



2025/2091

27.10.2025

PROVÁDĚCÍ NAŘÍZENÍ KOMISE (EU) 2025/2091

ze dne 17. října 2025,

**kterým se stanoví správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky v souladu s nařízením
Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6**

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2019/6 ze dne 11. prosince 2018 o veterinárních léčivých přípravcích a o zrušení směrnice 2001/82/ES ⁽¹⁾, a zejména na čl. 93 odst. 2 uvedeného nařízení,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) V souladu s nařízením (EU) 2019/6 jsou držitelé povolení k výrobě (dále jen „výrobci“) povinni dodržovat správnou výrobní praxi. Dodržení správné výrobní praxe je vyžadováno pro výrobu veterinárních léčivých přípravků v Unii, včetně výroby veterinárních léčivých přípravků určených na vývoz, i pro dovoz veterinárních léčivých přípravků do Unie.
- (2) Komise má přijmout správnou výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky platnou v Unii. Správná výrobní praxe pro veterinární léčivé přípravky platná v Unii by měla být i nadále sladěna s příslušnými mezinárodními normami.
- (3) Zvláštní pozornost je třeba věnovat výrobě určitých typů veterinárních léčivých přípravků. Pro výrobu sterilních veterinárních léčivých přípravků a aseptickou výrobu by měly být zavedeny doplňkové požadavky. Při zkoušce sterility konečného přípravku lze kontaminaci detekovat jen v omezeném rozsahu. Naproti tomu data získaná z průběžných výrobních kontrol a monitorováním relevantních parametrů sterilizace mohou poskytnout přesnější a relevantnější informace na podporu zabezpečení sterility přípravku. Proto by při prokazování sterility nemělo být možné spoléhat se pouze na konečné zkoušky.
- (4) Měly by být rovněž zavedeny doplňkové požadavky na výrobu biologických a imunologických veterinárních léčivých přípravků, včetně opatření na ochranu pracovníků a prostředí, a rovněž zvláštní požadavky na jakost a dohledatelnost týkající se používání materiálů biologického původu. Pokud je proces od získávání nebo izolace léčivé látky z biologického zdroje až po výrobu konečného přípravku (např. veterinární léčivé přípravky, které obsahují buňky, vakcíny na bázi virů nebo fágů) kontinuální, neměly by se požadavky na správnou výrobní praxi pro léčivé látky použít; namísto toho by se na celý výrobní proces měly vztahovat požadavky stanovené v tomto nařízení. Toto nařízení by se však nemělo vztahovat na výrobu inaktivovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků, které jsou vyráběny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v rámci epizootologické jednotky a které jsou používány k léčbě tohoto zvířete nebo těchto zvířat v téže epizootologické jednotce nebo k léčbě zvířete nebo zvířat v jednotce s potvrzenou epizootologickou vazbou.
- (5) Zvláštní pozornost je třeba věnovat výrobě rostlinných veterinárních léčivých přípravků, veterinárních léčivých přípravků určených k zapracování do medikovaných krmiv, antiektoparazitických veterinárních léčivých přípravků pro vnější aplikaci, tekutých lékových forem, krémů a mastí, medicínálních plynů a aerosolových veterinárních léčivých přípravků pro inhalační použití. Je proto nezbytné stanovit určité úpravy požadavků na správnou výrobní praxi nebo v příslušném případě doplňkové požadavky pro tyto přípravky.

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

- (6) Výroba homeopatických veterinárních léčivých přípravků, které jsou předmětem registračního postupu podle čl. 86 odst. 1 nařízení (EU) 2019/6, má být v souladu se správnou výrobní praxí. Požadavky stanovené v tomto nařízení by se měly uplatňovat s přihlédnutím ke skutečnosti, že tyto homeopatické přípravky nemají registraci požadovanou pro nehomeopatické přípravky. Odkazy na registraci pro nehomeopatické přípravky by proto měly být u těchto homeopatických přípravků chápány jako odkazy na jejich registraci.
- (7) V souladu s nařízením (EU) 2019/6 mají být poté, co je prokázáno splnění požadavků stanovených v tomto nařízení, vydány certifikáty správné výrobní praxe. Aby se zabránilo omezování vývoje nových koncepcí nebo nových technologií, mělo by být výrobcům umožněno zavést přístupy odlišné od přístupů stanovených v tomto nařízení, avšak pouze tehdy, budou-li schopni prokázat, že daný odlišný přístup je schopen plnit tytéž cíle a že je zajištěna jakost, bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku a jeho soulad s registrací.
- (8) Správná výrobní praxe by se měla uplatňovat během celého životního cyklu veterinárního léčivého přípravku, včetně přenosu technologií a až do ukončení jeho výroby.
- (9) Aby byl výrobce schopen dodržovat správnou výrobní praxi, je nezbytná spolupráce mezi výrobcem a držitelem rozhodnutí o registraci. Jsou-li výrobce a držitel rozhodnutí o registraci různými právníckými osobami, měly by být povinnosti výrobce a držitele rozhodnutí o registraci vůči sobě navzájem stanoveny ve vzájemné technické smlouvě.
- (10) Výrobci by měli zajistit, aby přípravky byly vhodné pro zamýšlené použití, splňovaly požadavky registrace a nevytvářely rizika pro léčená zvířata nebo uživatele z důvodu nedostatečné jakosti. K dosažení tohoto cíle by výrobci měli zavést komplexní farmaceutický systém jakosti.
- (11) Výrobci by měli prostřednictvím přezkoumávání jakosti přípravků ověřovat soulad stávajících procesů a vhodnost stávajících specifikací, odhalovat trendy a vyhledávat možnosti zlepšení přípravků a procesů. Výsledky těchto přezkoumání by měly v příslušném případě vést k provedení nápravných nebo preventivních opatření. Měly by být rovněž prováděny pravidelné vnitřní inspekce s cílem ověřit účinnost farmaceutického systému jakosti.
- (12) V zájmu zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků by výrobci měli mít odpovídající počet způsobilých pracovníků s jasnými odpovědnostmi. Pracovníkům by mělo být poskytnuto úvodní a průběžné školení relevantní pro jejich náplň práce.
- (13) V zájmu zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků by výrobci měli mít vhodné prostory a zařízení pro výrobu a kontrolu veterinárních léčivých přípravků a vhodné prostory pro skladování materiálů a přípravků. Tyto prostory a zařízení by měly být odpovídajícím způsobem udržovány. Kvalifikace a validace prostor a zařízení, včetně médií a systémů používaných při výrobě veterinárních léčivých přípravků, by měly být stanoveny jako základní požadavek správné výrobní praxe.
- (14) V zájmu zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků by výrobci měli zajistit, aby byly po celou dobu výrobního procesu dodržovány náležité hygienické normy.
- (15) Jako klíčový prvek farmaceutického systému jakosti by měl být stanoven komplexní systém dokumentace. Tento systém dokumentace by měl zajistit, aby byly stanoveny náležité pokyny a specifikace, včetně příslušných kontrol a monitorovacích postupů, aby se zajistila jakost veterinárních léčivých přípravků a soulad s registrací. Kromě toho by měl systém dokumentace zajistit, aby všechny činnosti, které mohou přímo či nepřímo ovlivnit jakost veterinárních léčivých přípravků, byly řádně zaznamenány a aby byla zachována integrita dat po celou příslušnou dobu jejich uchovávání.
- (16) Prostřednictvím validace procesů by výrobci měli zajistit, aby kritické aspekty výrobního procesu byly řádně kontrolovány a aby byla zajištěna konzistentní výroba v souladu s požadavky na jakost stanovenými v registraci.

- (17) Měly by být stanoveny požadavky týkající se manipulace s materiály a přípravky, kvalifikace dodavatelů, prevence křížové kontaminace a balicích operací.
- (18) Měly by být zavedeny postupy kontroly jakosti, aby se zajistilo, že materiály nebudou propuštěny k použití a přípravky nebudou propuštěny k dodávce, dokud nebude ověřena jejich jakost. Kontrola jakosti by proto měla zahrnovat odběr vzorků, specifikace a zkoušení a rovněž organizační opatření, dokumentaci a postupy propouštění.
- (19) Pro zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků je nezbytný správný odběr vzorků. Referenční vzorky a retenční vzorky by měly být uchovávány jako doklad o šarži konečného přípravku nebo o šaržích materiálů použitých při výrobě veterinárního léčivého přípravku a pro posouzení v případě prošetřování jakosti.
- (20) V zájmu zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků a souladu s registrací by výrobci měli provádět zkoušky propouštění šarží a průběžné výrobní kontroly. Měl by být rovněž zaveden průběžný program stability.
- (21) Za určitých podmínek by mělo být přijatelné zkoušení v reálném čase a zkoušení pro parametrické propouštění.
- (22) Měly by být stanoveny podrobnosti o procesu certifikace kvalifikovanou osobou a propouštění šarží. V případě veterinárních léčivých přípravků vyrobených mimo Unii by měl být proces certifikace považován za poslední krok výrobního procesu, který předchází reálnému uvedení na trh.
- (23) Aby bylo zajištěno, že používání systémů řízených počítačem nezvyšuje rizika pro jakost veterinárních léčivých přípravků, měly by být stanoveny určité požadavky na používání těchto systémů.
- (24) Aby bylo zajištěno, že externě zajišťované činnosti související s výrobou a kontrolou veterinárních léčivých přípravků nezvyšují rizika pro jakost přípravků, měly by být stanoveny určité požadavky. Zejména by se externě zajišťované činnosti měly sjednat písemně a měly by být jasně vymezeny odpovědnosti každé strany.
- (25) Aby bylo zajištěno rychlé zjištění a řešení problémů s jakostí, měli by výrobci zavést systém pro zaznamenávání a prošetřování podezření na závady v jakosti a reklamaci souvisejících s jakostí. Kromě toho by měly být stanoveny postupy pro stahování.
- (26) Měly by být stanoveny zvláštní požadavky na používání ionizujícího záření při výrobě veterinárních léčivých přípravků.
- (27) Ačkoli požadavky na správnou výrobní praxi stanovené v tomto nařízení zůstávají v souladu s platnými požadavky podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES^(*), příslušným orgánům a dotčeným zúčastněným stranám by měl být poskytnut čas na to, aby se s ustanoveními tohoto nařízení seznámily. Použitelnost tohoto nařízení by proto měla být odložena.
- (28) Opatření stanovená tímto nařízením jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky,

(*) Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:

KAPITOLA I

OBEČNÁ USTANOVENÍ

Článek 1

Předmět a oblast působnosti

1. Toto nařízení stanoví požadavky na správnou výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky.
2. Výroba sterilních veterinárních léčivých přípravků a aseptická výroba musí splňovat doplňkové požadavky stanovené v příloze I.
3. Výroba biologických a imunologických veterinárních léčivých přípravků musí splňovat doplňkové požadavky stanovené v příloze II. Toto nařízení se však nevztahuje na inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky, které jsou vyráběny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v rámci epizootologické jednotky a které jsou používány k léčbě tohoto zvířete nebo těchto zvířat v téže epizootologické jednotce nebo k léčbě zvířete nebo zvířat v jednotce s potvrzenou epizootologickou vazbou.
4. Doplňkové požadavky a zvláštní úpravy požadavků stanovených v tomto nařízení jsou uvedeny v příloze III pro tyto veterinární léčivé přípravky:
 - a) rostlinné veterinární léčivé přípravky;
 - b) veterinární léčivé přípravky určené k zapracování do medikovaných krmiv;
 - c) antiectoparazitické veterinární léčivé přípravky pro vnější aplikaci;
 - d) tekuté lékové formy, krémy a masti;
 - e) medicínální plyny;
 - f) aerosolové přípravky pro inhalační použití.
5. I když splnění požadavků stanovených v tomto nařízení prokazuje soulad se správnou výrobní praxí pro veterinární léčivé přípravky, lze zavést přístupy odlišné od požadavků stanovených v tomto nařízení, je-li řádně zdůvodněno, že daný odlišný přístup je schopen plnit tytéž cíle a že je zajištěna jakost, bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku a soulad s registrací.

Článek 2

Definice

Pro účely tohoto nařízení se rozumí:

- 1) „farmaceutickým systémem jakosti“ souhrn všech opatření zavedených jako součást výrobního procesu s cílem zajistit jakost požadovanou pro zamýšlené použití léčivých přípravků;
- 2) „řízení rizik pro jakost“ systematický proces, používaný jak prospektivně, tak retrospektivně, pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkoumání rizik pro jakost veterinárního léčivého přípravku během celého životního cyklu přípravku;
- 3) „místem výroby“ místo, které je zapojeno do kterékoli z činností, pro něž je vyžadováno povolení k výrobě v souladu s čl. 88 odst. 1 nařízení (EU) 2019/6;

- 4) „šarží“ vymezené množství materiálů nebo produktu, zpracované ve stejném procesu nebo v sérii procesů tak, že se předpokládá jeho homogenita. Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže veterinárního léčivého přípravku všechny jednotky lékové formy zhotovené ze stejné výchozí dávky materiálů a prošly jednou sérií výrobních operací nebo jednou sterilizační operací nebo, v případě kontinuálního výrobního procesu, všechny jednotky vyrobené za daný časový úsek. V případě kontinuální výroby odpovídá šarže vymezené části výroby, charakterizované její zamýšlenou homogenitou;
- 5) „nerozplněným přípravkem (bulkem)“ jakýkoliv přípravek, který prošel všemi stupni zpracování s výjimkou konečného zabalení;
- 6) „meziproduktem“ částečně zpracovaný materiál, který ještě musí projít dalšími výrobními stupni, než se stane nerozplněným léčivým přípravkem;
- 7) „konečným přípravkem“ veterinární léčivý přípravek, který prošel všemi stupni výroby, včetně balení do konečných obalů;
- 8) „balením“ všechny operace, včetně rozplňování (vyjma sterilního plnění) a značení, kterými z nerozplněného léčivého přípravku vznikne konečný přípravek;
- 9) „obalovým materiálem“ jakýkoliv materiál použitý k balení veterinárního léčivého přípravku, vyjma vnějších obalů používaných k přepravě nebo odeslání. Obalový materiál může odkazovat na vnitřní, nebo vnější obal;
- 10) „průběžnými výrobními kontrolami“ kontroly prováděné v průběhu výroby za účelem monitorování procesu a, pokud je to nezbytné, i jeho úprav, aby se zajistilo, že přípravek vyhoví požadovaným specifikacím. Součástí průběžných výrobních kontrol je i monitoring prostředí a kontroly zařízení;
- 11) „kvalifikací“ proces prokazování toho, že subjekty, prostory, zařízení, média, systémy nebo materiály jsou vhodné pro zamýšlený úkol a mohou poskytnout očekávané výsledky;
- 12) „validací“ proces prokazování toho, že daná metoda nebo proces jsou vhodné pro zamýšlené použití;
- 13) „referenčním vzorkem“ vzorek šarže materiálů použitých při výrobě veterinárního léčivého přípravku nebo konečného přípravku, který se uchovává pro účely analýzy, pokud tato potřeba nastane během doby použitelnosti dotčené šarže;
- 14) „retenčním vzorkem“ vzorek kompletní zabalené jednotky ze šarže konečného přípravku, který se uchovává pro účely identifikace;
- 15) „opětovným zpracováním“ nové zpracování části nebo celé šarže přípravku nevyhovující jakosti z vymezeného stupně výroby, kdy může být dosaženo vyhovující jakosti jednou nebo vícero dodatečnými operacemi;
- 16) „prostorem“ se rozumí místo. Určitý soubor místností v budově spojených s výrobou jednoho nebo několika přípravků se společnou vzduchotechnickou jednotkou se považuje za jeden prostor;
- 17) „čistým prostorem“ prostor, který je konstruován, udržován a kontrolován způsobem, který brání částicové a mikrobiologické kontaminaci;
- 18) „uzavřeným prostorem“ prostor, který je konstruován (včetně vzduchotechniky a filtrace), udržován a kontrolován způsobem, který brání kontaminaci vnějšího prostředí biologickými nebo jinými agens;
- 19) „odděleným prostorem“ prostor v rámci místa výroby, který má oddělené skladování, oddělené výrobní prostory se samostatným systémem HVAC (vytápění, větrání a klimatizace), speciální zařízení vyhrazené pouze pro výrobu jednoho typu přípravku se specifickým rizikovým profilem a v němž se uplatňuje omezení pohybu pracovníků a zařízení;

- 20) „propustí“ uzávěra se vzájemně propojenými zabezpečovacími dveřmi konstruovaná k udržování regulovaného tlaku vzduchu mezi dvěma sousedními místnostmi (zpravidla s odlišnými standardy čistoty vzduchu). Účelem propusti je zabránit průniku částicové a mikrobiologické kontaminace z méně kontrolovaného prostoru. Prokládací box má stejný význam jako „propust“, ale má obvykle menší velikost;
- 21) „uzavřeným systémem“ systém, který je koncipovaný a provozovaný tak, aby přípravek nebo materiál nebyl vystaven působení okolního prostředí. Do uzavřeného systému lze vložit materiály, ale toto přidání musí být provedeno tak, aby přípravek nebyl vystaven působení okolního prostředí (např. pomocí sterilních spojovacích prostředků nebo fúzních systémů). Může být nutné uzavřený systém otevřít (např. pro instalaci filtru nebo vytvoření spojení), ale prostřednictvím sanitčního nebo sterilizačního kroku je před použitím v procesu vrácen do uzavřeného stavu;
- 22) „křížovou kontaminací“ se rozumí kontaminace materiálu nebo přípravku jiným materiálem nebo přípravkem;
- 23) „izolátorem“ se rozumí oddělený prostor, který může být uvnitř reprodukovatelně biologicky dekontaminován, s vnitřní pracovní zónou splňující podmínky čistoty třídy A, zajišťující nenarušenou nepřetržitou izolaci vnitřního prostoru od vnějšího prostředí (např. vzduchu okolní čisté místnosti a pracovníků). Existují dva hlavní typy izolátorů:
- a) uzavřené izolátorové systémy, které vylučují vnější kontaminaci vnitřního prostoru izolátoru tím, že materiál je přepravován aseptickým spojením do pomocného zařízení, a nikoli použitím otvorů do okolního prostředí. Uzavřené systémy zůstávají po celou dobu prováděných operací utěsněny;
 - b) otevřené izolátorové systémy, které jsou navrženy tak, aby umožňovaly průběžný nebo poloprůběžný vstup nebo výstup materiálů během operací jedním nebo více otvory. Otvory jsou projektovány (např. za použití nepřetržitého přetlaku) tak, aby se vyloučil vstup vnějších kontaminantů do izolátoru;
- 24) „kampaňovou výrobou“ výroba série šarží téhož přípravku v sekvenci za danou dobu, po níž následuje přísné dodržení předem stanovených kontrolních opatření před výrobou jiného přípravku. Použití stejného zařízení pro různé přípravky je při kampaňové výrobě možné za předpokladu, že se uplatní náležitá kontrolní opatření;
- 25) „aseptickým zpracováním / aseptickou výrobou“ zpracovatelské nebo výrobní činnosti prováděné za podmínek, které zabraňují kontaminaci;
- 26) „karanténou“ izolace – fyzická nebo jiným účinným způsobem – materiálů, meziproduktů a nerozplněných nebo konečných přípravků v době rozhodování o jejich propuštění, nebo zamítnutí;
- 27) „bilancí“ srovnání množství přípravku nebo materiálů teoreticky a skutečně vyrobených nebo použitých, s přihlédnutím k obvyklé odchylce;
- 28) „bracketingem“ přístup, při němž jsou zkoušeny nebo validovány pouze extrémy určitých předem stanovených faktorů. Návrh předpokládá, že validace všech meziúrovní je pokryta zkouškami nebo validací extrémů;
- 29) „matrixingem“ přístup, při němž se ve stanoveném časovém bodě zkouší pro všechny kombinace faktorů jedna podmnožina celkového počtu možných vzorků a v následujícím časovém bodě se zkouší pro všechny kombinace faktorů další podmnožina vzorků. Výsledky každé podmnožiny vzorků se považují za reprezentativní pro všechny vzorky v daném časovém bodě;
- 30) výrazem „podepsán“ záznam osoby, která provedla určitý krok či revizi. Tento záznam může mít podobu iniciál, úplného vlastnoručního podpisu, osobní pečete nebo zaručeného elektronického podpisu definovaného v čl. 3 bodě 11 nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 910/2014⁽³⁾.

⁽³⁾ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 910/2014 ze dne 23. července 2014 o elektronické identifikaci a službách vytvářejících důvěru pro elektronické transakce na vnitřním trhu a o zrušení směrnice 1999/93/ES (Úř. věst. L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Článek 3

Úloha držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o správnou výrobní praxi

1. Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby specifikace a pokyny, které obdrží výrobce, byly v souladu s registrací. O změnách specifikací nebo pokynů, které jsou nezbytné pro dosažení souladu se změnou registrace, musí být výrobce neprodleně uvědomen.
2. Držitel rozhodnutí o registraci musí výrobci urychleně sdělit veškeré informace, které jsou relevantní pro výrobní proces, i veškeré relevantní informace, které mohou mít dopad na jakost, bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku. Výrobce musí držiteli rozhodnutí o registraci sdělit veškeré informace, které byly shromážděny v souvislosti s výrobními činnostmi a které jsou relevantní pro jakost, bezpečnost nebo účinnost veterinárního léčivého přípravku.
3. Pokud je držitel rozhodnutí o registraci jiný subjekt než výrobce, musí držitel rozhodnutí o registraci vyhodnotit výsledky přezkoumání jakosti přípravku uvedeného v článku 6 a posoudit, zda by mělo být provedeno náležité opatření.
4. Povinnosti držitele rozhodnutí o registraci a výrobce a jejich povinnosti vůči sobě navzájem musí být vymezeny písemně.

