaceutyczny System Jakości**, oraz wprowadzono wiele zmian w treści pochodzących z wytycznej **ICH Q10**. Został opisany szczegółowo **Farmaceutyczny System Jakości**, w którym skupiono się na zagadnieniach związanych z **Zarządzaniem Jakością** i podkreślono, że obejmuje ono wymagania **Dobrej Praktyki Wytwarzania**. Ponadto, w nowym brzmieniu rozdziału wzięto pod uwagę wielkość i złożoność działalności firmy jako czynniki mające wpływ na opracowanie **Farmaceutycznego Systemu Jakości** oraz na jego modyfikacje. **Farmaceutyczny System Jakości** stosowany do wytwarzania produktów leczniczych zapewnia, że realizacja produktu jest osiągana poprzez projektowanie, planowanie, wdrażanie, utrzymywanie i ciągłe doskonalenie systemu, co w efekcie pozwala na stałe dostawy produktu o odpowiedniej jakości, oraz że zarządzanie wiedzą na temat produktu i procesu ma miejsce podczas całego cyklu życia produktu. Podkreślono, że na kierownictwie

wytwórni spoczywa ostateczna odpowiedzialność za zapewnienie skutecznego Farmaceutycznego Systemu Jakości w firmie.

W rozdziale 2 zostały rozwinięte wymagania ogólne, gdzie dodano między innymi zapis mówiący, iż wytwórca tworzy schemat organizacyjny, w którym będą jasno pokazane zależności w strukturze organizacyjnej między kierownikami produkcji, kontroli jakości i jeżeli właściwe kierownikiem zapewnienia jakości lub działu jakości oraz Osobą Wykwalifikowaną. Również w tym rozdziale odniesiono się do rozdziału 1 poprzez dodanie zapisu mówiącego, iż kierownictwo przedsiębiorstwa ponosi główną odpowiedzialność za zapewnienie efektywnego Systemu Zarządzania Jakością, służącego osiągnięciu celów jakościowych oraz za zapewnienie, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia w przedsiębiorstwie są zdefiniowane, przekazane i wdrożone. Kierownictwo przedsiębiorstwa ustanowi politykę jakości opisującą ogólne cele i działania firmy w zakresie jakości oraz zapewni w sposób ciągły odpowiedniość i skuteczność Systemu Zarządzania Jakością oraz zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania poprzez udział w przeglądach zarządzania.

W rozdziale 3 Pomieszczenia i urządzenia, jedyną zmianą jest zapis wprowadzony w punkcie 3.6, który dotyczy zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym.

W rozdziale 5 Produkcja, zmiany dotyczyły punktów od 5.17 do 5.21, 5.27 do 5.30, 5.35, 5.36 i 5.70. Są podyktowane koniecznością wzmocnienia zabezpieczeń chroniących przez zanieczyszczeniem krzyżowym uwzględniając aspekty toksykologiczne. Ponadto, dodano zapis dotyczący kwalifikacji dostawców, tak aby zapewnić, że substancje czynne wytwarzane są zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Odniesiono się również do konieczności ustanowienia identyfikowalności łańcucha dostaw. Punkty 5.35, 5.36 odnoszą się do testowania materiałów wyjściowych, natomiast punkt 5.71 wprowadza wyjaśnienia dotyczące produktów zwróconych z rynku.

W rozdziale 6 Kontrola Jakości, wprowadzono nowe zapisy dotyczące transferu technologicznego metod analitycznych oraz wyników poza specyfikacją (OOS - Out Of Specification Results).

W rozdziale 7 zmieniono tytuł na Działania zlecane na zewnątrz, oraz wprowadzono zmiany uwzględniające zapisy wytycznej ICH Q10. W rozdziale tym skupiono się na uaktualnieniu zapisów dotyczących zlecania działań z zakresu Dobrej Praktyki Wytwarzania innych niż te, o których była mowa w poprzedniej wersji rozdziału 7 czyli zlecania procesów wytwarzania czy przeprowadzania badań w procesie wytwarzania.

W rozdziale 8 zmieniono tytuł na **Reklamacje, wady jakościowe i wycofanie** oraz wprowadzono reguły **Zarządzania Ryzykiem Jakości** podczas przeprowadzania wyjaśniającego **wycofania** wad jakościowych lub reklamacji podejmowania decyzji dotyczących **wycofania** produktu lub innych działań obniżających ryzyko. Podkreślono potrzebę **przeprowadzania** postępowań wyjaśniających odnośnie jakościowych lub reklamacji, w tym **ustalania** ich przyczyn, oraz wprowadzania działań korygujących, zapobiegających ponownemu **wystąpieniu** wad jakościowych i reklamacji. Wyjaśniono oczekiwania i obowiązki **odnośnie** informowania Władz Kompetentnych wadach jakościowych.

Jedną ze znaczących zmian w niniejszym rozporządzeniu jest wprowadzenie nowego brzmienia Aneksu 2 w załączniku nr 5 **Wytwarzanie** biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych do stosowania **u ludzi**. Na samym początku Aneksu zostały wprowadzone definicje. Obecnie Aneks ten swym zakresem obejmuje metody wytwarzania biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi. Aneks został podzielony na dwie części. Jedna zawiera uzupełniające wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych począwszy od kontroli serii posiewowych i banków komórek do czynności końcowych i testowania, natomiast druga część zawiera dalsze wymagania dotyczące wybranych rodzajów biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych. W aneksie w części I zostały opisane źródła pochodzenia substancji czynnych takie jak: zwierzęce lub roślinne nietransgeniczne, roślinne transgeniczne, zwierzęce transgeniczne, wirusy, bakterie, hodowle komórkowe, itd. Ponadto wymieniono przykładowo produkty lecznicze, których ten aneks dotyczy: heparyny, insuliny, enzymy białka, ekstrakty alergenów, surowice odpornościowe, produkty lecznicze terapii zaawansowanej, szczepionki wirusowe lub bakteryjne, produkty rekombinowane, terapia genowa, białka rekombinowane, hormony, produkty inżynierii tkankowej. W aneksie opisano wymagania ogólne, które muszą być spełnione podczas wytwarzania ww. produktów leczniczych, wprowadzono również informacje na temat zwierząt wykorzystywanych w procesie wytwarzania. **Dokładnie** zostały opisane zasady dotyczące serii posiewowych i systemu bankowania komórek. W części II zostały szczegółowo opisane wymagania dla wybranych rodzajów produktów: produkty pochodzenia zwierzęcego, alergeny, surowice odpornościowe pochodzenia zwierzęcego, szczepionki, produkty rekombinowane, przeciwciała monoklonalne, produkty pochodzące od zwierząt transgenicznych, produkty pochodzące od roślin transgenicznych, **produkty** terapii

ej, produkty somatycznej i ksenogenicznej terapii komórkowej oraz produkty inżynierii genetycznej.

Pozostałe zmiany dokonane w niniejszym rozporządzeniu są zmianami porządkowymi i stylistycznymi, tam gdzie to było możliwe, zostały usunięte przywołania Dyrektyw i przepisów ustawami lub ogólnymi zapisami. Część definicji została przeniesiona do niektórych załączników, gdyż są to specjalistyczne definicje dotyczące wyłącznie danego Aneksu, w którym zostały zamieszczone. Dotyczy to następujących aneksów: 1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 13, 14, 15, 16, 17.

Projektowane rozporządzenie wprowadza przewidziane przez Komisję Europejską przejściowe przepisy dotyczące przeprowadzania ocen toksykologicznych, określonych w pkt 3.6 w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz w pkt 5.20 w Rozdziale 5 w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

Przepisy przejściowe przewidziane przez Komisję Europejską mają następujące brzmienie:

„Deadline for coming into operation: 1 March 2015. However, the toxicological evaluation mentioned in section 6 is to be carried out:

from 1 June 2015 onwards for any medicinal product newly introduced into shared manufacturing facilities;

before 1 December 2015 for medicinal products already produced in a shared manufacturing facility producing only medicinal products for human use or both producing medicinal products for human use and veterinary medicinal products on 31 May 2015;

before 1 June 2016 for veterinary medicinal products already produced in a shared manufacturing facility producing only veterinary medicinal products on 31 May 2015.

Z tego względu zostały podane trzy różne daty:

- 30 listopada 2015 r. w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia w pomieszczeniach, w których wytwarza się także inne produkty lecznicze;

- 31 maja 2016 r. w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych wytwarzanych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia w pomieszczeniach, w których wytwarza się także inne produkty lecznicze weterynaryjne;

- 1 czerwca 2015 r. w przypadku pozostałych produktów leczniczych.

Przewiduje się, że projektowane rozporządzenie wejdzie w życie z dniem następującym po dniu ogłoszenia, z uwagi na pilną potrzebę usunięcia luki prawnej, która powstała z uwagi na utratę mocy obowiązującej rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Natomiast przepisy pkt 3.6 i 5.20 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w zakresie dotyczącym oceny toksykologicznej, wejdą w życie w datach późniejszych, określonych w przepisach przejściowych, zgodnych z datami wejścia w życie tych wymagań podanymi w przewodniku Europejskiej Agencji Leków „Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities” (EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012).

Regulacje zawarte w projektowanym rozporządzeniu nie stanowią przepisów technicznych w rozumieniu rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039, z późn. zm.), zatem nie podlega ono notyfikacji.

Projekt rozporządzenia nie wymaga przedstawienia właściwym instytucjom i organom Unii Europejskiej, w tym Europejskiemu Bankowi Centralnemu celem uzyskania opinii, dokonania powiadomienia, konsultacji albo uzgodnienia projektu.