KAPITOLA II

FARMACEUTICKÝ SYSTÉM JAKOSTI

Článek 4

Zavedení farmaceutického systému jakosti

1. Výrobci musí mít zaveden komplexní farmaceutický systém jakosti určený k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků.
2. Nezbytnou součástí farmaceutického systému jakosti musí být soulad se správnou výrobní praxí a s registrací.

Článek 5

Požadavky na farmaceutický systém jakosti

1. Koncepce farmaceutického systému jakosti musí být založena na těchto zásadách řízení rizik:
 - a) hodnocení rizik pro jakost je založeno na odborných znalostech, zkušenostech s procesem a v konečném důsledku spojeno s ochranou uživatele a bezpečností léčených zvířat;
 - b) pracnost, formálnost a dokumentace procesu řízení rizik pro jakost jsou úměrné úrovni rizika.
2. Přestože některé aspekty systému mohou platit pro celý podnik, farmaceutický systém jakosti musí být vyvinut a zaveden na úrovni konkrétních lokalit.
3. Při vývoji nového farmaceutického systému jakosti či při úpravě stávajícího systému se musí přihlídnout k velikosti podniku a složitosti příslušných činností. Za zajištění efektivnosti farmaceutického systému jakosti nese konečnou odpovědnost vrcholné vedení, které musí za tímto účelem zajistit přidělení odpovídajících zdrojů.
4. Farmaceutický systém jakosti musí být řádně zdokumentován a jeho efektivnost musí být sledována.

5. Farmaceutický systém jakosti musí zajišťovat, aby:
- a) byl k dispozici dostatečný počet pracovníků s potřebnou kvalifikací a odpovídajícím proškolením a aby byla jasně rozdělena odpovědnost, včetně manažerské odpovědnosti;
 - b) prostory a zařízení byly vhodné pro zamýšlené použití a byly náležitě udržovány;
 - c) byl k dispozici odpovídající systém dokumentace, který zajišťuje, aby pro materiály používané při výrobě veterinárního léčivého přípravku, meziprojektu, nerozplněného přípravku a konečného přípravku byly stanoveny příslušné specifikace, aby byly jasně vymezeny postupy pro výrobu a kontrolu jakosti a aby byly vedeny náležité záznamy;
 - d) byla zavedena opatření pro výběr a monitorování dodavatelů;
 - e) výrobní proces byl systematicky přezkoumáván, aby bylo zaručeno, že je schopen konzistentně dodávat přípravek požadované jakosti v souladu s příslušnými specifikacemi a registrací;
 - f) byly prováděny náležité kontroly meziprojektů a jakékoli jiné průběžné výrobní kontroly a validace;
 - g) veterinární léčivé přípravky nebyly prodávány a distribuovány, dokud kvalifikovaná osoba neosvědčí, že každá výrobní šarže byla vyrobena a zkontrolována v souladu s požadavky registrace a v souladu se správnou výrobní praxí;
 - h) výsledky monitorování přípravků a procesů byly brány v úvahu při propouštění šarží a šetření odchylek;
 - i) byly co nejdříve zjištěny závady v jakosti, odchylky a jiné problémy nebo neobvyklé události, které mohou mít dopad na jakost veterinárního léčivého přípravku, aby byly prošetřeny příčiny a byla realizována náležitá nápravná a/nebo preventivní opatření. Účinnost takových opatření musí být monitorována a hodnocena;
 - j) byla uplatňována opatření pro prospektivní hodnocení plánovaných změn a jejich schválení před jejich zavedením, s přihlédnutím k platným regulačním požadavkům, i pro následné hodnocení zavedených změn (systém řízení změn);
 - k) byly zavedeny procesy k zajištění náležitého řízení externě zajišťovaných činností;
 - l) znalosti o přípravku a jeho výrobě byly řádně řízeny v průběhu celého životního cyklu veterinárního léčivého přípravku, a zejména v souvislosti s převodem činností a zaváděním změn výrobního procesu nebo kontrolních postupů;
 - m) existoval postup pro provádění vnitřních inspekcí a/nebo auditů jakosti, které pravidelně hodnotí účinnost farmaceutického systému jakosti.

Článek 6

Přezkoumání jakosti přípravku

1. Přezkoumání jakosti přípravku se musí provádět a dokumentovat každoročně pro každý veterinární léčivý přípravek, přičemž se berou v úvahu předchozí přezkoumání, a musí zahrnovat alespoň:
- a) přezkoumání materiálů používaných ve výrobním procesu, zejména materiálů z nových zdrojů;
 - b) přezkoumání dohledatelnosti léčivých látek v dodavatelském řetězci;
 - c) přezkoumání výsledků kritických průběžných výrobních kontrol a zkoušek konečných přípravků;
 - d) přezkoumání všech šarží, které nevyhovely stanovené specifikaci (stanoveným specifikacím), a jejich prošetření;
 - e) přezkoumání významných odchylek nebo neshod, jejich prošetření a účinnosti přijatých následných nápravných a preventivních opatření;
 - f) přezkoumání změn provedených ve výrobním procesu nebo v analytických metodách;
 - g) přezkoumání předložených, povolených nebo zamítnutých změn registrace ovlivňujících jakost a přezkoumání povinností po uvedení na trh ovlivňujících jakost, včetně povinností týkajících se veterinárních léčivých přípravků určených výhradně na vývoz;

- h) přezkoumání výsledků programu sledování stability a veškerých nežádoucích trendů;
 - i) přezkoumání s jakostí souvisejících případů vrácení, reklamací a stahování a šetření provedených v danou dobu;
 - j) přezkoumání přiměřenosti jakýchkoli dalších nápravných opatření vztahujících se k přípravku, procesu nebo zařízení;
 - k) přezkoumání stavu kvalifikací příslušného zařízení a médií, například HVAC, vody nebo stlačených plynů;
 - l) přezkoumání veškerých smluvních ujednání o externě zajišťovaných činnostech s cílem zajistit jejich aktuálnost.
2. Pro provádění a hodnocení přezkoumání jakosti přípravku musí být stanoveny postupy, jejichž účinnost musí být ověřena v rámci vnitřních inspekcí uvedených v článku 7. Přezkoumání jakosti přípravku lze seskupovat podle typu přípravku (např. pro pevné lékové formy, tekuté lékové formy, sterilní přípravky), pokud je to odborně zdůvodněno.
3. Výsledky přezkoumání jakosti přípravku musí být vyhodnoceny a musí se posoudit, zda je třeba provést nápravná a/ nebo preventivní opatření nebo revalidaci. V příslušném případě musí být zváženy možnosti pro zlepšení v oblasti jakosti.

Článek 7

Vnitřní inspekce

1. Musí být prováděny vnitřní inspekce s cílem sledovat provádění opatření týkajících se pracovníků, prostor, zařízení, dokumentace, výroby, kontroly jakosti, propouštění šarží a opatření pro vyřizování s jakostí souvisejících případů reklamací a stahování s cílem ověřit jejich vhodnost k zajištění toho, aby veterinární léčivé přípravky splňovaly požadované normy jakosti a byly v souladu s registrací a správnou výrobní praxí.
2. Vnitřní inspekce musí být prováděny v předem stanovených intervalech osobami, které nejsou zapojeny do auditovaných činností.
3. O vnitřních inspekcích musí být pořízeny záznamy. Tyto zprávy musí obsahovat zjištění učiněná během inspekce a v příslušném případě návrhy nápravných opatření. O následně uskutečněných opatřeních musí být rovněž pořízeny záznamy.

Článek 8

Přezkoumání vedením

Musí se provádět pravidelné přezkoumání fungování farmaceutického systému jakosti za účasti členů vrcholného vedení s cílem určit příležitosti ke zlepšení veterinárních léčivých přípravků, výrobního procesu a samotného systému.

KAPITOLA III

PRACOVNÍCI

Článek 9

Obecné požadavky na pracovníky

1. V každém místě výroby musí být k dispozici dostatečný počet pracovníků s potřebnými kvalifikacemi a praktickými zkušenostmi s ohledem na zamýšlené operace. Individuální odpovědnosti pracovníků musí být jasně stanoveny.
2. Vrcholné vedení musí jmenovat klíčové pracovníky, včetně kvalifikovaných osob uvedených v článku 97 nařízení (EU) 2019/6, vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti a v příslušném případě vedoucího pracovníka odpovědného za jištění jakosti nebo vedoucího jednotky jakosti. Tyto osoby musí mít k plnění svých povinností k dispozici dostatečné zdroje.

3. Povinnosti klíčových pracovníků musí být jasně vymezeny v popisech práce. Hierarchické vztahy musí být vymezeny v organizačním schématu. Nesmí existovat žádné nepokryté oblasti nebo nevysvětlené překrývání kompetencí. Vedoucí pracovník odpovědný za výrobu nese odpovědnost za činnosti uvedené v kapitole VI a rovněž za školení pracovníků a za kvalifikaci a údržbu zařízení a prostor používaných k výrobě. Vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti odpovídá za operace kontroly jakosti stanovené v kapitole VII a za školení pracovníků.

4. Vedoucí pracovníci odpovědní za výrobu a za kontrolu jakosti musí být na sobě navzájem nezávislí. Ve velkých organizacích může být nezbytné některé z jejich úkolů přenést na další pracovníky. Toto přenesení úkolů však neznamená přenesení odpovědnosti. Kromě toho může být v závislosti na velikosti a organizační struktuře podniku jmenován samostatný vedoucí pracovník odpovědný za jištění jakosti nebo vedoucí jednotky jakosti. V takovém případě mohou vedoucí pracovníci odpovědní za výrobu a za kontrolu jakosti sdílet své odpovědnosti s vedoucím pracovníkem odpovědným za jištění jakosti nebo s vedoucím jednotky jakosti.

5. Odborní poradci musí mít náležité vzdělání, školení a zkušenosti, aby byli schopni poradit ve věci, pro kterou byly jejich služby vyžádány. O kvalifikacích a typu služeb poskytovaných odbornými poradci musí být vedeny záznamy.

Článek 10

Školení

1. Všem pracovníkům musí být poskytnuto úvodní a následně průběžné školení týkající se přidělených úkolů. Pracovníkům, kteří při pracovních povinnostech vstupují do výrobních a skladovacích prostor nebo do kontrolních laboratoří, a dalším pracovníkům, jejichž činnost by mohla mít vliv na jakost přípravku, musí být poskytnuto školení o farmaceutickém systému jakosti a správné výrobní praxi. Pracovníkům pracujícím v prostorech, kde hrozí kontaminace, například v čistých prostorech nebo v prostorech, kde se manipuluje s vysoce účinnými, toxickými, infekčními nebo senzibilizujícími materiály, musí být poskytnuto zvláštní školení. Školení musí zahrnovat rovněž hygienické programy uvedené v článku 11.

2. Praktická účinnost školení se musí pravidelně vyhodnocovat. O školeních musí být vedeny záznamy.

Článek 11

Hygiena

1. Musí být zavedeny podrobné hygienické programy přizpůsobené různým potřebám daného místa výroby. Tyto programy musí zahrnovat postupy týkající se zdravotního stavu, hygienických návyků a oblékání pracovníků. Zvláštní pozornost se musí věnovat hygienickým opatřením nezbytným pro výrobu sterilních a biologických přípravků. Všechny osoby, které vstupují do výrobních a kontrolních prostor, musí přísně dodržovat hygienické postupy.

2. Pracovníci musí mít možnost lékařské prohlídky při nástupu a následného sledování zdravotního stavu úměrného rizikům vyplývajícím ze specifických vlastností vyráběného přípravku a vykonávané práce. Pracovníci musí být vyzýváni k tomu, aby výrobci oznámili svůj zdravotní stav, který by mohl ovlivnit jakost přípravků.

3. Do výroby veterinárních léčivých přípravků nesmí být pokud možno zapojena žádná osoba postižená infekční chorobou nebo mající otevřené léze na nepokryté části těla.

4. Každá osoba vstupující do výrobních prostor musí mít na sobě ochranný oděv odpovídající povaze prováděných činností, který se podle potřeby musí měnit. Oděv a jeho kvalita musí být vhodná pro daný proces a třídu pracovního prostoru. Musí být nošen tak, aby chránil operátora a daný přípravek před rizikem kontaminace.

5. Musí být zabráněno přímému kontaktu rukou operátora s exponovaným přípravkem a s jakoukoli částí zařízení, která přichází do styku s přípravkem.

6. Ve výrobních a skladových prostorech je zakázáno jíst, pít, žvýkat nebo kouřit a nesmí zde být uloženy potraviny, nápoje, kuřácké potřeby nebo léky k osobní potřebě. Zakázáno je rovněž jakékoliv nehygienické chování ve výrobních prostorech nebo v kterýchkoliv dalších prostorech, kde by to mohlo nepříznivě ovlivnit jakost přípravku.

7. Návštěvníci nebo nevyškolení pracovníci nesmí být zpravidla do prostor pro výrobu a kontrolu jakosti vpouštěni. Je-li jejich vstup nutný, musí být návštěvníci nebo nevyškolení pracovníci předem poučeni, zejména o osobní hygieně a o předepsaném ochranném oděvu, a musí být pod pečlivým dohledem.

KAPITOLA IV

PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

Článek 12

Obecné požadavky na prostory

1. Prostory používané k výrobě nebo dovozu veterinárních léčivých přípravků musí být vhodné pro zamýšlené operace. Prostory musí být konkrétně navrženy nebo upraveny, vybaveny, provozovány, čistěny a udržovány tak, aby se minimalizovala možnost vnější kontaminace, křížové kontaminace, riziko chyb a jakékoli nepříznivé působení na jakost přípravků.
2. Prostory musí být navrženy a vybaveny tak, aby zajišťovaly nejvyšší možnou ochranu před vnikáním hmyzu nebo jiných živočichů. Musí být zavedena opatření k zabránění vstupu nepovolaných osob.
3. Prostory pro výrobu, skladování a kontrolu jakosti nesmí používat jako průchozí komunikaci pracovníci, kteří v těchto prostorech nepracují.

Článek 13

Výrobní prostory

1. Vhodným designem prostor a používanými postupy musí být zabráněno křížové kontaminaci. Opatření k zabránění křížové kontaminace musí být přiměřená rizikům. K posouzení a kontrole rizik musí být použity zásady řízení rizik pro jakost.
2. V závislosti na úrovni rizika a na základě výsledku posouzení řízení rizik pro jakost může být nutné vyhradit prostory a zařízení pro výrobní nebo balicí operace pro určitý přípravek nebo třídu přípravků. Vyhrazené prostory jsou požadovány v případě, že dané riziko není možné přiměřeně kontrolovat provozními nebo technickými opatřeními.
3. Prostory musí být navrženy tak, aby výroba probíhala v prostorech vzájemně propojených a logicky seřazených podle sledu operací a podle požadavků na třídy čistoty.
4. Pracovní prostory a prostory pro uložení rozpracovaných materiálů musí být náležitě uspořádány, aby se minimalizovalo riziko záměn jednotlivých přípravků nebo jejich složek, aby se zabránilo křížové kontaminaci a aby se minimalizovalo riziko, že dojde k opomenutí výrobního nebo kontrolního kroku nebo k jeho chybnému provedení.
5. Tam, kde jsou materiály používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků, meziprodukty nebo nerozplněné přípravky vystaveny vnějšímu prostředí, musí být vnitřní povrchy prostoru (stěny, podlahy a stropy) hladké, nepopraskané a bez otevřených spár, nesmí se z nich uvolňovat částice a musí umožňovat účinné čištění a kde je třeba, i dezinfekci.

6. Potrubí, osvětlení, vzduchotechnické výstky a ostatní technická zařízení musí být navrženy a provedeny tak, aby nevznikaly obtížně čistitelné výklenky. Pokud je to možné, musí být tato technická zařízení přístupná pro údržbu mimo výrobní prostory.
7. Výlevky musí být dostatečně dimenzované a musí mít vpustě opatřené sifony. Musí být pokud možno vyloučeny otevřené odpadové kanálky; jsou-li však nezbytné, musí být mělké, aby byly snadno čistitelné a dezinfikovatelné.
8. Výrobní prostory musí být účinně větrány a musí být vybaveny vzduchotechnikou (včetně regulace teploty a kde je třeba, i regulace vlhkosti vzduchu a filtrace) odpovídající povaze zpracovávaných přípravků, prováděným operacím a vnějšímu prostředí.
9. V případech, kdy vzniká prach, například během vzorkování, vážení, míchání a během zpracovatelských operací nebo při balení suchých přípravků, musí být přijata zvláštní opatření, aby se zabránilo křížové kontaminaci a usnadnilo čištění.

Článek 14

Prostory kontroly jakosti

1. Prostory kontroly jakosti musí být zpravidla odděleny od výrobních prostor. Laboratoře pro kontrolu biologických a mikrobiologických materiálů a radioizotopů musí být také vzájemně odděleny. Ve výrobních prostorech však mohou být prováděny průběžné výrobní kontroly za předpokladu, že nepředstavují pro přípravky žádné riziko.
2. Prostory kontroly jakosti musí být navrženy tak, aby odpovídaly operacím, jež se v nich mají provádět. Musí být k dispozici dostatek místa, aby během zkoušek nemohlo dojít k záměnám a křížové kontaminaci. Musí být zajištěny dostatečné prostory ke skladování vzorků a záznamů. V případě potřeby musí být rovněž k dispozici oddělené místnosti k ochraně citlivých přístrojů před otřesy, elektrickými rušivými vlivy, vlhkostí nebo jakýmkoliv jiným stavem, který by mohl mít nepříznivý vliv na jejich fungování.
3. V prostorech kontroly jakosti, kde se manipuluje s nebezpečnými látkami, jako jsou biologické vzorky, musí být přijata zvláštní opatření.

Článek 15

Skladové prostory

1. Skladové prostory musí mít dostatečnou kapacitu, aby v nich mohly být přehledně uloženy různé kategorie materiálů a přípravků, včetně přípravků v karanténě a propuštěných, zamítnutých, vrácených nebo stažených přípravků.
2. Rampy, na nichž se materiály a přípravky přejímají a připravují k odvozu, je musí chránit před vlivem povětrnostních podmínek. Prostory pro příjem musí být navrženy a vybaveny tak, aby bylo možné v případě potřeby obaly došlých materiálů před jejich uložením očistit.
3. Materiály nebo přípravky, které představují specifické riziko, se musí skladovat v bezpečných a chráněných prostorech.
4. Je-li karanténní status zajištěn skladováním v oddělených prostorech, musí být tyto prostory jasně označeny a přístup do nich mohou mít pouze oprávnění pracovníci. Jakýkoliv systém nahrazující fyzickou karanténu musí zajistit rovnocenné zabezpečení.
5. Materiály nebo přípravky, které byly zamítnuty, staženy nebo vráceny, se musí skladovat v oddělených prostorech. Probíhá-li vzorkování ve skladových prostorech, musí být prováděno tak, aby se zabránilo kontaminaci nebo křížové kontaminaci.

Článek 16

Pomocné prostory

1. Místnosti pro odpočinek a občerstvení musí být odděleny od prostor pro výrobu, skladování a kontrolu jakosti. Na toalety nesmí být vstup přímo z prostor pro výrobu, skladování nebo kontrolu jakosti.

2. Dílny pro údržbáře musí být pokud možno odděleny od výrobních prostor. Jsou-li ve výrobních prostorech uloženy náhradní díly a nářadí, musí být uloženy v místnostech nebo skřínkách k tomu účelu určených.
3. Zvířata musí být držena v oddělených prostorech s vlastním vchodem a vlastní vzduchotechnikou.

Článek 17

Kontroly teploty a prostředí

1. Osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu musí být přiměřené a takové, aby přímo nebo nepřímo nepříznivě neovlivňovaly veterinární léčivé přípravky během jejich výroby a skladování nebo správnou funkci zařízení. Jsou-li vyžadovány zvláštní podmínky (např. teplota, vlhkost), musí být tyto podmínky specifikovány a monitorovány.
2. V místě výroby musí být uplatněna vhodná opatření pro monitorování klíčových parametrů prostředí.