Projekt rozporządzenia jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.





**Nazwa projektu**

Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

**Data sporządzenia**  
20.02.2015 r.**Źródło:**

Art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn.zm.)

**Nr w wykazie prac Ministra Zdrowia:**  
MZ 211**Ministerstwo wiodące i ministerstwa współpracujące**  
Ministerstwo Zdrowia**Osoba odpowiedzialna za projekt w randze Ministra, Sekretarza Stanu lub Podsekretarza Stanu**  
Zofia Ulz – Główny Inspektor Farmaceutyczny gif@gif.gov.pl**Kontakt do opiekuna merytorycznego projektu**  
Monika Okrzesik – Główny specjalista w Departamencie Prawnym w Głównym Inspektoracie Farmaceutycznym monika.okrzesik@gif.gov.pl**1. Jaki problem jest rozwiązywany?**

Potrzeba określenia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w oparciu o wytyczne Komisji Europejskiej „The rules governing medicinal products in the European Union”, tom 4: „EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use” (SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064597).”

**2. Rekomendowane rozwiązanie, w tym planowane narzędzia interwencji, i oczekiwany efekt**

Poprawa jakości i zwiększenie nadzoru nad wytwarzaniem lub importem produktów leczniczych oraz zwiększenie nadzoru nad pochodzeniem substancji wykorzystywanych w procesie wytwarzania produktów leczniczych, a w konsekwencji poprawa jakości produktów leczniczych.

**3. Jak problem został rozwiązany w innych krajach, w szczególności krajach członkowskich OECD/UE?**

Wytyczne Komisji Europejskiej „The rules governing medicinal products in the European Union”, tom 4: „EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use” (SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064597).”

**4. Podmioty, na które oddziałuje projekt**

Grupa	Wielkość	Źródło danych	Oddziaływanie
Główny Inspektor Farmaceutyczny	1 podmiot	Dane własne organu (GIF)	Normatywne, bezpośrednie
Wytwórcy, importerzy produktów leczniczych oraz produktów leczniczych terapii zaawansowanej	Około 218 przedsiębiorców	Dane własne organu (GIF)	Normatywne, bezpośrednie

**5. Informacje na temat zakresu, czasu trwania i podsumowanie wyników konsultacji**

Nie przeprowadzono pre-konsultacji przed opracowaniem projektu.

Projekt został przekazany w dniu ..... 2015 r. do zaopiniowania w trybie przepisów ustawy z dnia 23 maja 1991 r. o związkach zawodowych (Dz. U. z 2014 r. poz. 167) oraz ustawy z dnia 23 maja 1991 r. o organizacjach pracodawców (Dz. U. Nr 55, poz. 235, z późn. zm.), na okres 21 dni, następującym podmiotom:

- 1) NSZZ „Solidarność”, ul. Wały Piastowskie 24, 80-855 Gdańsk;
- 2) Ogólnopolskie Porozumienie Związków Zawodowych, ul. Kopernika 36/40, 00-924 Warszawa;
- 3) Forum Związków Zawodowych, Plac Teatralny 4, 85-069 Bydgoszcz;
- 4) Pracodawców Rzeczypospolitej Polskiej, ul. Brukselska 7, 03-973 Warszawa;
- 5) Konfederację Lewiatan, ul. Zbyszka Cybulskiego 3, 00-727 Warszawa;
- 6) Business Centre Club - Związek Pracodawców, Plac Żelaznej Bramy 10, 00-136 Warszawa;
- 7) Związek Rzemiosła Polskiego, skr. poczt. 54, 00-952 Warszawa.

Jednocześnie, na podstawie uchwały Nr 190 Rady Ministrów z dnia 29 października 2013 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. poz. 979) przedstawiono projekt rozporządzenia do uzgodnień i konsultacji publicznych, na okres 7 dni. Informacja na ten temat została przekazana następującym podmiotom:

- 1) Stowarzyszenie Importerów Równoległych Produktów Leczniczych, ul. Rakowiecka 43 lok. 6, 02-521 Warszawa;
- 2) Naczelna Izba Aptekarska, ul. Długa 16, 00-238 Warszawa;
- 3) Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED, ul. Łucka 2/4/6; 00-845 Warszawa;
- 4) Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, ul. Wiśniowa 40b/4,

02 - 520 Warszawa;

5) Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA,

ul. Puławska 182, 02-670 Warszawa;

6) Polska Organizacja Handlu i Dystrybucji, ul. Krzywickiego 34/205, 02-078 Warszawa;

7) Izba Gospodarcza „FARMACJA POLSKA”, ul. Czarnieckiego 57, 01-541 Warszawa.