Článek 18

Zařízení

1. Zařízení používané při výrobních nebo kontrolních operacích musí být vhodné pro zamýšlený účel a nesmí pro přípravek představovat žádné nebezpečí. Části výrobního zařízení, které přicházejí do kontaktu s přípravkem, nesmí mít nežádoucí reaktivní, aditivní, adsorbční nebo absorpční vlastnosti, které by mohly ovlivnit jakost přípravku.
2. Zařízení, které má zásadní význam pro jakost přípravků, musí podléhat náležité kvalifikaci.
3. Váhy a měřidla musí mít přiměřený rozsah a preciznost, aby byla zajištěna přesnost vážení.
4. Zařízení musí být provozováno a udržováno tak, aby se minimalizovalo riziko chyby a zabránilo se kontaminaci, křížové kontaminaci a obecně jakémukoli nepříznivému vlivu na jakost přípravku.
5. Zařízení musí být kalibrováno a podrobováno inspekcím nebo kontrolám ve stanovených intervalech, aby bylo zajištěno jeho náležité fungování. V případě systémů řízených počítačem musí kontroly zahrnovat hodnocení schopnosti systému zajistit integritu dat. O těchto kontrolách musí být vedeny náležité záznamy. Další požadavky týkající se používání systémů řízených počítačem jsou stanoveny v příloze IV.
6. Zařízení musí být náležitě vyčištěno, aby se zabránilo riziku kontaminace přípravků. Postupy čištění nebo dekontaminace musí být podrobně popsány písemně, aby bylo zajištěno, že se čisticí zařízení nestane zdrojem kontaminace. Zařízení smí být uloženo pouze v čistém a suchém stavu.
7. Umístění a instalace zařízení musí být takové, aby se minimalizovalo riziko chyb nebo kontaminace. Obecně platí, že zařízení, včetně laboratorního zařízení, nesmí být přemísťováno mezi vysoce rizikovými prostory. Je-li zařízení přemísťováno mezi vysoce rizikovými prostory, musí se uplatnit vhodná opatření, aby se zabránilo riziku křížové kontaminace. V příslušném případě se rovněž musí přehodnotit stav kvalifikace přemístěného zařízení.
8. Trvale instalovaná potrubí musí být zřetelně označena, aby bylo jasné, jaké médium je jimi vedeno, a v příslušném případě i směr jeho toku.
9. Rozvody vody pro farmaceutické použití a, je-li to nezbytné, vody další kvality musí být sanitovány podle písemných postupů, v nichž jsou stanoveny akční limity pro mikrobiální kontaminaci a opatření, která mají být přijata.
10. Vadná zařízení musí být z prostor pro výrobu a kontrolu jakosti odstraněna nebo, pokud to není možné, musí být alespoň zřetelně označena jako vadná.

Článek 19

Kvalifikace prostor a zařízení

1. Prostory a zařízení používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků, včetně médií a systémů, musí být odpovídajícím způsobem kvalifikovány, aby byly přiměřené zamýšleným operacím. Kvalifikace musí být prováděna v souladu s požadavky stanovenými v příloze V.
2. Rozhodnutí o rozsahu a šíři kvalifikace musí vycházet ze zdokumentovaného posouzení rizik.
3. Před zahájením výroby nového typu veterinárního léčivého přípravku v prostorech, které již byly kvalifikovány, musí výrobce posoudit, zda je s ohledem na specifická rizika a charakteristiky nového výrobního procesu nebo nového přípravku nutná rekvalifikace.
4. Prostory a zařízení musí být v odpovídajících intervalech opětovně hodnoceny, aby se potvrdilo, že jsou neustále vhodné pro zamýšlené operace.

KAPITOLA V

DOKUMENTACE

Článek 20

Systém dokumentace

1. Musí být zaveden a udržován systém dokumentace, který je přiměřený k dosažení cílů farmaceutického systému jakosti.
2. Systém dokumentace musí uceleně zahrnovat pokyny a specifikace a další dokumentaci s významem pro farmaceutický systém jakosti a musí zajistit, aby se uchovávaly záznamy o činnostech, které mohou přímo nebo nepřímo ovlivnit jakost veterinárních léčivých přípravků.
3. Obsah dokumentů musí být jednoznačný a musí být průběžně aktualizován.
4. Dokumentace může být vedena v různých formách a požadavky stanovené v této kapitole jsou použitelné bez ohledu na formu. Pokud se používají elektronické systémy, systémy fotografických médií, videonahrávací systémy nebo jiné systémy zpracování dat, musí být příslušné systémy nejprve validovány, aby se zajistilo, že tyto systémy jsou vhodné k náležitému ukládání dat během požadované doby uchovávání.

Článek 21

Specifikace a pokyny

1. Specifikace a pokyny musí být přehledně uspořádány a jasně formulovány.
2. Specifikace pro materiály používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků a konečného přípravku i pokyny pro výrobu musí být přiměřené k zajištění souladu s registrací a s požadovanou úrovní jakosti. Řádně zdokumentováno musí být zejména následující:
 - a) specifikace pro léčivé látky a jiné látky používané při výrobě veterinárního léčivého přípravku a pro vnitřní obalové materiály, mimo jiné:
 - popis použitých léčivých látek nebo jiných látek, včetně veškerých relevantních informací potřebných k tomu, aby se zabránilo riziku chyby (např. použití interních kódů), a identifikace schváleného dodavatele (schválených dodavatelů). Je-li to relevantní, uvede se odkaz na lékopisnou monografii,

- kvalitativní a kvantitativní požadavky a v příslušném případě kritéria přijatelnosti,
 - pokyny pro vzorkování a zkoušení, v příslušném případě,
 - podmínky skladování a v příslušném případě zvláštní opatření pro manipulaci,
 - maximální doba skladování;
- b) specifikace pro meziprodukty a nerozplněné přípravky, včetně kritérií pro propouštění a maximální doby skladování, musí být vytvořeny pro kritické kroky a v případě, že jsou tyto produkty a přípravky nakupovány nebo odesílány;
- c) specifikace pro konečné přípravky, zejména:
- název nebo identifikace přípravku a v příslušném případě referenční kód,
 - popis lékové formy a obalu,
 - pokyny pro vzorkování a zkoušení,
 - kvalitativní a kvantitativní požadavky s limity přijatelnosti,
 - podmínky skladování a v příslušném případě zvláštní opatření pro manipulaci,
 - doba použitelnosti;
- d) pokyny pro výrobu (včetně popisu hlavního zařízení, které bude použito) a průběžné výrobní kontroly, mimo jiné:
- název přípravku s referenčním kódem přípravku, který má vazbu na jeho specifikaci,
 - popis lékové formy, síly přípravku a velikosti šarže,
 - seznam všech materiálů, které budou použity, a příslušné množství každého z nich,
 - údaj o očekávaném konečném výtěžku s přijatelnými limity a v příslušném případě o relevantních dílčích výtěžcích,
 - údaj o pracovišti, kde by měl příslušný krok proběhnout, a o základním zařízení, které bude použito,
 - uvedení metod, které budou použity pro přípravu kritického zařízení, nebo odkaz na ně (např. čištění, montáž, kalibrace, sterilizace),
 - podrobné postupy, které je třeba dodržet (např. ověření, zda zařízení a pracovní stanice byly vyčištěny od předchozích přípravků, kontroly materiálů, předúprava, pořadí přidávání materiálů, kritické parametry procesu, jako je čas, teplota atd.),
 - pokyny pro průběžné výrobní kontroly, včetně jejich limitů,
 - je-li to vyžadováno, požadavky pro skladování nerozplněných přípravků, včetně obalu, způsobu značení a v příslušném případě i zvláštní podmínky skladování,
 - veškerá zvláštní opatření, která se musí dodržet;
- e) pokyny pro balení pro každý veterinární léčivý přípravek a každou jeho velikost, mimo jiné:
- název přípravku, včetně čísla šarže nerozplněného přípravku a konečného přípravku,
 - popis lékové formy a v příslušném případě síly,
 - velikost balení vyjádřená počtem kusů, hmotností nebo objemem přípravku v konečném obalu,
 - úplný seznam všech požadovaných obalových materiálů, včetně jejich množství, velikostí a druhů, s uvedením kódu nebo referenčního čísla vztahujícího se ke specifikaci každého obalového materiálu,

- příslušné pokyny s uvedením zařízení, které bude použito, a příslušná opatření, včetně potřeby pečlivého prověření prostoru a zařízení, aby před začátkem operací byla ověřena čistota linky,
- podrobnosti průběžných výrobních kontrol s pokyny pro odběr vzorků a limity přijatelnosti.

3. Dokumenty obsahující specifikace a pokyny, včetně jejich změn, musí být schváleny, podepsány a datovány oprávněnými osobami a musí být určeno datum jejich platnosti. Musí být přijaty kroky zajišťující, že bude použita pouze aktuální verze dokumentu.

Článek 22

Záznamy

1. Musí být vedeny náležitě záznamy, aby bylo možné dohledat celou historii šarže. Musí být zdokumentovány alespoň tyto údaje:

- a) záznamy o příjmu každé dodávky materiálů použitých při výrobě veterinárních léčivých přípravků, včetně nerozplněných přípravků, meziproductů a obalových materiálů. Záznamy o příjmu musí obsahovat:
 - název materiálu uvedený na dodacím listu a na obalu a případné vnitropodnikové označení nebo interní kód,
 - jméno dodavatele a výrobce,
 - číslo šarže nebo referenční číslo dodavatele,
 - celkové množství a počet přijímaných obalů,
 - datum příjmu,
 - číslo šarže přidělené po příjmu,
 - jakékoli další údaje;
- b) záznam o výrobě šarže, který musí obsahovat tyto informace:
 - název přípravku a číslo šarže,
 - data a časy zahájení výroby, významných stupňů zpracování a dokončení výroby,
 - číslo šarže nebo analytické kontrolní číslo a skutečně navážené množství každého použitého materiálu,
 - identifikaci (např. pomocí iniciál nebo jiného vhodného systému) operátorů provádějících jednotlivé významné kroky a v příslušném případě osoby, která tyto operace kontrolovala,
 - záznam o provedených průběžných výrobních kontrolách a iniciály operátora, který je provedl,
 - podrobnosti o provedených výrobních operacích a uvedení hlavního zařízení, které bylo použito,
 - výtěžky přípravku získané v relevantních stupních zpracování,
 - poznámky o případných problémech nebo neobvyklých událostech, které by mohly mít vliv na jakost přípravku, včetně relevantních podrobností, s podepsaným schválením jakékoliv odchylky od pokynů pro výrobu,
 - schválení záznamu o výrobě šarže osobou odpovědnou za výrobní operace.

Pokud je validovaný proces kontinuálně monitorován a řízen, může být záznam o šarži omezen na automaticky generované zprávy se souhrny shody a zprávami o odchylkách nebo výsledcích mimo specifikaci;

- c) záznam o balení šarže, který musí obsahovat tyto informace:
- název přípravku a číslo šarže,
 - data a časy balicích operací,
 - identifikaci (např. pomocí iniciál nebo jiného vhodného systému) operátorů provádějících jednotlivé významné kroky a v příslušném případě osoby, která tyto operace kontrolovala,
 - záznamy o kontrolách souladu s pokyny pro balení, včetně výsledků průběžných výrobních kontrol,
 - podrobnosti o provedených balicích operacích a uvedení hlavního zařízení a balicích linek, které byly použity,
 - pokud je to možné, vzorky potištěných obalových materiálů, které byly použity, včetně označení čísla šarže, data expirace a dalších dotiskovaných údajů,
 - poznámky o případných problémech nebo neobvyklých událostech, které by mohly mít vliv na jakost přípravku, včetně podrobností, s podepsaným schválením jakékoliv odchylky od pokynů pro balení,
 - množství a referenční číslo nebo identifikace všech potištěných obalových materiálů a nerozplněných přípravků vyexpedovaných, použitých, zlikvidovaných nebo vrácených do skladu a množství získaného přípravku pro provedení odpovídající bilance. Pokud jsou zavedeny elektronické kontroly, lze tyto informace vynechat,
 - schválení záznamu o balení šarže osobou odpovědnou za balicí operace.
2. Záznamy se musí provádět nebo vyplňovat vždy při provedení příslušné činnosti a takovým způsobem, aby se daly dohledat všechny činnosti, které jsou při výrobě veterinárních léčivých přípravků důležité.
3. Pro hlavní nebo kritické analytické zkoušky, výrobní zařízení a prostory, kde se přípravek zpracovává, musí být vedeny deníky. Do nich se musí chronologicky zaznamenávat v příslušném případě použití prostor, zařízení nebo metody, kalibrace, údržby, čištění nebo opravy, včetně dat a identifikace osob, které tyto činnosti prováděly.
4. Příslušné záznamy tvoří základ pro posouzení vhodnosti pro certifikaci a propuštění konkrétní šarže.

Článek 23

Další dokumentace

1. Politiky a postupy uplatňované na ochranu jakosti přípravku musí být řádně zdokumentovány, mimo jiné:
- a) školení;
 - b) validace výrobního procesu a příslušných analytických metod;
 - c) kvalifikace prostor a zařízení (včetně médií a systémů);
 - d) postupy nebo pokyny pro manipulaci s materiály a přípravky;
 - e) postupy propouštění a zamítání materiálů a přípravků;
 - f) čisticí postupy a jejich validace, které musí být v souladu s požadavky stanovenými v příloze V;
 - g) postupy týkající se kontroly jakosti;
 - h) údržba a kalibrace zařízení;

- i) monitoring prostředí;
 - j) prošetřování odchylek a neshod;
 - k) postupy pro vyřizování s jakostí souvisejících případů reklamací a stahování nebo vracení přípravků;
 - l) postupy pro nakládání se změnami výrobního procesu (systém řízení změn);
 - m) interní audity a audity dodavatelů a subdodavatelů;
 - n) transfer technologie, je-li to relevantní.
2. Pro hlavní výrobní a zkušební zařízení musí být k dispozici jasné provozní postupy.
3. Pro každé místo výroby podílející se na výrobě veterinárních léčivých přípravků musí být vypracován základní dokument o místě výroby obsahující obecný popis prostor, činností prováděných v daném místě výroby a zavedeného systému jakosti. Vzorová šablona je uvedena v příloze VI.

Článek 24

Doba uchovávání

1. Dokumentace šarže musí být uchovávána jeden rok po uplynutí data expirace šarže, ke které se vztahuje, nebo alespoň pět let po certifikaci šarže kvalifikovanou osobou, podle toho, které období je delší.
2. Kritická dokumentace, která dokládá informace v registrační dokumentaci, musí být uchovávána po dobu platnosti registrace, včetně relevantních primárních dat, jako jsou data vztahující se k validaci nebo stabilitě. Lze považovat za přijatelné určitou dokumentaci skartovat, například primární data, jež jsou podkladem validačních nebo stabilitních zpráv, pokud jsou tato data nahrazena úplným souborem nových dat. Zdůvodnění takového postupu musí být dokumentováno a musí brát v úvahu požadavky na uchovávání dokumentace šarže. V případě dat z validace procesů musí být průvodní primární data uchovávána alespoň tak dlouho jako záznamy všech šarží, které byly propuštěny na základě této validace.
3. Doba uchovávání dalších typů dokumentů musí záviset na činnosti, kterou daná dokumentace dokládá.

Článek 25

Integrita dat

1. Musí být zavedena vhodná opatření k zajištění integrity dat od okamžiku, kdy jsou data vytvořena, a po celou příslušnou dobu jejich uchovávání, včetně:
- a) zavedení opatření na ochranu dat před náhodnou ztrátou nebo poškozením, a sice vhodnými metodami, jako je duplicita nebo zálohování a přenos do jiného systému uchovávání;
 - b) zavedení opatření na ochranu dat před jejich neoprávněným pozměněním nebo nepovolenou manipulací s nimi. V případě systémů řízených počítačem musí být zavedeny vhodné kontroly omezující přístup na oprávněné osoby, jako je používání klíčů, přístupových karet, osobních kódů s hesly, biometrie nebo omezený přístup k výpočetní technice a oblasti ukládání dat. Typ bezpečnostních kontrol závisí na kritičnosti systému řízeného počítačem;
 - c) zavedení opatření k zajištění správnosti, úplnosti, dostupnosti a čitelnosti dokumentů po celou dobu jejich uchovávání. Ručně psané záznamy musí být psány zřetelně, čitelně a nesmazatelným způsobem.

Zavedená opatření musí být úměrná rizikům a kritičnosti dat.

2. Vydávání, revize, nahrazování a rušení všech dokumentů musí být kontrolováno vedením záznamů o všech revizích (historie revizí).
3. Provede-li se změna záznamu v dokumentu, musí být doplněna datem a podpisem. Změna se musí provést tak, aby původní údaj zůstal čitelný. V příslušném případě se musí zaznamenat důvod změny.

KAPITOLA VI

VÝROBA

Článek 26

Obecné požadavky na výrobu

1. Výrobní operace (včetně balících operací) a kontroly musí probíhat ve shodě s jednoznačně vymezenými postupy navrženými tak, aby byla zajištěna jakost přípravku a soulad s požadavky stanovenými v příslušném povolení k výrobě a registraci.
2. Výrobní kroky, které by mohly ovlivnit jakost nebo reprodukovatelnost výroby, včetně jejich závažných změn, musí být validovány. Výrobní procesy musí být v pravidelně revalidovány, aby se zajistilo, že stále zaručují dosahování požadovaných výsledků. Validace procesů musí splňovat požadavky stanovené v příloze V.
3. Výrobní postupy musí být řádně zdokumentovány a pravidelně přezkoumávány a musí být podle potřeby vylepšovány. Před provedením jakýchkoli změn se musí zvážit účinky změn výrobního procesu na jakost konečného přípravku a ve vztahu k potřebě zajistit konzistentní výrobu. Před získáním relevantního schválení od příslušných orgánů nesmí být provedena žádná změna specifikací a procesů popsanych v dokumentaci, jež je podkladem registrace, s výjimkou změn, které nevyžadují posouzení, v souladu s článkem 61 nařízení (EU) 2019/6.
4. Musí být k dispozici přiměřené a dostatečné zdroje pro průběžné výrobní kontroly.
5. Je třeba se pokud možno vyhnout jakékoli odchylce od pokynů nebo postupů. Dojde-li k odchylce, musí být tato odchylka písemně schválena odpovědnou osobou po posouzení jejího vlivu na jakost, bezpečnost a účinnost, v příslušném případě za účasti kvalifikované osoby. Odchytky musí být prošetřeny s cílem určit základní příčinu a v příslušném případě provést nápravná a preventivní opatření.
6. Výrobce musí držiteli rozhodnutí o registraci oznámit veškerá omezení výrobních operací, která mohou vést k abnormálnímu snížení dodávek veterinárního léčivého přípravku.

Článek 27

Manipulace s materiály a přípravky

1. Manipulace s materiály a přípravky, včetně aspektů souvisejících s jejich přejímkou, karanténou, vzorkováním, skladováním, značením a balením, musí probíhat podle písemných postupů nebo pokynů a kde je to potřebné, musí být pořízen zápis.
2. Všechny došlé materiály musí být zkontrolovány, aby se zajistilo, že zásilka odpovídá objednavce.
3. Obaly musí být v případě potřeby očištěny. Poškození obalů a jakýkoli jiný problém (např. důkaz o manipulaci s plombou nebo důkaz o porušení obalu), který by mohl nepříznivě ovlivnit jakost materiálu, se musí prošetřit, musí se o tom pořídít zápis a musí to být ohlášeno oddělení odpovědnému za kontrolu jakosti.
4. Podmínky přepravy nerozplněných přípravků, meziproduktů a vzorků musí být ověřeny, aby bylo zajištěno splnění všech stanovených podmínek.
5. Došlé materiály musí být ihned po jejich přijetí uvedeny do fyzické nebo administrativní karantény, která trvá do doby, než po ověření souladu s příslušnými specifikacemi odpovědná osoba povolí jejich propuštění. Pokud je jedna dodávka materiálu složena z různých šarží, posuzuje se každá šarže pro účely vzorkování, zkoušení a propuštění samostatně.

6. Všechny materiály musí být skladovány za vhodných podmínek, aby byla zajištěna jakost, a přehledně, aby se umožnilo oddělení šarží (fyzické nebo elektronické) a obrát zásob.

7. Obaly musí být náležitě označeny, včetně:

- a) stanoveného názvu přípravku a v příslušném případě odkazu na interní kód;
- b) čísla šarže přiděleného při příjmu;
- c) v příslušném případě stavu obsahu (např. v karanténě, ve zkoušení, propuštěn, zamítnut);
- d) v příslušném případě data expirace, po němž bude nutné nové přezkoušení.

Používají-li se systémy skladování plně řízené počítačem, nemusí být všechny údaje požadované v písmenech a) až d) uvedeny na štítku v čitelné podobě.

8. Po celou dobu výrobního procesu musí být všechny materiály, obaly s nerozplněnými přípravky, hlavní položky zařízení a v příslušném případě používané místnosti označeny nebo jinak identifikovány s uvedením zpracovávaného přípravku nebo materiálu, jeho síly (v příslušném případě) a čísla šarže. V příslušném případě se v tomto označení uvede rovněž stupeň výroby.

9. Při manipulaci se suchými materiály nebo přípravky musí být přijata zvláštní opatření, aby se zabránilo vzniku a šíření prachu, zejména u vysoce účinných nebo senzibilizujících materiálů.

Článek 28

Kvalifikace dodavatelů a soulad se specifikacemi

1. U dodavatelů materiálů používaných při výrobě veterinárního léčivého přípravku musí být ověřena jejich způsobilost a musí být schváleni. V případě kritických materiálů se vyžaduje kvalifikace dodavatelů. Úroveň dohledu musí být úměrná rizikům, která jednotlivé materiály představují.

2. Požadavky na jakost (specifikace) materiálů používaných při výrobě veterinárních léčivých přípravků musí být odsouhlaseny s dodavatelem a zdokumentovány.

3. Soulad s požadavky stanovenými v registraci se musí ověřit pomocí náležitého zkoušení. Požadovaná úroveň dohledu a dalšího zkoušení musí být úměrná rizikům. Strategie zkoušení musí být odůvodněná a musí být provedena alespoň kontrola totožnosti každé šarže prostřednictvím zkoušek provedených na vzorcích odebraných ze všech obalů. Odběr vzorků pouze z části obalů je přijatelný pouze tehdy, jsou-li zavedeny validované postupy založené na zásadách řízení rizik pro jakost, které zajišťují správné značení obalů, a jsou-li řešena potenciální rizika pro jakost, například prostřednictvím kvalifikace dodavatele.

Ve vhodných intervalech založených na riziku se musí provádět kompletní analýza léčivých látek a dalších kritických materiálů a výsledky se musí porovnávat s analytickým certifikátem výrobce nebo dodavatele, aby se ověřila spolehlivost tohoto certifikátu. Zkoušení může být zajištěno externě. Pokud byl při tomto zkoušení zjištěn rozpor, musí být provedeno šetření a přijata vhodná opatření. Přijatelnost analytických certifikátů výrobce nebo dodavatele materiálu musí být pozastavena, dokud tato opatření nejsou splněna.

4. Před zredukováním rozsahu vnitropodnikového zkoušení se vyžadují dostatečné zkušenosti s příslušným dodavatelem nebo výrobcem léčivých látek zahrnující posouzení předcházejících obdržených šarží a historii shody. Za relevantní faktor se rovněž považuje jakákoliv významná změna ve výrobních nebo zkušebních postupech léčivých látek.

5. U výrobců a distributorů léčivých látek se musí ve vhodných intervalech v závislosti na riziku provádět audity, aby se potvrdilo, že dodržují správnou výrobní praxi, správnou distribuční praxi a poskytnuté specifikace. Zvláštní pozornost se musí věnovat možnostem křížové kontaminace ostatními materiály v místě výroby. Nedostatky musí být jasně identifikovány a v příslušném případě musí být provedena nápravná a preventivní opatření.

Článek 29

Prevence křížové kontaminace

1. V prostorech a na zařízeních určených k výrobě veterinárních léčivých přípravků obvykle nesmí probíhat výroba produktů, které nejsou léčivými přípravky, s výjimkou případů, kdy jsou účinným způsobem uplatňována opatření k zabránění křížové kontaminace. Zejména v prostorech používaných pro výrobu nebo skladování veterinárních léčivých přípravků nesmí probíhat výroba nebo skladování chemických látek používaných v biocidech a přípravcích na ochranu rostlin, s výjimkou případů, kdy se stejná látka a její třída rovněž používají pro výrobu veterinárních léčivých přípravků.
2. Pokud jsou veterinární léčivé přípravky vyráběny v prostorech sdílených s produkty, které nejsou léčivými přípravky, musí být v těchto prostorech zavedena správná výrobní praxe pro léčivé přípravky.
3. Operace s různými přípravky se nesmí provádět současně nebo následně ve stejné místnosti, s výjimkou případů, kdy neexistuje riziko záměny nebo křížové kontaminace.
4. Před zahájením jakékoli výrobní operace musí být přijata opatření k zajištění toho, aby pracovní prostor a zařízení byly čisté a nevyskytovaly se v nich jakékoliv materiály, přípravky, zbytky přípravků nebo dokumenty, které nejsou potřebné pro stávající operaci. Musí se zabránit záměně materiálů.
5. V každém stupni výroby musí být přípravky a materiály chráněny před mikrobiální a jinou kontaminací. Riziko křížové kontaminace se posuzuje s ohledem na vlastnosti přípravku a výrobní proces. Musí být posouzeno riziko náhodné křížové kontaminace vycházející z nekontrolovaného uvolňování prachu, plynů, par, aerosolů, genetického materiálu nebo organismů z léčivých látek, ostatních materiálů ve výrobě, z reziduí na zařízení a z oblečení operátorů.
6. Musí se zavést opatření za účelem prevence křížové kontaminace určená na základě zásad řízení rizik pro jakost. Opatření, která lze za účelem prevence křížové kontaminace zvážit, zahrnují:
 - a) vyhrazení celého místa výroby nebo oddělených výrobních prostor kampaňovitě (oddělením v čase) následované čisticím postupem s validovanou účinností;
 - b) použití oddělených prostor;
 - c) použití uzavřených systémů pro zpracování a pro přenos materiálu nebo přípravku;
 - d) použití propustí a tlakových kaskád, aby se zabránilo šíření možných polétavých kontaminantů v daném prostoru;
 - e) použití fyzických bariérových systémů, včetně izolátorů, jako ochranných opatření;
 - f) vyhrazení konkrétního zařízení nebo jeho určitých částí (např. filtrů) pro daný typ přípravku se specifickým rizikovým profilem;
 - g) použití jednorázových technologií;
 - h) provádění validovaných postupů čištění nebo dekontaminace přizpůsobených specifickým vlastnostem přípravku a výrobního procesu. Nezbytné postupy čištění nebo dekontaminace, včetně jejich četnosti, se stanoví na základě posouzení rizik;
 - i) další vhodná organizační opatření, jako je ponechávání určených ochranných oděvů uvnitř prostor, kde jsou zpracovávány přípravky s vysokým rizikem kontaminace, provádění vhodných opatření pro nakládání s odpady, kontaminovanou oplachovou vodou a znečištěným oblečením nebo omezení pohybu pracovníků.
7. Kontrolní strategie se musí zabývat všemi možnými riziky, včetně opatření na úrovni prostor, zařízení a pracovníků, kontrol materiálů používaných při výrobě, provádění účinných sterilizačních a sanitačních postupů a odpovídajících monitorovacích systémů. Všechna použitá opatření musí zajistit, aby přípravky vyrobené v místě výroby nebyly kontaminovány. Nelze výhradně spoléhat na žádný závěrečný proces nebo zkoušky konečného přípravku.

8. Účinnost prováděných opatření se musí pravidelně přezkoumávat podle stanovených postupů. Toto posouzení musí v případě potřeby vést k provedení nápravných a preventivních opatření.

Článek 30

Balící operace

1. Na každém balicím pracovišti nebo lince musí být viditelně umístěn název a číslo šarže zpracovávaného přípravku.
2. Obaly, do nichž se má přípravek plnit, musí být před rozplňováním čisté. Značení štítky musí následovat co nejrychleji po rozplnění a uzavření. Není-li to možné, musí se postupovat vhodným způsobem, aby nemohlo dojít k záměnám nebo k nalepení nesprávných štítků.
3. Musí být zkontrolována a zaznamenána správnost potiskovacích operací (například čísla kódů, data expirace). Natištěné a vyražené údaje na obalech musí být výrazné a odolné vůči vyblednutí nebo vymazání.
4. Musí se kontrolovat správná funkce elektronických čtecích zařízení pro kontrolu kódů, zařízení k odpočítávání štítků nebo podobných zařízení.
5. Musí být zavedena vhodná opatření, aby nemohlo dojít k záměně, například řezané štítky a jiné volné potištěné materiály musí být uchovávány a přenášeny v samostatných uzavřených obalech. Zvláštní pozornost musí být věnována používání nařezaných štítků a dotiskování údajů mimo linku. Aby nemohlo dojít k záměnám, dává se běžně přednost štítkům odvíjeným z role před nařezanými štítky.
6. V průběhu balicích operací se u přípravku musí provádět tyto kontroly:
 - a) celkový vzhled hotových balení;
 - b) úplnost hotových balení;
 - c) rozplňování správného přípravku do správných obalů;
 - d) správnost dotiskovaných údajů;
 - e) správná funkce linkových monitorů.

Vzorky odebrané z balicí linky se již nesmí vracet.

7. Dojde-li při provádění bilance k významnému nebo neobvyklému rozdílu mezi množstvím nerozplněného přípravku a obalových materiálů a počtem vyrobených jednotek, musí se příčina prověřit a objasnit před propuštěním přípravku.
8. Zastaralé nebo neplatné vnitřní obalové materiály nebo potištěné obalové materiály se musí zlikvidovat a o likvidaci se musí pořídit zápis. Vracejí-li se do skladu potištěné materiály neoznačené kódem šarže, musí být dodržen zdokumentovaný postup.

Článek 31

Zamítnuté, obnovené a vrácené materiály

1. Zamítnuté materiály musí být zřetelně označeny a musí být uloženy odděleně na vymezeném místě s omezeným přístupem. Musí být buď vráceny dodavateli, nebo v příslušném případě opětovně zpracovány či zlikvidovány. Výše uvedené postupy musí být schváleny a zaznamenány oprávněnými pracovníky.
2. Opětovné zpracování zamítnutých materiálů je přípustné pouze výjimečně a pouze za předpokladu, že nebude mít vliv na jakost konečného přípravku a že budou splněny specifikace stanovené v registraci. Obnova materiálů odpovídajících požadovaným specifikacím z jiné šarže je možná pouze po vyhodnocení rizik, včetně případného vlivu na dobu použitelnosti. Musí být vedeny záznamy.
3. Oddělení kontroly jakosti musí posoudit, zda u konečného přípravku, který byl opětovně zpracován, nebo do něhož byl použit opětovně zpracovaný materiál, není potřebné zařadit další zkoušky.

4. Vracené přípravky, které nebyly pod kontrolou výrobce, musí být zlikvidovány, s výjimkou případu, kdy oddělení kontroly jakosti potvrdí jejich jakost. Při uvedeném posouzení se musí vzít v úvahu povaha přípravku, jeho stav a historie, zvláštní podmínky skladování a čas, který uplynul od jeho expedice. Vzniknou-li o jakosti přípravku jakékoliv pochybnosti, nesmí být znovu propuštěn k expedici nebo k užívání. Výše uvedené postupy musí být zaznamenány.

Článek 32

Používání ionizujícího záření

Používání ionizujícího záření při výrobě veterinárních léčivých přípravků musí splňovat doplňkové požadavky stanovené v příloze VII.

KAPITOLA VII

KONTROLA JAKOSTI

Článek 33

Obecné požadavky na kontrolu jakosti

1. Musí být zřízeno a udržováno oddělení kontroly jakosti nezávislé na ostatních odděleních.
2. Oddělení kontroly jakosti musí mít k dispozici přiměřené zdroje, včetně pracovníků, prostor a zařízení, aby bylo zajištěno účinné provádění kontroly jakosti s ohledem na povahu a rozsah výrobních operací.
3. Oddělení kontroly jakosti zajišťuje, aby byly prováděny příslušné zkoušky a aby materiály nebyly uvolněny k použití a přípravky nebyly propuštěny k prodeji nebo dodávce dříve, než je jejich jakost posouzena jako vyhovující. Oddělení kontroly jakosti odpovídá přinejmenším za:
 - a) stanovování, validaci a zavádění postupů kontroly jakosti;
 - b) v příslušném případě dohled nad kontrolou referenčních a retenčních vzorků materiálů a přípravků;
 - c) zajišťování správného značení obalových jednotek materiálů a přípravků;
 - d) zajišťování sledování stability přípravků;
 - e) spolupráci při šetření reklamací jakosti přípravku.

Všechny činnosti uvedené v prvním pododstavci písm. a) až e) musí být prováděny podle písemných postupů a, pokud je to nezbytné, zaznamenávány.

4. Vedoucí pracovník odpovědný za kontrolu jakosti musí dohlížet na všechny postupy kontroly jakosti. Zejména odpovídá za tyto úkoly:
 - a) schvalování specifikací, pokynů pro odběr vzorků, zkušebních metod a jiných postupů souvisejících s kontrolou jakosti;
 - b) zajištění provedení potřebných zkoušek a vyhodnocení souvisejících záznamů;
 - c) zajišťování provádění příslušných validací;
 - d) schvalování nebo zamítání materiálů používaných při výrobě, meziproductů, nerozplněných přípravků a konečných přípravků;
 - e) zajišťování kvalifikace a údržby prostor a zařízení používaných pro kontrolu jakosti;
 - f) schvalování a monitorování případného externího zkoušení.

5. Pracovníci podílející se na kontrole jakosti musí mít přístup do výrobních prostor a ke všem dokumentům, které jsou potřebné pro posouzení kontroly jakosti, včetně:

- a) specifikací;
- b) postupů popisujících vzorkování a zkoušení;
- c) zkušebních protokolů a analytických certifikátů;
- d) postupů kalibrace a kvalifikace přístrojů a údržby zařízení a příslušných záznamů;
- e) v příslušném případě záznamů o validacích zkušebních metod;
- f) dat z monitoringu prostředí pro vzduch, vodu a jiná média, je-li to požadováno;
- g) postupů pro šetření výsledků mimo limit specifikace a mimo trend.

6. Příslušná data o kontrole jakosti, jako jsou výsledky zkoušek, výtěžky a data o prostředí, se musí posuzovat způsobem umožňujícím hodnocení trendu. V případě výsledků mimo limit specifikace nebo významných atypických trendů se musí posoudit jejich možný vliv na šarže na trhu. Pokud se na základě uvedeného posouzení dospěje k závěru, že jakost veterinárního léčivého přípravku uvedeného na trh může být ovlivněna nebo že lze očekávat nedostatek dodávek, musí být uvědomeny příslušné orgány.

7. Před propuštěním konečného veterinárního léčivého přípravku do prodeje nebo distribuce musí být provedena kontrola jakosti. Uvedená kontrola musí zahrnovat všechny relevantní faktory, včetně výrobních podmínek, výsledků zkoušek v průběhu výrobního procesu, přezkoumání výrobní (včetně obalové) dokumentace, souladu se specifikacemi konečného přípravku a prohlídky hotového konečného balení.

8. Činnosti v oblasti kontroly jakosti lze zajišťovat externě za předpokladu, že jsou dodrženy požadavky stanovené v článku 43. Pokud jsou zkoušky materiálů použitých při výrobě veterinárních léčivých přípravků zadávány externě, musí výrobce sám nebo prostřednictvím třetí strany provést audit s cílem zajistit soulad s příslušnými požadavky na správnou výrobní praxi a poskytnutými specifikacemi nebo metodami.

Článek 34

Vzorkování

1. Musí být vypracován plán vzorkování, který zohlední rizika pro jakost veterinárního léčivého přípravku a vezme v potaz různé materiály používané ve výrobním procesu i různé stupně výroby.

2. Vzorky musí být reprezentativní pro šarži materiálů nebo přípravků, z níž jsou odebírány. Odběr vzorků musí probíhat podle písemných postupů, které popisují alespoň:

- a) množství vzorku, které se má odebrat;
- b) zařízení a nádoby, které mají být použity;
- c) opatření, která se musí dodržet, aby se zabránilo kontaminaci;
- d) další opatření, která se musí dodržet, zejména v případě sterilních nebo škodlivých materiálů;
- e) podmínky uchovávání odebraných vzorků;
- f) návod k čištění použitého zařízení.

3. Pracovníci odpovědní za odběr vzorků musí absolvovat školení v těchto oblastech:

- a) techniky a zařízení pro odběr vzorků;
- b) rizika křížové kontaminace;
- c) opatření, která mají být přijata s ohledem na nestabilní nebo sterilní látky;
- d) nutnost zaznamenat jakékoli neočekávané nebo neobvyklé okolnosti;
- e) další aspekty týkající se provádění postupů vzorkování.

4. Vzorkovnice musí být označeny štítkem udávajícím obsah, číslo šarže, datum odběru vzorků a identifikaci obalových jednotek, ze kterých byly vzorky odebrány. Jsou-li vzorkovnice příliš malé, lze zvážit použití čárových kódů nebo jiných prostředků umožňujících přístup k těmto informacím.

Se vzorkovnicemi musí být nakládáno a musí být skladovány tak, aby se minimalizovalo riziko záměny nebo znehodnocení jejich obsahu. Podmínky uchovávání musí být v souladu s registrací.

5. Vzorky musí být uchovávány k dispozici příslušným orgánům po tato období:

a) referenční vzorky a/nebo retenční vzorky každé šarže konečného přípravku musí být uchovávány alespoň po dobu jednoho roku po uplynutí data expirace. Referenční vzorek musí být uložen ve svém konečném vnitřním obalu.

Nicméně v případě přípravků v baleních o velkém objemu, kde není proveditelné uchovávat vzorky z každé šarže v jejich konečném obalu, musí výrobce zajistit, aby byl uchován dostatečný počet reprezentativních vzorků každé šarže a aby nádoba použitá ke skladování byla ze stejného materiálu jako vnitřní obal, v němž je přípravek uváděn na trh;

b) referenční vzorky materiálů použitých při výrobě veterinárních léčivých přípravků kromě rozpouštědel, plynů nebo vody musí být uchovávány alespoň po dobu dvou let od propuštění přípravku. Tuto lhůtu lze zkrátit, pokud je stabilita materiálu, jak je uvedeno v příslušné specifikaci, kratší;

c) vzorky obalových materiálů musí být uchovávány po dobu použitelnosti dotčeného konečného přípravku. Za tímto účelem je rovněž přijatelné uchovávat jako součásti referenčních a/nebo retenčních vzorků potištěné materiály.

U konečných přípravků lze referenční a retenční vzorky považovat za vzájemně zaměnitelné.

6. Referenční vzorky musí být dostatečně velké tomu, aby bylo možné provést minimálně dvě kompletní analytické kontroly šarže v souladu s registrací.

7. Pokud držitel rozhodnutí o registraci není subjektem odpovědným za propouštění šarží nebo pokud za výrobu nebo propouštění šarží odpovídá několik míst, musí být odpovědnost za odběr a uchovávání referenčních a retenčních vzorků stanovena písemně.

8. Musí být zajištěna schopnost provádět příslušné zkoušky po celou dobu použitelnosti veterinárního léčivého přípravku.

Článek 35

Zkoušení

1. Musí být provedeny zkoušky, aby se zajistilo, že každá šarže konečného přípravku splňuje příslušné specifikace a je v souladu s registrací. Zkoušky musí být prováděny ve vhodných stupních výroby, aby se prověřily podmínky, které jsou důležité pro jakost přípravku. Zkušební metody musí být validovány.

2. O provedených zkouškách musí být vedeny tyto záznamy:

a) název materiálu nebo přípravku a v příslušném případě léčivá forma;

b) číslo šarže a v příslušném případě výrobce nebo dodavatele;

c) odkazy na příslušné specifikace a postupy zkoušení;

d) výsledky zkoušek, včetně pozorování a výpočtů, a odkazy na veškeré analytické certifikáty;

e) data zkoušení;

f) identifikace osob, které zkoušky provedly;

g) identifikace osob, které zkoušky a případně výpočty ověřily;

- h) jednoznačný výrok o schválení nebo zamítnutí (nebo jiné rozhodnutí o stavu) s uvedením data a s podpisem odpovědné osoby;
- i) odkaz na použité zařízení.

3. Referenční standardy musí být vhodné pro zamýšlený účel. Musí být zdokumentován stav jejich kvalifikace nebo certifikace. Pokud existují, musí být jako primární referenční standardy přednostně používány lékopisné referenční standardy z oficiálně uznaného zdroje; jinak to musí být řádně zdůvodněno. Použití sekundárních standardů musí být zdokumentováno a musí být prokázána jejich návaznost na primární standardy. Lékopisné materiály musí být používány pro účel popsáný v příslušné monografii, pokud relevantní příslušný orgán neschválil jiné použití.

4. Materiály používané pro zkoušky kontroly jakosti, jako jsou zkoumadla, živné půdy, skleněné nádoby a referenční standardy, musí být vhodné kvality a musí být používány v souladu s návodem výrobce; jinak to musí být odborně zdůvodněno. U zkoumadel a živných půd musí být na štítku uvedeno datum jejich expirace a podmínky jejich uchovávání. V případě potřeby se při přejímce nebo před použitím zváží ověření nebo zkouška totožnosti.

5. Zvířata používaná při zkoušení složek, materiálů nebo přípravků musí být, je-li to třeba, před použitím ponechána v karanténě. Musí být chována a kontrolována tak, aby bylo zajištěno, že budou způsobilá pro zamýšlené použití. Kromě toho musí být identifikována a musí se vést záznamy o jejich používání.

6. Použité mikrobiologické půdy a kmeny musí být dekontaminovány podle standardního postupu a likvidovány způsobem zabráňujícím křížové kontaminaci.

Článek 36

Průběžný program stability

1. Po udělení registrace se musí zavést program s cílem ověřit, zda veterinární léčivý přípravek za příslušných podmínek pro uchovávání uvedených v registraci a v obalu, v němž se má prodávat, po celou dobu doby použitelnosti i nadále splňuje specifikace (dále jen „průběžný program stability“).

2. Průběžný program stability musí být popsán v písemném protokolu, v němž musí být mimo jiné uveden počet šarží, zkušební metody, které budou použity, kritéria přijatelnosti a zkušební intervaly. Metodika v průběžném programu stability se může lišit od přístupu použitého k získání dat o stabilitě předložených v žádosti o registraci (např. různá četnost zkoušek) za předpokladu, že je odůvodněná.