Zgodnie z art. 5 ustawy z dnia 7 lipca 2005 r. o działalności lobbingskiej w procesie stanowienia prawa (Dz. U. Nr 169, poz. 1414, z późn. zm.) oraz § 4 i § 52 ust. 1 uchwały Nr 190 Rady Ministrów z dnia 29 października 2013 r. – Regulamin pracy Rady Ministrów (M.P. poz. 979) projekt rozporządzenia został udostępniony w Biuletynie Informacji Publicznej Rządowego Centrum Legislacji oraz Biuletynie Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

Wyniki konsultacji zostaną przedstawione w raporcie dołączonym do niniejszej Oceny.

### 6. Wpływ na sektor finansów publicznych

(ceny stałe z ..... r.)	Skutki w okresie 10 lat od wejścia w życie zmian [tys. zł]											Łącznie (0-10)	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>Dochody ogółem</b>													
budżet państwa													
JST													
pozostałe jednostki (oddzielnie)													
<b>Wydatki ogółem</b>													
budżet państwa													
JST													
pozostałe jednostki (oddzielnie)													
<b>Saldo ogółem</b>													
budżet państwa													
JST													
pozostałe jednostki (oddzielnie)													

Źródła finansowania Rozporządzenie nie spowoduje dodatkowych skutków dla budżetu państwa.

Dodatkowe informacje, w tym wskazanie źródeł danych i przyjętych do obliczeń założeń

Brak wpływu na sektor finansów publicznych.

### 7. Wpływ na konkurencyjność gospodarki przedsiębiorczość, w tym funkcjonowanie przedsiębiorców oraz na rodzinę, obywateli i gospodarstwa domowe

Czas w latach od wejścia w życie zmian		Skutki						Łącznie (0-10)
		0	1	2	3	5	10	
W ujęciu pieniężnym (w mln zł, ceny stałe z ..... r.)	duże przedsiębiorstwa							
	sektor mikro-, małych i średnich przedsiębiorstw							
	rodzina, obywatele oraz gospodarstwa domowe							
	(dodaj/usuń)							
W ujęciu niepieniężnym	duże przedsiębiorstwa							
	sektor mikro-, małych i średnich przedsiębiorstw							
	rodzina, obywatele oraz gospodarstwa domowe							
	(dodaj/usuń)							
Niemierzalne	(dodaj/usuń)							
	(dodaj/usuń)							

Dodatkowe informacje, w tym wskazanie źródeł danych i przyjętych do obliczeń założeń

Brak wpływu na konkurencyjność gospodarki przedsiębiorczość, w tym funkcjonowanie przedsiębiorców oraz na rodzinę, obywateli i gospodarstwa domowe.

**8. Zmiana obciążeń regulacyjnych (w tym obowiązków informatycznych) wynikających z projektu**

nie dotyczy

Wprowadzane są obciążenia poza bezwzględnie wymaganymi przez UE (szczegóły w odwróconej tabeli zgodności).

tak  
 nie  
 nie dotyczy

zmniejszenie liczby dokumentów  
 zmniejszenie liczby procedur  
 skrócenie czasu na załatwienie sprawy  
 inne:

zwiększenie liczby dokumentów  
 zwiększenie liczby procedur  
 wydłużenie czasu na załatwienie sprawy  
 inne:

Wprowadzane obciążenia są przystosowane do ich elektronizacji.

tak  
 nie  
 nie dotyczy

Komentarz:

Projekt nie nakłada nowych obowiązków na podmioty – adresatów rozporządzenia (wyszczególnionych w pkt 4 OSR)

**9. Wpływ na rynek pracy**

Nie dotyczy.

**10. Wpływ na pozostałe obszary**

środowisko naturalne  
 sytuacja i rozwój regionalny  
 inne:

demografia  
 mienie państwowe

informatyzacja  
 zdrowie

Omówienie wpływu

Zakłada się, że projektowane rozporządzenie będzie miało pozytywny wpływ na obszar zdrowia publicznego, gdyż zawiera ono przepisy przewidujące podniesienie standardów wytwarzania produktów leczniczych. Jednocześnie, przepisy projektowanego rozporządzenia zmniejszają ryzyko wykorzystywania do wytwarzania produktów leczniczych substancji czynnych o nieznanym źródle pochodzenia, które mogą stanowić potencjalne źródło zagrożenia dla życia i zdrowia pacjentów po ich wykorzystaniu w produkcji leku.

**11. Planowane wykonanie przepisów aktu prawnego**

Od dnia, w którym wejdą w życie przepisy rozporządzenia.

**12. W jaki sposób i kiedy nastąpi ewaluacja efektów projektu oraz jakie mierniki zostaną zastosowane?**

Planowany efekt zostanie osiągnięty po wejściu w życie przepisów projektu. Brak konieczności określenia mierników.

**13. Załączniki (istotne dokumenty źródłowe, badania, analizy itp.)**

Brak.