3. Průběžné studie stability se musí obvykle provádět na konečném přípravku tak, jak byl propuštěn výrobcem, není-li řádně zdůvodněn jiný přístup. Pokud jsou meziprodukty nebo nerozplněné přípravky uchovávány po delší období, zváží se, zda by do průběžného programu stability neměly být zahrnuty šarže, které byly vyrobeny z materiálů uchovávaných po delší období. Studie stability u rekonstituovaného přípravku nemusí být v rámci průběžného programu stability prováděny.

4. Počet šarží a četnost zkoušek musí být dostatečné pro provedení analýzy trendů a musí se zohlednit rizika, jako jsou významné změny ve výrobě nebo významné odchylky, přepracování nebo opětovné zpracování. Do průběžného programu stability se musí zahrnout minimálně jedna šarže za rok od každé síly a od každého typu obalu, s výjimkou případů, kde v daném roce nebyla vyrobena žádná šarže nebo je jinak zdůvodněna odlišná četnost. Četnost zkoušek lze upravit zejména v případech, kdy průběžné sledování stability vyžaduje zkoušení za použití zvířat a nejsou k dispozici žádné vhodné alternativní techniky. Přístupy „bracketing“ a „matrixing“ lze uplatnit, pokud jsou v protokolu odborně zdůvodněny.

5. Výsledky průběžných studií stability musí být pravidelně přezkoumávány a musí být k dispozici klíčovými pracovníky, zejména kvalifikované osobě. Musí být uchováváno shrnutí všech vytvořených dat.

Článek 37

Technický transfer zkušebních metod

1. Před transferem zkušební metody musí transferující místo ověřit, že zkušební metoda je v souladu s registrací a příslušnými regulačními požadavky.
2. Transfer zkušebních metod z jedné laboratoře (transferující laboratoř) do druhé laboratoře (přijímající laboratoř) musí být popsán v podrobném protokolu.
3. Protokol o transferu musí mimo jiné obsahovat tyto prvky:
 - a) identifikaci zkoušení, které má být prováděno, a příslušných zkušebních metod, které budou transferovány;
 - b) identifikaci požadavků na specifické školení;
 - c) identifikaci standardů a zkoušených vzorků;
 - d) identifikaci zvláštních podmínek přepravy a uchovávání zkoušených položek;
 - e) kritéria přijatelnosti.
4. Odchyly od protokolu musí být prošetřeny před uzavřením procesu technického transferu. Zpráva o technickém transferu musí zdokumentovat srovnání výsledků procesu a musí případně identifikovat oblasti vyžadující další revalidaci zkušební metody.

KAPITOLA VIII

CERTIFIKACE A PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Článek 38

Kvalifikovaná osoba

1. Každé místo výroby veterinárních léčivých přípravků v Unii musí mít alespoň jednu kvalifikovanou osobu.
2. Za účelem splnění povinnosti stanovené v čl. 97 odst. 6 nařízení (EU) 2019/6 musí kvalifikovaná osoba ověřit alespoň tyto aspekty:
 - a) zdroj a specifikace materiálů používaných při výrobě veterinárních léčivých přípravků a obalových materiálů jsou v souladu s registrací;
 - b) léčivé látky byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí a distribuovány v souladu se správnou distribuční praxí;
 - c) v příslušných případech je virová a mikrobiální bezpečnost a status TSE (přenosné spongiformní encefalopatie) všech materiálů použitých při výrobě v souladu s registrací;
 - d) všechny výrobní kroky, včetně kontrol a zkoušek, byly provedeny v souladu s registrací a v místě výroby schváleném v této registraci a v souladu se správnou výrobní praxí;
 - e) byly provedeny všechny požadované průběžné výrobní kontroly a další kontroly, včetně monitoringu prostředí, a existují o nich náležité záznamy;
 - f) data ze zkoušek kontroly jakosti konečného přípravku prokazují soulad s příslušnými specifikacemi nebo v příslušném případě s programem zkoušení pro propouštění v reálném čase;
 - g) průběžná data o stabilitě nadále podporují certifikaci;
 - h) byl vyhodnocen dopad veškerých odchylek od výrobního procesu nebo zkoušení a uskutečnily se veškeré doplňující kontroly a zkoušky;
 - i) byl vyhodnocen dopad veškerých změn výrobního procesu nebo zkoušení a uskutečnily se veškeré doplňující kontroly a zkoušky;

- j) audity míst výroby a míst podílejících se na výrobě nebo zkoušení léčivých látek podporují certifikaci šarže;
- k) jsou zavedena opatření týkající se provádění externě zajišťované výroby nebo zkoušení, jak je stanoveno v ujednáních o subdodávkách;
- l) byla dokončena veškerá šetření týkající se záležitostí, které mohou mít vliv na jakost certifikované šarže, a to v míře dostatečné pro podporu certifikace šarže;
- m) program vnitřních inspekcí je aktivní.

Kvalifikovaná osoba, která nese odpovědnost za zajištění toho, aby byla provedena ověření uvedená v prvním pododstavci, může těmito úkoly pověřit příslušně vyškolené pracovníky nebo třetí strany.

3. Kvalifikovaná osoba musí mít přístup k veškeré dokumentaci týkající se kroků, za něž přebírá odpovědnost, včetně podrobností o registraci nezbytných k posouzení toho, zda byly splněny příslušné požadavky, a příslušných dat o celém výrobním procesu veterinárního léčivého přípravku, včetně případných dovozních činností.

4. Pokud se na posouzení jedné šarže veterinárního léčivého přípravku podílí více než jedna kvalifikovaná osoba, musí být jasně písemně stanoveno rozdělení odpovědnosti mezi nimi, včetně podrobností o odpovědnosti za posouzení případných odchylek.

5. Kvalifikovaná osoba může vycházet z auditů provedených třetími stranami, které potvrzují soulad se správnou výrobní praxí v konkrétních místech výroby. V takových případech se použijí požadavky stanovené v článku 43. Kvalifikovaná osoba musí mít přístup k veškeré dokumentaci, která je relevantní pro přezkum výsledku auditu.

Pro schválení zprávy z auditu musí kvalifikovaná osoba vzít v úvahu:

- a) zda zpráva o auditu zohledňuje obecné požadavky na správnou výrobní praxi, jako je například systém řízení jakosti a postupy pro výrobu a kontrolu jakosti vztahující se k dodávanému přípravku, s dostatečnou mírou podrobnosti, aby bylo možné dospět k závěru, že příslušné činnosti, jichž se audit týká, jsou v souladu s registrací a správnou výrobní praxí;
- b) v případě externě zajišťovaných činností, zda byl ověřen soulad s registrací a se správnou výrobní praxí.

Článek 39

Certifikace a propouštění šarží

1. Šarže veterinárních léčivých přípravků mohou být propuštěny k prodeji nebo dodávce na trh pouze poté, co kvalifikovaná osoba – prostřednictvím zprávy o kontrole – potvrdí, že každá šarže veterinárního léčivého přípravku byla vyrobena a zkoušena v souladu s požadavky registrace a správné výrobní praxe. Certifikaci může provádět pouze kvalifikovaná osoba výrobce popsáného v registraci. Vzor certifikátu o propuštění šarže je uveden v příloze VIII.

2. Kvalifikovaná osoba může vycházet ze zkoušení pro propouštění v reálném čase nebo z parametrického propouštění pouze tehdy, jsou-li splněny podmínky a požadavky stanovené v příloze IX.

3. Doklad o certifikaci uvedené v odstavci 1 zaznamená kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu. Registr nebo rovnocenný dokument musí být průběžně aktualizován a musí být nadále k dispozici příslušnému orgánu jeden rok po uplynutí data expirace šarže, ke které se vztahuje, nebo alespoň pět let po certifikaci šarže kvalifikovanou osobou, podle toho, které období je delší.

4. Kvalifikovaná osoba, která provádí certifikaci šarže veterinárního léčivého přípravku, může převzít plnou odpovědnost za všechny fáze výroby šarže nebo může tuto odpovědnost sdílet s jinými kvalifikovanými osobami, které potvrdily soulad konkrétních kroků při výrobě a kontrole šarže.

Provádí-li místo výroby pouze operace částečné výroby, musí kvalifikovaná osoba v tomto místě přinejmenším potvrdit, že operace prováděné v tomto místě výroby byly provedeny v souladu se správnou výrobní praxí a podmínkami písemné dohody, v níž jsou podrobně popsány operace, za něž je místo výroby odpovědné. Částečná výroba smí probíhat pouze v místě výroby schváleném v souladu s registrací. Vzor konfirmace částečné výroby je uveden v příloze VIII.

5. Pokud různé šarže konečného přípravku pocházejí z téže šarže nerozplněného přípravku, může být certifikace různých šarží konečného přípravku založena na zkoušení kontroly jakosti předtím certifikované šarže za předpokladu, že je to odůvodněno na základě zásad řízení rizik pro jakost. Kvalifikovaná osoba musí ověřit alespoň tyto prvky:

- a) byly splněny příslušné požadavky, jimiž se řídí uchovávání nerozplněného přípravku před balením;
- b) šarže konečného přípravku byla uchovávána a případně přepravována souladu s požadovanými podmínkami;
- c) zásilka zůstala zabezpečená a neexistuje žádný důkaz jejího porušení během uchovávání a přepravy;
- d) byla stanovena identifikace přípravku;
- e) zkoušené vzorky jsou reprezentativní pro všechny šarže konečného přípravku vyrobené z šarže nerozplněného přípravku.

6. Pokud kvalifikovaná osoba certifikuje šarži veterinárního léčivého přípravku v souladu s odstavcem 1, přidělí této šarži propouštěcí status prostřednictvím formálního a jednoznačného oznámení místu výroby, které přípravek propouští.

7. Dokud šarži nebude přidělen propouštěcí status uvedený v odstavci 6, musí zůstat v místě výroby nebo musí být přepravována v karanténě na jiné místo výroby, které bylo k tomuto účelu schváleno. Musí se zavést bezpečnostní opatření, jimiž se zajistí, že necertifikované šarže nebudou propuštěny. Tato bezpečnostní opatření mohou být fyzické povahy (uplatnění segregace a značení) nebo elektronické povahy (používání validovaných systémů řízených počítačem). Když dochází k přesunu necertifikovaných šarží z jednoho schváleného místa výroby do druhého, musí se zachovat bezpečnostní opatření bránící předčasnému propuštění.

Článek 40

Další požadavky na dovoz veterinárních léčivých přípravků

1. Za účelem splnění povinnosti stanovené v čl. 97 odst. 7 nařízení (EU) 2019/6 smí certifikace kvalifikovanou osobou proběhnout až po fyzickém dovozu. Místo fyzického dovozu a místo kvalifikované osoby odpovědné za certifikaci/konfirmaci musí být povoleno v souladu s čl. 88 odst. 1 nařízení (EU) 2019/6.

2. Odběr vzorků dováženého přípravku musí být pro danou šarži plně reprezentativní. Vzorky požadované pro zkoušení dovážené šarže i referenční a/nebo retenční vzorky mohou být odebrány buď po dodání do Unie, nebo je lze odebrat v místě výroby ve třetí zemi v souladu se zdokumentovaným postupem. Odpovědnosti ve vztahu k odběru vzorků se musí být vymezit v písemné dohodě uzavřené mezi místy výroby. Veškeré vzorky odebrané mimo Unii se musí přepravovat za přepravních podmínek odpovídajících šarži, kterou reprezentují.

3. V případě, že se odběr vzorků uskutečňuje v místě výroby ve třetí zemi, musí být zdokumentovaný postup uvedený v odstavci 2 odůvodněn v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost a musí zahrnovat alespoň tyto prvky:

- a) audity výrobních činností, včetně odběru vzorků, v místě výroby ve třetí zemi a hodnocení následných přepravních kroků šarže i vzorků, s cílem zajistit, aby vzorky byly pro dováženou šarži reprezentativní;

- b) komplexní analýzu podporující závěr, že vzorky odebrané ve třetí zemi jsou pro šarži po dovozu reprezentativní, která musí obsahovat alespoň následující:
 - popis postupu odběru vzorků,
 - popis přepravních podmínek vzorku a dovážené šarže; veškeré rozdíly se musí zdůvodnit,
 - srovnávací analýzu vzorků odebraných ve třetí zemi a vzorků odebraných po dovozu. Případy nesrovnalostí nebo odklonu od trendů musí být zdokumentovány a prošetřeny,
 - zohlednění časového intervalu mezi odběrem vzorků a dovozem šarže a vytvoření dat podporujících příslušné stanovené limity;
 - c) musí se provádět náhodná periodická analýza vzorků odebraných po dovozu na podporu trvalé spolehlivosti vzorků odebraných ve třetí zemi;
 - d) před certifikací každé šarže musí být zkontrolovány podmínky uchovávání a přepravy konečného přípravku a vzorků;
 - e) dokumentace šarže dodaná místem výroby ve třetí zemi musí být ve formátu a jazyce, který je pro dovozce srozumitelný;
 - f) v místě výroby odpovědném za certifikaci musí být k dispozici ke kontrole příslušná objednávková a dodací dokumentace;
 - g) jsou-li šarže rozděleny a dílčí množství dovážena odděleně, musí být ověřena a zdokumentována bilance množství. Veškeré nesrovnalosti se musí prošetřit na odpovědnost kvalifikované osoby odpovědné za certifikaci šarže;
 - h) místo výroby odpovědné za certifikaci musí zajistit, aby byl zaveden průběžný program stability a aby byly odebírány referenční a retenční vzorky. Průběžný program stability může být prováděn v místě výroby ve třetí zemi.
4. Místo výroby odpovědné za certifikaci musí výrobce ze třetí země kvalifikovat a provádět pravidelné monitorování, a to i prostřednictvím auditů na místě, aby byl zajištěn soulad se správnou výrobní praxí a registrací.

Článek 41

Přebalovací operace

Kvalifikovaná osoba místa výroby, které provádí pouze přebalovací operace, musí certifikovat, že přebalení bylo provedeno v souladu s příslušnými požadavky na správnou výrobní praxi.

Článek 42

Zacházení s neplánovanými odchylkami

Dojde-li k neplánované odchylce týkající se výrobního procesu nebo analytických kontrolních metod, může kvalifikovaná osoba potvrdit shodu nebo certifikovat šarži, pouze pokud jsou splněny tyto podmínky:

- a) byly dodrženy specifikace léčivých látek, pomocných látek, obalových materiálů a konečného přípravku;
- b) bylo provedeno důkladné posouzení dopadu odchylky, které umožňuje dospět k závěru, že nemá negativní vliv na jakost, bezpečnost nebo účinnost přípravku;
- c) v příslušném případě byla vyhodnocena potřeba zařadit dotčenou šarži / dotčené šarže do průběžného programu stability.

KAPITOLA IX

EXTERNĚ ZAJIŠŤOVANÉ ČINNOSTI

Článek 43

Požadavky na externě zajišťované činnosti

1. Externí zajišťování operací vztahujících se k výrobě nebo kontrole veterinárních léčivých přípravků musí probíhat na základě písemné smlouvy, v níž jsou jednoznačně stanoveny odpovědnosti obou stran.
2. Výrobce (dále jen „objednatel“) musí posoudit vhodnost dodavatele (dále jen „příjemce smlouvy“) pro provádění externě zajišťovaných činností.
3. Objednatel musí zajistit, aby byly příjemci smlouvy předány odpovídající informace pro provedení externě zajišťovaných činností a aby si byl příjemce smlouvy vědom veškerých problémů spojených s přípravkem nebo prací, které by mohly představovat nebezpečí pro prostory, zařízení, pracovníky, ostatní materiály či ostatní přípravky.
4. Smlouva musí zahrnovat ještě tyto další aspekty:
 - a) příjemce smlouvy musí dodržovat správnou výrobní praxi;
 - b) příjemce smlouvy musí objednateli a příslušným orgánům v souvislosti s externě zajišťovanými činnostmi umožnit provedení auditů nebo kontrol;
 - c) veškeré záznamy týkající se externě zajišťovaných činností a referenční vzorky se buď musí předat objednateli, nebo k nim objednateli musí být poskytnut přístup;
 - d) příjemce smlouvy nesmí předávat třetí straně žádnou práci, která mu byla v rámci smlouvy svěřena, bez předchozího písemného souhlasu objednatele.
5. Objednatel musí záznamy a výsledky související s externě zajišťovanými činnostmi přezkoumávat a vyhodnocovat a v případě potřeby musí přijmout příslušná opatření.

KAPITOLA X

ZÁVADY V JAKOSTI A STAHOVÁNÍ PŘÍPRAVKŮ

Článek 44

Závady v jakosti

1. Musí být zaveden systém, který zajistí, aby všechny reklamace související s jakostí, přijaté ústně nebo písemně, byly zaznamenány a důkladně prošetřeny a aby byla provedena náležitá opatření, včetně případného stažení veterinárních léčivých přípravků.
2. Pracovníci odpovědní za vyřizování reklamací souvisejících s jakostí a šetření závad v jakosti musí být nezávislí na marketingových a prodejních odděleních, není-li odůvodněno jinak. Pokud se daného šetření neúčastní kvalifikovaná osoba, která se podílela na certifikaci dotčených šarží, musí o tom být včas informována.
3. Musí být vypracovány provozní postupy popisující kroky, které mají být přijaty po přijetí reklamace související s jakostí. Tyto provozní postupy musí zahrnout alespoň následující:
 - a) určení rozsahu závady v jakosti;
 - b) posouzení rizik představovaných závadou v jakosti;
 - c) identifikaci možných základních příčin závady v jakosti nebo, pokud základní příčinu nelze zjistit, nejpravděpodobnější důvod;
 - d) potřebu vhodných opatření k minimalizaci rizik;

- e) potřebu nápravných nebo preventivních opatření;
 - f) posouzení dopadu, který by mohlo mít stahování veterinárního léčivého přípravku na jeho dostupnost;
 - g) interní a externí komunikace, které mají být uskutečněny.
4. V případech, že jsou reklamace související s jakostí a podezření na závady v jakosti vyřizovány centrálně v rámci organizace, musí být zdokumentovány úlohy a odpovědnosti jednotlivých zúčastněných stran.
5. Pokud veterinární léčivý přípravek vyrábí subjekt, který není držitelem rozhodnutí o registraci, musí se písemně stanovit úloha a odpovědnosti výrobce, držitele rozhodnutí o registraci a jakýchkoliv dalších relevantních třetích stran.
6. V případě, že byla objevena závada v jakosti určité šarže nebo existuje podezření na takovou závadu, musí být zvážena potřeba kontroly i jiných šarží nebo v některých případech i jiných přípravků, aby se určilo, zda nejsou také ovlivněny. Musí být vyšetřeny šarže, které mohou obsahovat část závadné šarže nebo závadné složky.
7. Vyšetření závady v jakosti musí zahrnovat přezkoumání předešlých hlášení o závadách v jakosti nebo jiných relevantních informací naznačujících specifické nebo opakující se problémy.
8. Prioritou při vyšetřování je zajistit, aby byla přijata vhodná opatření k minimalizaci rizik. Všechna přijatá rozhodnutí a opatření musí odpovídat úrovni rizika a musí být zdokumentována. Účinnost provedených nápravných a preventivních opatření musí být sledována.
9. Závady v jakosti musí být včas hlášeny držiteli rozhodnutí o registraci. V případě potvrzené závady v jakosti, která by mohla vyústit ve stahování přípravku nebo v mimořádné omezení dodávek, musí být informovány rovněž příslušné orgány. Neplánované odchylky popsané v článku 42 nemusí být hlášeny.
10. Opatření k řešení závad v jakosti musí být úměrná rizikům a prioritou musí být ochrana léčených zvířat a bezpečnost uživatelů. Je-li to možné, musí být opatření, která mají být přijata, předem projednána s dotčenými příslušnými orgány.

Článek 45

Stahování přípravků

1. Musí být stanoveny postupy pro stahování přípravků, včetně způsobu, jakým má být stahování zahájeno, kdo má být v případě stahování informován (včetně příslušných orgánů) a jak má být se staženým materiálem nakládáno. Musí být jasně stanovena úloha a úkoly výrobce a držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o zahájení a organizaci stahování.
2. Musí být zajištěno, aby operace stahování bylo možné zahájit okamžitě a kdykoli. V některých případech může být nutné zahájit stahování přípravků dříve, než je zjištěna základní příčina a plný rozsah závady v jakosti, aby byla zajištěna ochrana zdraví spotřebitelů nebo zdraví zvířat.
3. Účinnost postupu stahování musí být pravidelně hodnocena, včetně situací v rámci pracovní doby i mimo pracovní dobu. Musí být zváženo provedení zkušebního stahování a výsledek tohoto hodnocení musí být zdokumentován.
4. Stažené přípravky musí být označeny a uskladněny odděleně na bezpečném místě až do rozhodnutí o jejich dalším osudu. O průběhu stahování musí být až do jeho dokončení vedeny záznamy a musí být vypracována závěrečná zpráva, včetně bilance množství dotčených přípravků nebo šarží, které bylo dodáno na trh, a množství, které se podařilo vrátit zpět.
5. Pokud nejsou nutná urychlená opatření na ochranu zdraví spotřebitelů nebo zvířat, musí být před zahájením stahování informovány všechny dotčené příslušné orgány. Příslušné orgány musí být rovněž informovány v případech, kdy stažení závadné šarže není navrhováno, protože datum expirace šarže již uplynulo.
6. Kromě stahování mohou být při řízení rizik představovaných závadami v jakosti zvážena další opatření ke snížení rizik, např. předání náležitých informací zdravotnickým pracovníkům. Taková opatření musí být projednána s příslušnými orgány a musí být jimi schválena.

KAPITOLA XI
ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 46

Vstup v platnost a použitelnost

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropské unie*.

Použije se ode dne 16. července 2026.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 17. října 2025.

*Za Komisi
předsedkyně*
Ursula VON DER LEYEN

PŘÍLOHA I

STERILNÍ PŘÍPRAVKY A ASEPTICKÁ VÝROBA

ODDÍL I

OBLAST PŮSOBNOSTI

Doplňkové požadavky stanovené v této příloze se vztahují na výrobu sterilních přípravků a přípravků, u nichž je vyžadována aseptická výroba.

ODDÍL II

OBECNÉ ZÁSADY

- II.1 Výroba sterilních přípravků podléhá zvláštním požadavkům, aby se minimalizovalo riziko kontaminace mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny. Konkrétně se musí zvážit tyto aspekty:
- a) prostory, zařízení a procesy musí být patřičně navrženy, kvalifikovány a/nebo validovány a v příslušném případě musí podléhat průběžnému ověřování. Musí se zvážit použití vhodných technologií (např. bariérové systémy s omezením přístupu, izolátory, robotické systémy, rychlé/alternativní metody a systémy nepřetržitého monitorování) na zvýšení ochrany přípravku před potenciálními vnějšími zdroji kontaminace endotoxiny/pyrogeny, částicemi a mikroorganismy a na podporu rychlé detekce potenciálních kontaminantů v prostředí a přípravku;
 - b) pracovníci musí mít odpovídající kvalifikaci a praxi a školení se zvláštním zaměřením na zásady ochrany sterilních přípravků;
 - c) procesy a systémy monitorování při výrobě sterilních přípravků musí být navrženy, uvedeny do provozu, kvalifikovány, monitorovány a pravidelně přezkoumávány pracovníky s odpovídajícími znalostmi (včetně aspektů souvisejících s daným procesem a relevantních technických a mikrobiologických znalostí);
 - d) suroviny a obalové materiály musí být odpovídajícím způsobem kontrolovány a zkoušeny, aby se zajistilo, že úroveň biologické zátěže a endotoxinů/pyrogenů je vhodná k použití;
 - e) procesy související s konečným zpracováním a uchováváním sterilních přípravků nesmí ohrozit sterilitu daného přípravku. Aspekty, které se musí v tomto ohledu zvážit, zahrnují neporušenost obalu a udržování náležitých podmínek uchovávání;
 - f) veškeré neshody, jako jsou nevyhovující výsledky zkoušek na sterilitu, odchylky v hodnotách monitoringu prostředí nebo odchylky od zavedených postupů, musí být odpovídajícím způsobem prošetřeny před certifikací/propuštěním šarže. Šetření musí určit potenciální dopad na proces a jakost přípravku a na to, zda jsou potenciálně ohroženy nějaké další procesy nebo šarže. Důvod pro zařazení nebo vyřazení přípravku nebo šarže do/z rozsahu šetření musí být jednoznačně podložen a zaznamenán.
- II.2 Procesy, zařízení, prostory a výrobní činnosti musí být řízeny v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost, aby byla potenciální rizika pro jakost proaktivně identifikována, vyhodnocována a kontrolována. Samotné monitorování nebo zkoušení není pro zajištění sterility považováno za dostatečné.
- II.3 Výrobce musí vypracovat a zavést do praxe v místě výroby strategii kontroly kontaminace. Cílem strategie kontroly kontaminace je zabránit kontaminaci tím, že se identifikují veškeré kritické kontrolní body a posoudí se efektivita všech kontrol (designových, procedurálních, technických i organizačních) a monitorovacích opatření, jež byla přijata za účelem řízení rizik. Efektivita strategie kontroly kontaminace musí být pravidelně přezkoumávána a v příslušném případě aktualizována a strategie musí být rovněž stimulem neustálého zlepšování výrobních a kontrolních metod.

- II.4 Strategie kontroly kontaminace zahrnuje řadu vzájemně souvisejících opatření, která se obvykle posuzují, kontrolují a monitorují individuálně, nicméně jejich souhrnná efektivita se posuzuje společně.
- II.5 Vývoj strategie kontroly kontaminace vyžaduje důkladné technické a procesní znalosti. Potenciální zdroje kontaminace lze přičítat produktům mikrobiálního a buněčného rozkladu (např. pyrogen, endotoxin) i částicím (např. skleněné a jiné viditelné a neviditelné částice). Prvky, které se musí v rámci strategie kontroly kontaminace zvažovat, musí zahrnovat mimo jiné následující:
- design výrobního závodu i procesů, včetně související dokumentace,
 - prostory a zařízení,
 - pracovníci,
 - média,
 - kontroly surovin, včetně průběžných výrobních kontrol,
 - obaly a uzávěry přípravků,
 - schválení dodavatelů klíčových komponent a poskytovatelů kritických služeb,
 - řízení externě zajišťovaných činností a dostupnost/předávání kritických informací mezi jednotlivými stranami,
 - validace procesů, včetně validace procesů sterilizace,
 - preventivní údržba: údržba zařízení, médií a prostorů (plánovaná i neplánovaná údržba) s cílem minimalizovat riziko kontaminace,
 - čištění a dezinfekce,
 - systémy monitorování, včetně posouzení proveditelnosti zavedení odborně podložených alternativních metod, které optimalizují detekci kontaminace prostředí,
 - mechanismy prevence: analýza trendů, podrobné šetření, stanovení základní příčiny, nápravná a preventivní opatření a potřeba komplexních nástrojů šetření,
 - neustálé zlepšování vycházející z informací získaných z výše uvedených prvků.
- II.6 Změny v zavedených systémech se musí posuzovat z hlediska jakéhokoli dopadu na strategii kontroly kontaminace před implementací a po implementaci.
- II.7 Výrobce musí přijmout veškeré kroky a opatření nezbytné k zajištění sterility přípravků vyráběných v jeho výrobních prostorách. Nelze výhradně spoléhat na žádný terminální proces nebo zkoušku konečného přípravku.

ODDÍL III

PROSTORY

III.1 Obecné požadavky

- III.1.1 Výroba sterilních přípravků musí probíhat ve vhodných čistých místnostech, do nichž musí být vstup přes převlékací místnosti sloužící jako propusti pro pracovníky a přes propusti pro zařízení a materiály.
- III.1.2 V čistých místnostech a převlékacích místnostech musí být dodržována patřičná úroveň čistoty a musí do nich být přiváděn vzduch, který prošel přes filtry s patřičnou účinností. Kontroly a monitorování musí být odborně zdůvodněny a musí efektivně vyhodnocovat stav podmínek prostředí v čistých místnostech, propustech a prokládacích boxech.

- III.1.3 Jednotlivé operace přípravy komponent, přípravy přípravku a plnění se musí provádět za uplatnění vhodných technických a provozních separačních opatření v čisté místnosti nebo prostorách, aby se zabránilo záměně a kontaminaci.
- III.1.4 Bariérové systémy s omezeným přístupem (RABS) ⁽¹⁾ nebo izolátory mohou minimalizovat mikrobiální kontaminaci pojmí se s přímými zásahy člověka v kritické zóně ⁽²⁾. Jejich použití se proto považuje za součást strategie kontroly kontaminace; použití alternativních přístupů se musí odůvodnit.
- III.1.5 Rozlišují se tyto třídy čistých místností/zón:
- a) Třída A: pro vysoce rizikové operace, např. linka aseptického zpracování, plnicí zóna, zásobník na zátky, otevřené primární obaly nebo pro provádění aseptického propojení s ochranou prvního vzduchu ⁽³⁾.
Podmínky třídy A jsou běžně zajišťovány lokalizovanou ochranou proudění vzduchu, jako jsou pracovní stanice s jednosměrným prouděním vzduchu ⁽⁴⁾ v rámci RABS nebo izolátorů. Zachování jednosměrného proudění vzduchu musí být prokázáno a kvalifikováno v celém prostoru třídy A. Přímé zásahy (např. bez ochrany bariérovou technologií a technologií rukavicových portů) do prostoru třídy A operátory musí být minimalizovány.
 - b) Třída B: jedná se o čistou místnost tvořící pozadí prostorů třídy A pro aseptickou přípravu a plnění (pokud se nejedná o izolátory). Rozdíly tlaku vzduchu musí být nepřetržitě monitorovány. Čisté místnosti třídy nižší než třída B jsou přípustné, pokud se použije izolátorová technologie (viz oddíl III.3.3 této přílohy).
 - c) Třída C a D: pro provádění méně kritických fází výroby asepticky plněných sterilních přípravků nebo jako pozadí pro izolátory. Lze je rovněž použít pro přípravu/plnění terminálně sterilizovaných přípravků.
- III.1.6 V čistých místnostech a kritických zónách musí být všechny povrchy hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo uvolňování nebo kumulace částic nebo mikroorganismů.
- III.1.7 Aby se snížila kumulace prachu a usnadnilo čištění, nesmí být přítomny žádné výklenky, které je obtížné účinně vyčistit. Proto se vyčnívající lišty, police, skříně a vybavení musí omezit na minimum. Dveře musí být navrženy tak, aby nebyly přítomny žádné výklenky, které nelze vyčistit. Z toho důvodu nejsou obecně žádoucí posuvné dveře.
- III.1.8 Materiály použité v čistých místnostech, jak pro stavbu místnosti, tak pro vybavení v ní použité, se musí volit tak, aby se minimalizovala tvorba částic a umožnilo se opakované používání čisticích, dezinfekčních a sporicidních prostředků tam, kde se budou aplikovat.
- III.1.9 Stropy musí být navrženy a utěsněny tak, aby se zabránilo kontaminaci z prostorů výše položených.
- III.1.10 V prostorech třídy A a B jsou zakázány výlevky a odtoky. V prostorech jiných tříd musí být mezi zařízením nebo výlevkou a odtoky umístěny vzduchové zábrany. Podlahové odtoky v čistých místnostech nižší třídy musí být vybaveny sifony nebo vodní uzávěrou k zabránění zpětného toku a musí se pravidelně čistit, dezinfikovat a udržovat.

⁽¹⁾ Pro účely této přílohy se „bariérovým systémem s omezeným přístupem“ rozumí systém, který poskytuje uzavřené, avšak ne zcela utěsněné prostředí splňující vymezené podmínky jakosti vzduchu a používající oddělený prostor s pevnými stěnami a s integrovanými rukavicemi, aby se zajistilo oddělení jeho vnitřku od prostředí čistých místností, které jej obklopují. Vnitřní povrchy RABS se dezinfikují a dekontaminují s použitím sporicidního prostředku. Operátoři používají pro provádění manipulací nebo přenášení materiálů do interiéru RABS rukavice, polo-obleky, systémy/porty rychlého přenosu a další integrované přenosové porty. V závislosti na designu se dveře otevírají zřídka a pouze za předem přísně vymezených podmínek.

⁽²⁾ Pro účely této přílohy se „kritickou zónou“ rozumí místo v prostorech aseptického zpracování, kde jsou přípravky a kritické povrchy vystaveny působení prostředí.

⁽³⁾ Pro účely této přílohy se „prvním vzduchem“ rozumí filtrovaný vzduch, jehož proud nebyl přerušen před kontaktem s exponovaným přípravkem a povrchy přicházejícími do kontaktu s přípravkem.

⁽⁴⁾ Pro účely této přílohy se „jednosměrným prouděním vzduchu“ rozumí proud vzduchu pohybující se jedním směrem, a to spolehlivě a jednotně, dostatečnou rychlostí, aby byl schopen opakovaně odnášet částice pryč od kritického prostoru zpracování nebo zkoušení.

- III.1.11 Do čistých místností musí být přiváděn filtrovaný vzduch, který zajišťuje zachování přetlaku a/nebo proudu vzduchu oproti prostředí pozadí nižší třídy za všech provozních podmínek a aby byl prostor vzduchem účinně promýván. Přilehlé místnosti odlišných tříd musí mít minimální rozdíl tlaku vzduchu 10 Pa (doporučená hodnota). Zvláštní pozornost musí být věnována ochraně kritické zóny.
- III.1.12 Výše uvedené požadavky týkající se přiváděného vzduchu a tlaků lze upravovat, pokud je to nutné pro zadržení určitých materiálů (např. patogenní, vysoce toxické nebo radioaktivní produkty nebo živé virové či bakteriální materiály). Taková úprava může zahrnovat propusti s přetlakem nebo podtlakem, které brání kontaminaci okolních prostorů tímto nebezpečným materiálem. Pokud uzavřený systém vyžaduje proudění vzduchu do kritické zóny, musí tento vzduch přicházet z prostoru téže nebo vyšší třídy.
- III.1.13 Pro některé operace může být na základě posouzení rizik nutná dekontaminace prostorů/zařízení (např. čistých místností a systémů vytápění, větrání a klimatizace (HVAC)) a úprava vzduchu odcházejícího z čistého prostoru (např. v souvislosti s výrobou zahrnující použití patogenních, vysoce toxických nebo radioaktivních materiálů nebo živých virových či bakteriálních materiálů, pokud existuje riziko šíření do okolního prostředí nebo pokud byla zjištěna kontaminace).
- III.1.14 Proudění vzduchu v čistých místnostech a zónách musí být vizualizováno a musí být prokázáno, že nikde nedochází ke vstupu vzduchu z prostorů nižší třídy do prostorů vyšší třídy a že vzduch neproudí z méně čistých prostorů (jako např. podlaha) nebo přes operátory či zařízení, čímž by kontaminace mohla být zanesena do prostorů vyšší třídy. Platí zejména toto:
- a) Pokud se vyžaduje jednosměrné proudění vzduchu, musí být provedeny studie vizualizace, aby se stanovil soulad s požadavky.
 - b) Pokud se po naplnění uzavřené přípravky přenášejí do přilehlé čisté místnosti nižší třídy přes malý výstupný bod, musí studie vizualizace proudění vzduchu prokázat, že vzduch nevstupuje z čistých místností nižší třídy do prostoru třídy B.
 - c) Pokud se prokáže, že pohyb vzduchu představuje riziko kontaminace pro čistý prostor nebo kritickou zónu, musí být provedena nápravná opatření, jako je např. zlepšení designu.
 - d) Studie proudění vzduchu musí být prováděny jak v klidovém stavu, tak ve stavu za provozu (např. simulace zásahů operátorů). Videozáznamy proudění vzduchu se musí uchovávat. Výsledek studií vizualizace proudění vzduchu musí být zdokumentován a náležitě zohledněn při vytváření programu monitoringu prostředí daných výrobních prostor.
- III.1.15 Mezi čisté místnosti a/nebo mezi izolátory a jejich pozadí musí být umístěny indikátory rozdílů tlaku vzduchu. Ve strategii kontroly kontaminace musí být zváženy nastavené hodnoty rozdílů tlaku vzduchu a jejich kritičnost. Rozdíly tlaku vzduchu identifikované jako kritické musí být nepřetržitě monitorovány a zaznamenávány. Musí být zaveden systém varování, který operátory neprodleně upozorní a varuje při jakémkoliv selhání přívodu vzduchu nebo poklesu v rozdílech tlaku vzduchu (pod limity hodnot identifikovaných jako kritické). Varovný signál nesmí být možné vypnout bez posouzení a k dispozici musí být postup určující kroky, které je nutno podniknout, pokud systém vydá varovný signál. Pokud jsou nastaveny prodlevy alarmu, musí být posouzeny a odůvodněny. Ostatní rozdíly tlaku vzduchu musí být monitorovány a zaznamenávány v pravidelných intervalech.
- III.1.16 Výrobní prostory musí být navrženy tak, aby umožňovaly pozorování výrobních činností z prostorů mimo prostory třídy A a B (např. pomocí oken nebo vzdálených kamer zabírajících celý prostor a procesů umožňujících pozorování a dohled bez nutnosti vstupu). Tento požadavek musí být realizován při navrhování nových výrobních prostorů nebo během rekonstrukce stávajících výrobních prostorů.

III.2 Přenášení zařízení a materiálů a pohyb pracovníků

- III.2.1 Přenášení zařízení a materiálů do/z čistých místností a kritických zón je jedním z největších potenciálních zdrojů kontaminace, a proto se musí zavést patřičné kontroly. Zejména přenášení materiálů, zařízení a komponent do prostorů třídy A nebo B musí probíhat jednosměrným procesem. Pokud je to možné, položky musí být sterilizovány a vnášeny do těchto prostorů prokládacími sterilizátory (např. dvoudvřevým autoklávem nebo depyrogenizační pecí/tunelem) utěsněnými ve zdi. Pokud sterilizace při přenášení položek není možná, musí být zaveden validovaný postup, kterým bude dosaženo stejného cíle nezavlečení kontaminace (např. použitím účinného procesu dezinfekce při přenášení, systémů rychlého přenosu pro izolátory či filtru zadržujícího bakterie v případě plyných nebo kapalných materiálů). K vynášení položek z prostorů třídy A a B (např. materiálů, odpadu, vzorků prostředí) musí být použit samostatný jednosměrný proces. Pokud to není možné, musí se zvážit časové oddělení pohybů (vstup/výstup materiálu) a musí se uplatnit náležité kontroly, aby se zabránilo potenciální kontaminaci.
- III.2.2 Přes propust nebo prokládací boxy lze do prostorů třídy A nebo B přenášet pouze materiály a zařízení, které byly zařazeny na schválený seznam, jenž byl vypracován na základě posouzení během validace procesu přenášení. Veškeré neschválené položky, které vyžadují přenesení, se musí předem schválit jako výjimka.
- III.2.3 Přemísťování materiálů nebo zařízení z prostorů nižší třídy nebo neklasifikovaných prostorů do čistých prostorů vyšší třídy musí být předmětem čištění a dezinfekce odpovídající rizikům. Zařízení a materiály (určené k použití v prostoru třídy A) musí být během tranzitu přes prostory třídy B chráněny. Musí být uplatněna a zaznamenána vhodná opatření k posouzení a snížení rizik, včetně specifického programu dezinfekce a monitorování schváleného útvarem jištění jakosti.
- III.2.4 Propusti musí být navrženy a používány tak, aby zajišťovaly fyzické oddělení a minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace různých prostorů, a musí jich být využíváno pro pohyb materiálu a pracovníků mezi jednotlivými třídami. Kdykoliv je to možné, musí být propusti používané pro pohyb pracovníků odděleny od propustí používaných pro pohyb materiálu. Pokud to není možné, musí se zvážit časové oddělení pohybů (pracovníků/materiálu). Propusti musí být účinně promývány filtrovaným vzduchem, aby se zajistilo zachování třídy dané čisté místnosti. Poslední stupeň propustí ve stavu „za klidu“ musí být stejné třídy čistoty (koncentrace životaschopných částic a celková koncentrace částic) jako čistá místnost, do které ústí. Pro vstup a výstup do/z čistých prostorů třídy B je žádoucí použití oddělených převlékacích místností. Pokud to není možné, musí se zvážit časové oddělení činností (vstup/výstup). Pokud je riziko kontaminace vysoké, musí být pro vstup a výstup do/z výrobních prostorů použity oddělené převlékací místnosti.
- III.2.5 Při navrhování propustí se musí zvážit tyto aspekty:
- Personální propusti ⁽³⁾: Obecně platí, že zařízení pro umývání rukou smí být k dispozici pouze v prvním stupni převlékací místnosti a nesmí se nacházet v převlékacích místnostech ústících přímo do prostoru třídy B.
 - Materiálové propusti ⁽⁴⁾: Propusti a prokládací boxy musí být navrženy tak, aby chránily prostředí vyšší třídy, např. pomocí účinného promývání aktivním přívodem filtrovaného vzduchu.
- U prokládacích boxů a u propustí (pro materiál a pracovníky) se vstupní a výstupní dveře nesmí otvírat současně. V propustech vedoucích do prostorů třídy A a třídy B musí být použit systém vzájemné blokace dveří. U propustí vedoucích do prostorů třídy C a D musí být v činnosti alespoň vizuální a/nebo zvukový varovný systém. V případech, kdy se požaduje zachovat oddělení prostorů, musí být zavedena časová prodleva mezi uzavřením a otevřením vzájemně blokováných dveří.

⁽³⁾ Pro účely této přílohy se „personální propustí“ rozumí prostory se zvyšující se třídou čistoty používané pro vstup pracovníků (např. z prostoru třídy D do prostoru třídy C nebo z prostoru třídy C do prostoru třídy B).

⁽⁴⁾ Pro účely této přílohy se „materiálovou propustí“ rozumí prostor používaný pro přenášení materiálů a zařízení.

III.3 Bariérové technologie

III.3.1 Izolátory a RABS a související procesy musí být navrženy tak, aby poskytovaly ochranu prostřednictvím oddělení prostředí třídy A od prostředí v místnosti, která je obklopuje. Rizika vznikající vlivem vnášení nebo odnášení položek během zpracování musí být minimalizována zavedením vhodných technologií nebo validovaných systémů.

III.3.2 Design používané technologie a procesů musí zajistit, že v kritické zóně budou zachovány odpovídající podmínky zajišťující ochranu přípravku exponovaného během operací.

a) Požadavky na izolátory:

- Design otevřených izolátorů musí zajistit podmínky třídy A s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně a jednosměrným prouděním vzduchu, které směřuje přes exponované přípravky a od exponovaných přípravků během zpracování.
- Design uzavřených izolátorů musí zajistit podmínky třídy A s odpovídající ochranou exponovaných přípravků během zpracování. Proudění vzduchu v uzavřených izolátorech, kde se provádějí jednoduché operace, nemusí být zcela jednosměrné. Turbulentní proudění vzduchu (*) nicméně nesmí zvýšit riziko kontaminace exponovaného přípravku. Pokud jsou součástí uzavřených izolátorů výrobní linky, musí se zajistit podmínky třídy A s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně a jednosměrným prouděním vzduchu, které směřuje přes exponované přípravky a od exponovaných přípravků během zpracování.
- Podtlakové izolátory se smí používat pouze tehdy, kdy se za zásadní považuje izolace přípravku (např. radiofarmaceutické přípravky), přičemž se musí použít specializovaná opatření na kontrolu rizik, aby se zajistilo, že nedojde k narušení kritické zóny.

b) Požadavky na RABS: Design RABS musí zajišťovat podmínky třídy A s jednosměrným prouděním vzduchu a s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně. Musí být udržováno přetlakové proudění vzduchu z kritické zóny do podpůrného prostředí pozadí.

III.3.3 Prostředí pozadí izolátorů nebo RABS musí zajišťovat minimalizaci rizika přenosu kontaminace.

a) Požadavky na izolátory:

- Rozhodnutí o klasifikaci zázemí musí vycházet z posouzení rizik a musí být odůvodněno ve strategii kontroly kontaminace. Prostředí pozadí otevřených izolátorů musí v zásadě splňovat minimálně požadavky na třídu C, přičemž pozadí uzavřených izolátorů musí splňovat minimálně podmínky třídy D.
- Klíčové aspekty, které se musí zohlednit při posouzení rizik pro strategii kontroly kontaminace izolátoru, musí zahrnovat program biologické dekontaminace, rozsah automatizace, dopad manipulací s rukavicemi, jež by mohly potenciálně ohrozit ochranu prvního vzduchu v kritických bodech procesu, dopad potenciální ztráty neporušenosti bariéry/rukavic, používané přenosové mechanismy a činnosti, jako je nastavení nebo údržba, které si mohou vyžádat otevření dveří před závěrečnou biologickou dekontaminací izolátoru. Jsou-li identifikována další rizika pro proces, musí se zavést vyšší třída pozadí, není-li to ve strategii kontroly kontaminace řádně odůvodněno.
- Na rozhraní otevřených izolátorů musí být provedeny studie proudění vzduchu, aby se prokázala absence vstupu vzduchu.

(*) Pro účely této přílohy se „turbulentním prouděním vzduchu“ rozumí vzduch, který neproudí jednosměrně. Turbulentní vzduch v čistých místnostech musí čistou místnost promývat prostřednictvím smíšeného proudění vzduchu a zajišťovat udržování přijatelné jakosti vzduchu.

- b) Požadavky na RABS: Prostředí pozadí RABS používaného pro aseptické zpracování musí splňovat minimálně podmínky třídy B a musí být provedeny studie proudění vzduchu, aby se prokázala absence vstupu vzduchu během zásahů, včetně otevírání dveří, přichází-li to v úvahu.

III.3.4 Materiály použité pro rukavicové systémy (pro izolátory i pro RABS) musí vykazovat odpovídající mechanickou i chemickou rezistenci. Četnost výměny rukavic musí být stanovena ve strategii kontroly kontaminace.

- a) Požadavky na izolátory:

- Zkoušky netěsností rukavicového systému u izolátorů musí být prováděny vhodnou metodikou s ohledem na určené použití a související rizika. Zkoušky musí být prováděny ve stanovených intervalech. Obecně platí, že zkoušky neporušenosti rukavic musí být prováděny minimálně na začátku a na konci každé šarže nebo kampaně. V závislosti na délce kampaně mohou být nezbytné další zkoušky neporušenosti rukavic.

Monitorování neporušenosti rukavic musí zahrnovat optickou kontrolu spojenou s každým použitím a po každé manipulaci, jež by mohla ovlivnit neporušenost systému.

V případě činností manuálního aseptického zpracování (tj. operátor sterilní přípravek ručně připravuje, plní, umísťuje a/nebo uzavírá do otevřeného obalu), při němž se vyrábí jediná jednotka nebo šarže o malé velikosti, může četnost ověřování neporušenosti vycházet z jiných kritérií, např. na začátku a na konci každého výrobního bloku.

- Zkoušky neporušenosti/netěsností izolátorových systémů musí být prováděny ve stanovených intervalech.

- b) Požadavky na RABS: Rukavice používané v prostorech třídy A musí být sterilizovány před instalací a sterilizovány nebo účinně biologicky dekontaminovány validovanou metodou před každou výrobní kampaní. Jsou-li během operace vystaveny působení prostředí pozadí, musí se po každé expozici provést dezinfekce podle schválené metodiky. Rukavice musí být před každým použitím opticky zkontrolovány a v pravidelných intervalech musí být prováděny zkoušky neporušenosti.

III.3.5 Metody dekontaminace (čištění a biologická dekontaminace a v příslušném případě inaktivace u biologických materiálů) musí být řádně zdokumentovány. Proces čištění před krokem biologické dekontaminace je zásadně důležitý, protože jakákoli rezidua mohou účinnost procesu dekontaminace narušit. Musí být prokázáno, že prostředky používané k čištění a biologické dekontaminaci nemají nepříznivý dopad na přípravek vyráběný v RABS nebo v izolátoru.

- a) Požadavky na izolátory: Proces biologické dekontaminace vnitřku musí být automatizovaný, validovaný a kontrolován v rámci vymezených parametrů cyklu a musí zahrnovat použití sporicidního prostředku v odpovídající formě (např. v plynné nebo vaporizované formě). Rukavice musí být patřičně roztažené, s oddělenými prsty, aby se zajistil kontakt s prostředkem. Použité metody (čištění a sporicidní biologická dekontaminace) musí zajistit úplné odstranění životaschopných mikroorganismů z vnitřních povrchů a kritické zóny izolátoru.
- b) Požadavky na RABS: Sporicidní dezinfekce musí zahrnovat běžnou aplikaci sporicidního prostředku pomocí metody, která byla validována a prokázala, že obsáhne všechny plochy vnitřních povrchů a zajistí vhodné prostředí pro aseptické zpracování.

III.4 Kvalifikace čistých místností a zařízení s čistým vzduchem

III.4.1 Čisté místnosti a zařízení s čistým vzduchem, jako jsou např. jednotky jednosměrného proudění vzduchu ⁽⁸⁾, RABS a izolátory používané pro výrobu sterilních přípravků / aseptickou výrobu, musí být kvalifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Každá výrobní operace vyžaduje vhodnou úroveň čistoty prostředí za provozu, aby se minimalizovalo riziko kontaminace přípravku nebo materiálů, s nimiž se manipuluje. Musí se rovněž zachovávat vhodná úroveň čistoty ve stavu „za klidu“ i „za provozu“.

III.4.2 Čisté místnosti a zařízení s čistým vzduchem musí být kvalifikovány v souladu s přílohou V. Prostřednictvím kvalifikace čistých místností a zařízení s čistým vzduchem se posuzuje úroveň souladu klasifikované čisté místnosti nebo zařízení s čistým vzduchem s příslušnými požadavky s ohledem na určené použití ⁽⁹⁾. Součástí požadavků na kvalifikaci (přichází-li to v úvahu vzhledem k designu/provozu instalace) je následující:

- zkoušení netěsností a neporušenosti instalovaného filtračního systému,
- zkoušky proudění vzduchu – objem a rychlost,
- zkouška rozdílu tlaku vzduchu,
- zkouška a vizualizace směru proudění vzduchu,
- mikrobiální kontaminace přenášená vzduchem a na površích,
- zkouška měření teplot,
- zkouška relativní vlhkosti,
- zkouška regenerace,
- zkouška netěsností uzavřeného systému.

III.4.3 Klasifikace čistých místností je součástí kvalifikace čistých místností. Prostřednictvím klasifikace čistých místností se posuzuje úroveň čistoty vzduchu měřením celkové koncentrace částic. Činnosti klasifikace musí být naplánovány a prováděny tak, aby se zabránilo jakémukoliv dopadu na proces nebo jakost přípravku. Například úvodní klasifikace musí být provedena během simulovaných operací a opakovaná klasifikace pak během simulovaných operací nebo během simulace aseptického procesu.

III.4.4 Pro účely klasifikace čistých místností se musí měřit celkový počet částic o velikosti rovné či vyšší než 0,5 a 5 µm. Toto měření musí být prováděno za klidu a během simulovaných operací podle limitů uvedených v tabulce 1.

- Stav „za klidu“ je stav, kdy je dokončena instalace všech médií, včetně veškeré funkční vzduchotechniky (HVAC), hlavní výrobní zařízení je nainstalováno podle specifikací, avšak není v provozu a v místnosti se nenacházejí žádní pracovníci.
- Limity celkové koncentrace částic uvedené v tabulce 1 pro stav „za klidu“ musí být dosaženy po době „vyčistění“ po skončení operací a činností vyprázdnění/vyčistění linky. Doba „vyčistění“ (doporučená hodnota pod 20 minut) musí být stanovena během kvalifikace místností, zdokumentována a dodržována v postupech pro obnovu kvalifikovaného stavu čistoty, dojde-li během operace k přerušení.

⁽⁸⁾ Pro účely této přílohy se „jednotkou jednosměrného proudění vzduchu“ rozumí skříň, do které je přiváděn filtrovaný jednosměrně proudící vzduch. Tento pojem je zaměnitelný s „jednotkou laminárního proudění vzduchu“.

⁽⁹⁾ Kvalifikace čistých místností je jiný proces než monitoring prostředí.

- Stav „za provozu“ je stav, kdy je instalace čisté místnosti dokončena, systém HVAC je plně funkční, zařízení je nainstalováno a je funkční v provozním režimu vymezeném výrobcem a je přítomen maximální počet pracovníků provádějících nebo simulujících běžné provozní práce.

Tabulka 1

Maximální přípustná celková koncentrace částic pro klasifikaci

Třída čistoty	Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	za klidu	za provozu	za klidu	za provozu
A	3 520	3 520	Neuvedeno ⁽¹⁾	Neuvedeno ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Neuvedeno ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Není předem vymezeno ⁽²⁾	29 300	Není předem vymezeno ⁽²⁾

⁽¹⁾ V příslušném případě lze v souladu se strategií kontroly kontaminace nebo historickými trendy zvážit klasifikaci zahrnující částice o velikosti $5 \mu\text{m}$.

⁽²⁾ Limity pro stav za provozu pro prostory třídy D nejsou předem vymezeny. Výrobce musí určit příslušné limity pro stav za provozu na základě posouzení rizik a rutinních údajů, jak přichází v úvahu.

- III.4.5 Pro klasifikaci čistých místností se musí dodržet minimální počet míst vzorkování a jejich umístění podle normy ISO 14644, části 1. Pro prostor aseptického zpracování a prostředí pozadí (prostory třídy A, resp. třídy B) se musí zvážit další místa vzorkování vhodná s ohledem na rizika a vyhodnotit všechny kritické prostory zpracování, jako jsou místo plnění a zásobníky na uzávěry obalů. Kritická místa zpracování musí být určena na základě zdokumentovaného posouzení rizik a znalostí procesu a operací, jež mají v daném místě probíhat.
- III.4.6 Rychlost proudění vzduchu přiváděného systémy jednosměrného proudění vzduchu musí být jasně odůvodněna v protokolu kvalifikace, včetně umístění měřidla rychlosti proudění vzduchu. Rychlost proudění vzduchu musí být navržena, měřena a udržována tak, aby bylo zajištěno, že vhodný jednosměrný pohyb vzduchu bude poskytovat ochranu přípravku a otevřených komponent na pracovní pozici (např. tam, kde probíhají vysoce rizikové operace a kde jsou přípravky a/nebo komponenty exponovány). Systémy jednosměrného proudění vzduchu musí zajišťovat homogenní rychlost proudění vzduchu v rozmezí od 0,36 do 0,54 m/s (doporučená hodnota) na pracovní pozici, není-li ve strategii kontroly kontaminace odborně zdůvodněno jinak. Studie vizualizace proudění vzduchu musí korelovat s měřeními rychlosti proudění vzduchu.
- III.4.7 Úroveň mikrobiální kontaminace čistých místností musí být stanovena v rámci kvalifikace čistých místností. Počet míst vzorkování musí vycházet ze zdokumentovaného posouzení rizik a z výsledků získaných při klasifikaci místnosti, studií vizualizace proudění vzduchu a znalostí procesu a operací, které mají v daném prostoru probíhat. Maximální limity mikrobiální kontaminace během kvalifikace v jednotlivých třídách jsou uvedeny v tabulce 2. Kvalifikace musí zahrnovat jak stav „za klidu“, tak stav „za provozu“.

Tabulka 2

Maximální přípustná úroveň mikrobiální kontaminace během kvalifikace

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU (°)/m ³	Spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod. ⁽²⁾ (°)	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska
A	Bez růstu		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) Pro účely této přílohy se „jednotkou tvořící kolonie“ nebo „CFU“ rozumí jedna detekovatelná kolonie vytvářená jedním mikroorganismem nebo několika mikroorganismy. Jednotky tvořící kolonie se obvykle vyjadřují jako CFU/ml u kapalných vzorků, CFU/m³ u vzorků vzduchu a CFU/vzorek u vzorků zachycených na pevném médiu, jako jsou spadové misky nebo kontaktní desky.

(²) Spadové misky musí být exponovány po dobu trvání operací a měněny podle potřeby maximálně po 4 hodinách. Doba expozice musí vycházet ze studií výtěžnosti a nesmí umožnit vysychání použitého média.

Poznámka 1: Veškeré metody uvedené pro konkrétní třídu v tabulce se musí použít pro kvalifikaci prostoru dané třídy. Pokud se některá z metod uvedených v tabulce nepoužije nebo se použijí alternativní metody, musí se zvolený přístup řádně odůvodnit.

Poznámka 2: V celém dokumentu jsou limity vyjádřeny v CFU. Pokud se použijí odlišné nebo nové technologie, jejichž výsledky jsou vyjádřeny jinak než v CFU, musí výrobce použité limity odborně zdůvodnit a, je-li to možné, uvést jejich korelaci s CFU.

Poznámka 3: Pro kvalifikaci ochranných oděvů pracovníků se použijí limity uvedené pro kontaktní desky a otisky rukavic v tabulce 6.

Poznámka 4: Metody vzorkování nesmí představovat riziko kontaminace výrobních operací.

III.4.8 Rekvalifikace čistých místností a zařízení s čistým vzduchem musí být prováděna periodicky, v souladu se stanovenými postupy. Součástí rekvalifikace musí být minimálně následující:

- klasifikace čistých místností (celková koncentrace částic),
- zkouška neporušenosti koncových filtrů,
- měření objemu proudění vzduchu,
- ověření rozdílu tlaku vzduchu mezi místnostmi,
- zkouška rychlosti vzduchu: tato zkouška se vyžaduje pro plnicí zóny, do nichž je přiváděn jednosměrně proudící vzduch (např. při plnění terminálně sterilizovaných přípravků nebo v pozadí prostorů třídy A a RABS). U prostorů třídy B, C a D se zkouška rychlosti vzduchu musí provádět podle posouzení rizik zdokumentovaného ve strategii kontroly kontaminace. U tříd bez jednosměrného proudění vzduchu se zkouška rychlosti vzduchu nahradí zkouškou regenerace.

III.4.9 Maximální časový interval rekvalifikace prostorů třídy A a B činí šest měsíců a maximální časový interval rekvalifikace prostorů třídy C a D činí dvanáct měsíců.

Odpovídající rekvalifikace, kterou budou tvořit minimálně výše uvedené zkoušky, musí být rovněž provedena poté, kdy se dokončí implementace nápravného opatření, jehož cílem je napravit stav nevyhovujícího zařízení nebo prostor, nebo případně poté, kdy dojde ke změnám zařízení, prostor nebo procesů. Příklady změn vyžadujících rekvalifikaci zahrnují přerušení pohybu vzduchu, které ovlivní provoz zařízení, změna v designu čisté místnosti nebo v parametrech provozního nastavení systému HVAC nebo údržba, která ovlivní provoz zařízení (např. změna koncových filtrů).

III.5 Dezinfekce

- III.5.1 Zvláštní pozornost musí být věnována dezinfekci čistých místností. Konkrétně musí být čisté místnosti důkladně čistěny a dezinfikovány v souladu s písemným programem. Musí se používat několik typů dezinfekčních prostředků, aby se zajistilo, že v případě, kdy působí odlišně, jejich kombinované použití bude účinně působit proti bakteriím a plísním. Dezinfekce musí zahrnovat pravidelné používání sporicidního prostředku. Musí se provádět pravidelné monitorování, aby se posoudila účinnost dezinfekčního programu a detekovaly změny v typech mikrobiální flóry (např. organismů rezistentních vůči aktuálně používanému režimu dezinfekce).

Aby dezinfekce byla účinná, musí se provést předčistění, při kterém se odstraní povrchová kontaminace. Kromě toho musí být v některých případech zaveden proces čištění pro účinné odstraňování reziduí dezinfekčních prostředků.

- III.5.2 Proces dezinfekce musí být validován. Validací studie musí prokázat vhodnost a účinnost dezinfekčních prostředků při jejich konkrétním způsobu použití a na daném druhu povrchového materiálu, případně zástupného materiálu, je-li to odůvodněno, a musí být podkladem pro doby expirace připravených roztoků při používání.
- III.5.3 Dezinfekční prostředky a detergenty používané v prostorech třídy A a B musí být před použitím sterilní. Na dezinfekční prostředky používané v prostorech třídy C a D se může rovněž vztahovat požadavek na sterilitu, pokud je to považováno za vhodné ve strategii kontroly kontaminace. V případě, že dezinfekční prostředky a detergenty ředí/připravuje výrobce sterilního přípravku, musí tak činit způsobem, který zabrání kontaminaci, přičemž prostředky se musí monitorovat z hlediska výskytu mikrobiální kontaminace. Nařazené prostředky musí být uchovávány v předem vyčištěných obalech (a v příslušných případech sterilizovaných), a to pouze po stanovenou dobu. Pokud jsou dezinfekční prostředky a detergenty dodávány v podobě „připravené k použití“, mohou být akceptovány výsledky z analytických certifikátů nebo osvědčení o shodě, pokud úspěšně proběhla kvalifikace příslušného dodavatele.
- III.5.4 V případech, kde se používá dezinfekce čistých místností a souvisejících povrchů fumigací nebo parou (např. páry peroxidu vodíku), musí být známa a zvalidována účinnost příslušného fumigačního prostředku a disperzního systému.

ODDÍL IV**ZAŘÍZENÍ**

- IV.1 Musí být dostupný podrobný písemný popis zařízení (včetně příslušných diagramů procesů a přístrojové techniky). Ten musí být součástí úvodní kvalifikační sady a musí být průběžně aktualizován.
- IV.2 Jako součást kvalifikace musí být stanoveny požadavky na monitorování zařízení. Události spouštějící alarm v procesech a zařízení musí být monitorovány a vyhodnocovány z hlediska trendů. Četnost posuzování alarmů musí vycházet z jejich významu (přičemž kritické alarmy musí být přezkoumány okamžitě).
- IV.3 Pokud je to možné, zařízení, instalace a rozvody musí být navrženy a instalovány tak, aby obsluha, údržba a opravy mohly probíhat mimo čistou místnost. V případě, že je potřeba, aby údržba probíhala v čisté místnosti, přičemž nelze splnit požadované standardy na čistotu a/nebo aseptu, musí se zvážit taková opatření, jako je omezení přístupu do pracovního prostoru na určené pracovníky nebo vytvoření jednoznačně vymezených pracovních protokolů a postupů údržby. Musí se rovněž zvážit i další čištění, dezinfekce a monitoring prostředí. Je-li třeba zařízení sterilizovat, musí taková sterilizace proběhnout, kdykoliv je to možné, po kompletním opětovném sestavení.
- IV.4 Proces čištění musí být validován, aby jím bylo možné odstranit veškerá rezidua nebo odpady, jež by měly škodlivý dopad na účinnost používaného dezinfekčního prostředku, a minimalizovat chemickou, mikrobiální a částicovou kontaminaci přípravku během procesu a před dezinfekcí.

- IV.5 U aseptických procesů musí být sterilizovány díly, které přicházejí do přímého i nepřímého kontaktu s přípravkem. Pro účely splnění tohoto požadavku se „díly přicházejícími do přímého kontaktu s přípravkem“ rozumí díly, jimiž přípravek prochází, jako např. plnicí jehly nebo pumpy, a „díly přicházejícími do nepřímého kontaktu s přípravkem“ se rozumí díly zařízení, které nejsou v kontaktu s přípravkem, ale mohou přijít do kontaktu s jinými sterilizovanými povrchy, které jsou kritické pro celkovou sterilitu přípravku (např. sterilizované položky, jako jsou zásobníky a vodiče na zátky a sterilizované komponenty).
- IV.6 Veškeré zařízení, jako jsou sterilizátory, vzduchotechnické systémy (včetně filtrace vzduchu) a vodní systémy, musí podléhat kvalifikaci, monitorování a plánované údržbě. Po skončení údržby je třeba jejich opětovné zprovoznění schválit.
- IV.7 V případech, kdy má proběhnout neplánovaná údržba zařízení kritického pro sterilitu přípravku, musí být provedeno a zaznamenáno posouzení potenciálního dopadu na sterilitu přípravku.
- IV.8 Pásový přepravník nesmí procházet přepážkou mezi prostorem třídy A nebo B a prostorem nižší třídy čistoty vzduchu, kde probíhá zpracování, pokud není dopravníkový pás průběžně sterilizován (např. ve sterilizačním tunelu).
- IV.9 Čítače částic, včetně vzorkovací trubice, musí být kvalifikovány. U průměru trubice a poloměru ohybu se musí brát v potaz doporučené specifikace výrobce. Délky trubic nesmí přesahovat 1 m, není-li odůvodněno jinak, a počet ohybů musí být minimalizován. Pro účely klasifikace se musí použít přenosné čítače částic s krátkou délkou vzorkovací trubice. V systémech jednosměrného proudění vzduchu se musí použít izokinetické odběrové hlavice⁽¹⁰⁾. Ty musí být správně orientovány a umístěny co nejbližší kritickému místu, aby se zajistila reprezentativnost vzorků.

ODDÍL V

MÉDIA

V.1 Obecné požadavky

- V.1.1 Povaha a rozsah kontrol uplatňovaných na systémy médií musí odpovídat riziku pro jakost přípravku, které se s daným médiem pojí. Dopad média na jakost přípravku musí být stanoven prostřednictvím posouzení rizik a zdokumentován ve strategii kontroly kontaminace.

Obecně platí, že za rizikovější se považují média, která:

- se dostávají do přímého kontaktu s přípravkem, např. voda pro promývání a proplach, plyny a pára pro sterilizaci,
- se dostávají do kontaktu s materiály, jež se nakonec stanou součástí přípravku,
- se dostávají do kontaktu s povrchy, jež přicházejí do kontaktu s přípravkem,
- mají jiný přímý dopad na přípravek.

- V.1.2 Systémy médií se musí navrhnout, instalovat, kvalifikovat, provozovat, udržovat a monitorovat způsobem, který zajistí, že daný systém médií bude fungovat v souladu s očekáváním.
- V.1.3 Výsledky kritických parametrů a kritických znaků jakosti vysoce rizikových médií musí být předmětem pravidelné analýzy trendů, aby se zajistilo, že bude zachována odpovídající vhodnost médií.

⁽¹⁰⁾ Pro účely této přílohy se „izokinetickou odběrovou hlavici“ rozumí odběrová hlavice navržená tak, aby narušila proud vzduchu v minimální možné míře tak, aby do trysky vletly stejné částice jako ty, které by přešly do prostoru, pokud by tryska nebyla přítomna (tj. za takových podmínek vzorkování, při kterých je střední rychlost proudění vzduchu vstupujícího do ústí odběrové sondy téměř stejná (± 20 %) jako střední rychlost proudění vzduchu v daném místě).

- V.1.4 Záznamy o instalaci systémů médií se musí vést po celou dobu životního cyklu daného systému a musí zahrnovat výkresy a schematické diagramy, seznamy konstrukčních materiálů a systémové specifikace. Mezi důležité informace, které je třeba uchovávat, patří:
- směr toku v potrubí, sklon, průměr a délka,
 - podrobnosti o nádržích a nádobách,
 - ventily, filtry, odtoky, místa vzorkování a místa používání.
- V.1.5 V čistých místnostech nesmí být přítomny trubky, potrubí a další rozvodné sítě. Je-li jejich přítomnost nevyhnutelná, musí být nainstalovány takovým způsobem, aby nevytvářely výklenky, neutěsněné otvory nebo povrchy, které je obtížné vyčistit. Kromě toho musí instalace umožnit čištění a dezinfekci vnějších povrchů trubek.
- V.2 **Vodní systémy ⁽¹⁾**
- V.2.1 Zařízení na úpravu vody a rozvodné soustavy se musí navrhnout, konstruovat, instalovat, uvést do provozu, kvalifikovat, monitorovat a udržovat tak, aby se zabránilo mikrobiologické kontaminaci a zajistil se spolehlivý zdroj vody příslušné jakosti. Zejména musí být přijata opatření k minimalizaci rizika přítomnosti částic, mikrobiální kontaminace/proliferace a endotoxinů/pyrogenů (např. takový sklon trubek, který zajistí kompletní odtok, a neexistence slepých ramen ⁽¹²⁾). V případě, že jsou součástí systému filtry, musí být věnována zvláštní pozornost jejich monitorování a údržbě.
- V.2.2 Vodní systémy musí být kvalifikovány a validovány tak, aby se zajistila odpovídající úroveň fyzikální, chemické a mikrobiologické kontroly se zohledněním vlivu sezónních rozdílů.
- V.2.3 Tok vody musí zůstat ve všech trubkách vodního rozvodného systému turbulentní, aby se minimalizovalo riziko mikrobiální adheze a následné tvorby biofilmu. Průtok musí být stanoven během kvalifikace a musí se pravidelně monitorovat.
- V.2.4 Voda pro injekce musí být vyráběna z vody splňující specifikace, které byly vymezeny v průběhu procesu kvalifikace, uchovávána a distribuována způsobem, který minimalizuje riziko mikrobiálního růstu (např. nepřetržitou cirkulací při teplotě nad 70 °C). Kromě toho musí být voda pro injekce vyráběna destilací nebo procesem purifikace, který je rovnocenný destilaci, jako je např. reverzní osmóza společně s dalšími vhodnými metodami, jako je např. elektrodeionizace (EDI), ultrafiltrace nebo nanofiltrace.
- V.2.5 Pokud jsou nádrže na uchovávání vody pro injekce vybaveny hydrofobními odvězdušovacími filtry zadržujícími bakterie, nesmí se takové filtry stát zdrojem kontaminace a neporušenost filtru musí být před instalací a po použití vyzkoušena. Musí být zavedeny kontroly, aby se zabránilo tvorbě kondenzace na filtru (např. zahrátím).
- V.2.6 Aby se minimalizovalo riziko tvorby biofilmu, musí se provádět sterilizace, dezinfekce nebo regenerace vodních systémů podle předem stanoveného plánu a také jako nápravné opatření, vzniknou-li výsledky nesplňující limity nebo specifikace. Po dezinfekci vodního systému chemikáliemi musí následovat validovaný postup oplachu/proplachu. Kromě toho musí být voda po dezinfekci/regeneraci otestována. Výsledky chemických zkoušek musí být zkontrolovány před tím, než bude vodní systém opět použit, a musí být ověřeno, že výsledky mikrobiologických zkoušek / zkoušek na přítomnost endotoxinů splňují specifikace před zahájením certifikace / propouštění šarží vyrobených s použitím vody z daného systému.

⁽¹⁾ Pro účely této přílohy se „vodním systémem“ rozumí systém výroby, uchovávání a rozvodu vody, obvykle vyhovující konkrétnímu lékopisnému stupni (např. čištěná voda a voda pro injekce).

⁽¹²⁾ Pro účely této přílohy se „slepým ramenem“ rozumí délka necirkulující trubky (v níž tekutina může zůstat statická), která je větší než 3 vnitřní průměry trubky.

- V.2.7 Musí se provádět pravidelné průběžné chemické a mikrobiologické monitorování vodních systémů, aby se zajistilo, že voda bude stále splňovat lékopisné požadavky. Úrovně varování musí vycházet z údajů z počáteční kvalifikace a poté podléhat pravidelnému přehodnocení podle údajů získávaných při následných rekvalifikacích, z běžného monitorování a šetření. Musí se provádět přezkoumání údajů z průběžného monitorování, aby bylo možné identifikovat veškeré nepříznivé trendy v účinnosti systému. Programy vzorkování musí vycházet z údajů z kvalifikace, zohledňovat místa vzorkování potenciálních nejhorších případů a zajistit, že každý den bude zahrnut alespoň jeden reprezentativní vzorek vody, která se používá pro výrobní procesy, a veškeré další požadavky, které mohou být nezbytné v souladu se strategií kontroly kontaminace. Aby se zajistil odběr reprezentativních vzorků vody pro účely pravidelných analýz, musí programy vzorkování zahrnovat všechny výstupy a místa používání, s uvedením intervalu.
- V.2.8 Odchyly od úrovně varování musí být zdokumentovány a přezkoumány a musí se začlenit šetření za účelem stanovení, zda odchylka představuje jednu (izolovanou) událost, nebo zda výsledky poukazují na možný nepříznivý trend či zhoršenou funkci systému. Každá odchylka od akčního limitu musí být prošetřena, aby se stanovily pravděpodobné základní příčiny a veškeré potenciální dopady na jakost přípravků a výrobní procesy.
- V.2.9 Systémy vody pro injekce musí zahrnovat systémy kontinuálního monitorování, např. celkového organického uhlíku (TOC) a vodivosti, neboť ty mohou lépe vyjadřovat celkovou účinnost systému než diskrétní vzorkování. Umístění senzorů musí vycházet z rizika.
- V.2.10 Voda používaná při výrobě musí být v souladu s aktuální monografií příslušného lékopisu.

V.3 **Pára používaná jako přímé sterilizační médium**

- V.3.1 Voda dodávaná do generátoru čisté páry musí být vhodně purifikována. Generátory čisté páry musí být navrženy, kvalifikovány a provozovány způsobem, který zajistí, že jakost produkované páry bude splňovat stanovené chemické hodnoty a hladiny endotoxinů.
- V.3.2 Pára používaná jako přímé sterilizační médium musí být odpovídající jakosti a nesmí obsahovat žádné příměsi v úrovni, jež by mohla způsobit kontaminaci přípravku nebo zařízení. V případě generátorů dodávajících čistou páru používanou k přímé sterilizaci materiálů nebo povrchů, které přicházejí do kontaktu s přípravkem (např. porézní tvrdé autoklávové náplně), musí parní kondenzát splňovat požadavky aktuální monografie příslušného lékopisu pro vodu pro injekce (mikrobiologické zkoušení není pro parní kondenzát povinné). Musí být také zaveden vhodný plán vzorkování, aby se zajistilo, že pro účely pravidelných analýz bude získáván reprezentativní vzorek čisté páry. Ostatní jakostní charakteristiky čisté páry používané pro sterilizaci musí být pravidelně hodnoceny podle validovaných parametrů, které musí, není-li odůvodněno jinak, zahrnovat nekondenzující plyny, hodnotu (frakci) suchosti a stupeň přehřátí.

V.4 **Rozvody plynů a vakua**

- V.4.1 Plyny přicházející do přímého styku s přípravkem nebo povrchy primárního obalu musí vykazovat odpovídající chemickou, částicovou a mikrobiologickou jakost. Veškeré relevantní parametry, včetně obsahu oleje a vody, musí být specifikovány se zohledněním použití a typu plynu, způsobu generování plynu a v příslušném případě musí být v souladu s aktuální monografií příslušného lékopisu nebo musí splňovat požadavek na jakost přípravku.

- V.4.2 Plyny používané při aseptických procesech musí být filtrovány pomocí sterilizujících filtrů ⁽¹³⁾ (s jmenovitou velikostí pórů max. 0,22 µm) v místě použití. Pokud se filtr používá vždy pro jednu šarži (např. filtrace plynu používaného pro překryv asepticky plněných přípravků) nebo jako odvzdušňovací filtr nádoby na přípravek, musí být výsledky zkoušky neporušenosti přezkoumány v rámci procesu certifikace/propouštění šarží. Veškeré přenosové potrubí nebo trubky nacházející se za koncovým sterilizujícím filtrem se musí sterilizovat. Pokud se v procesu používají plyny, musí být v místě použití prováděno pravidelné mikrobiologické monitorování daného plynu
- V.4.3 Pokud zpětný tok vakuových nebo tlakových systémů představuje potenciální riziko pro přípravek, musí být zavedeny mechanismy bránící zpětnému toku po vypnutí vakuového nebo tlakového systému.
- V.5 **Vyhřívací, chladičí a hydraulické systémy**
- V.5.1 Pokud je to možné, musí být hlavní části zařízení souvisejícího s vyhřívacími, chladičími a hydraulickými systémy umístěny mimo místnost, kde probíhá plnění. Musí být zavedeny patřičné kontroly, aby se zabránilo jakémukoliv úniku nebo křížové kontaminaci v souvislosti s provozními tekutinami.
- V.5.2 Musí být zavedeny patřičné systémy, které zajistí, aby veškeré úniky z těchto systémů, jež by mohly představovat riziko pro přípravek, byly detekovány (např. indikační systém pro úniky).

ODDÍL VI

PRACOVNÍCI

- VI.1 Výrobce musí zajistit, aby byl k dispozici dostatečný počet patřičně kvalifikovaných a vyškolených pracovníků se zkušenostmi s výrobou a zkoušením sterilních přípravků a prací s konkrétními výrobními technologiemi používanými k výrobním operacím na daném pracovišti.
- VI.2 V čistých místnostech smí být přítomen pouze minimální počet potřebných pracovníků. Maximální počet operátorů v čistých místnostech musí být stanoven a zdokumentován. Maximální počet operátorů, kteří smí být přítomni v čisté místnosti, musí být náležitě zohledněn během takových činností, jako je počáteční kvalifikace a simulace aseptického procesu, aby nebylo ohroženo zabezpečení sterility.
- VI.3 Všichni pracovníci, včetně pracovníků provádějících čištění, údržbu, monitorování a těch, kteří vstupují do čistých místností, se musí pravidelně školit v aspektech relevantních pro výrobu sterilních přípravků / aseptickou výrobu, včetně oblékání, základních prvků mikrobiologie a hygieny, se zvláštním zaměřením na postupy v čistých místnostech, kontrolu kontaminace, aseptické postupy a ochranu sterilních přípravků (pro operátory vstupující do čistých místností třídy B a/nebo zasahující do třídy A) a možné dopady pro léčená zvířata, pokud by přípravek nebyl sterilní / nesplňoval požadované specifikace jakosti. Úroveň školení musí vycházet z významu dané funkce a prostoru, v němž pracovníci pracují.
- VI.4 Pracovníci vstupující do prostorů třídy A a B musí být vyškoleni na aseptické oblékání a aseptické chování. Soulad s postupy aseptického oblékání musí být potvrzen posouzením před zahájením výkonu jejich funkce a musí být pravidelně posuzován znovu (alespoň jednou ročně). Součástí posuzovacího procesu musí být optická i mikrobiální kontrola (zaměřená na sledovaná místa, jako jsou prsty v rukavicích, předloktí, hrudník a maska (rouška/čelo)).

⁽¹³⁾ Pro účely této přílohy se „sterilizujícím filtrem“ rozumí filtr, který, pokud je řádně zvalidován, odstraní vymezenou mikrobiální zátěž z kapaliny nebo plynu, čímž se dosáhne sterilního filtrátu. Velikost pórů takových filtrů obvykle bývá maximálně 0,22 µm.

- VI.5 Přístup do prostorů třídy A a třídy B, kde probíhají nebo budou probíhat aseptické operace bez dohledu, musí být omezen na pracovníky s patřičnou kvalifikací, kteří prošli posouzením oblékání a účastnili se úspěšné simulace aseptického procesu.

Nekvalifikovaní pracovníci nesmí vstupovat za provozu do čistých místností třídy B nebo třídy A. Je-li to ve výjimečných případech nutné, výrobce stanoví písemné postupy popisující proces, kterým nekvalifikovaní pracovníci mohou vstupovat do prostorů třídy A a B. Během činnosti nekvalifikovaných pracovníků musí nad nimi vykonávat dohled zplnomocněná osoba výrobce a musí hodnotit dopad těchto činností na čistotu prostoru. Vstup těchto osob musí být posouzen a zaznamenán.

- VI.6 Musí být zaveden postup pro vyloučení pracovníků na základě aspektů zahrnujících průběžné posuzování a/ nebo identifikace nepříznivého trendu z programu monitorování pracovníků a/nebo pokud byli zapojeni do neúspěšné simulace aseptického procesu. Po vyloučení musí daný operátor znovu absolvovat školení a kvalifikaci dříve, než mu bude povoleno znovu se jakkoliv zapojit do aseptických postupů. V případě operátorů vstupujících do čistých místností třídy B nebo provádějících zásahy do třídy A se doporučuje, aby tato rekvalifikace obsahovala i účast v úspěšné simulaci aseptického procesu.

- VI.7 Zásadní jsou vysoké standardy osobní hygieny a čistoty. Pokud příslušní pracovníci ohlásí zdravotní stav, který by mohl způsobit nežádoucí mikrobiální riziko nebo pokud je tento stav jinak zjevný, musí jim být zamezen přístup do čistých místností. Zdravotní stav a kroky, které musí být učiněny ve vztahu k pracovníkům, kteří by mohli způsobit nežádoucí mikrobiální riziko, musí být zdokumentovány v příslušných postupech.

- VI.8 Pracovníci, kteří se podílejí na manipulaci/zpracování materiálů lidského/zvířecího původu nebo kultur mikroorganismů jiných, než jsou ty, které se používají ve stávajícím výrobním procesu, nebo na jakýchkoliv činnostech, jež by mohly mít negativní dopad na jakost (např. mikrobiální kontaminací), nesmí vstupovat do čistých prostorů, s výjimkou případu, kdy jsou dodrženy a zdokumentovány jednoznačně stanovené a účinné postupy dekontaminace a vstupu.

- VI.9 Náramkové hodinky, make-up, šperky, ostatní osobní věci, jako jsou mobilní telefony a jakékoliv zbytečné předměty, nejsou v čistých prostorech povoleny. Elektronická zařízení používaná v čistých místnostech, např. mobilní telefony a tablety, které poskytne výrobce výhradně pro použití v čistých místnostech, mohou být přípustná, pokud jsou vhodně navržena tak, aby je bylo možné vyčistit a vydezinfikovat v míře úměrné třídě, v níž se používají. Používání a dezinfekce takových zařízení se musí zahrnout do strategie kontroly kontaminace.

- VI.10 Oblékání do čistých místností a mytí rukou musí být v souladu s písemnými postupy navrženými za účelem minimalizace kontaminace oblečení určeného pro čisté místnosti a/nebo přenosu kontaminantů do čistých prostorů.

- VI.11 Oblečení a jeho jakost musí být vhodné pro daný proces a třídu pracovního prostoru. Oděv musí být nošen způsobem, který chrání přípravek před kontaminací. Pokud má typ požadovaného oděvu chránit operátora před přípravkem, nesmí omezit ochranu přípravku před kontaminací.

Součásti oděvů se musí opticky zkontrolovat, zda jsou čisté a neporušené bezprostředně před oblečením a po oblečení. Neporušenost obleku se rovněž musí zkontrolovat při odchodu. U sterilizovaných součástí oděvu a ochrany očí se musí před jejich použitím zkontrolovat, zda prošly procesem sterilizace, odpovídají své určené době používání a zda nebyl jejich obal porušen. Součásti oděvů na opakované použití (včetně ochrany očí) se musí nahradit, pokud se zjistí poškození, nebo ve stanovené frekvenci, která se určí při kvalifikačních studiích. Kvalifikace součástí oděvu musí zohlednit veškeré nezbytné požadavky na testování oděvů, včetně poškození oděvů, které nemusí být zjistitelné samotnou optickou kontrolou.

VI.12 Popis typického oblečení vyžadovaného pro jednotlivé třídy čistoty je uveden níže:

a) Třída B (včetně přístupu/zásahů do třídy A):

- vhodné součásti oděvů, které jsou vyhrazeny k použití pod sterilizovaným oblekem, se musí obléci před tímto oblekem,
- při oblékání sterilizovaných součástí oděvu se musí používat řádně sterilizované nepráškové gumové nebo plastové rukavice,
- sterilní pokrývka hlavy musí zakrývat všechny vlasy a ochlupení (i na obličeji) a, není-li spojena se zbytkem obleku, musí se zastrčit do krční části sterilního obleku,
- musí se nosit sterilní rouška a sterilní ochrana očí (např. ochranné brýle), které překryjí veškerou pokožku obličeje a zabrání uvolňování kapének a částic,
- musí se nosit vhodná sterilizovaná obuv (např. vysoké návleky),
- nohavice musí být zastrčeny do obuvi a rukávy musí být zastrčeny do druhého páru sterilních rukavic oblečených přes rukavice, jež měl pracovník na sobě při oblékání obleku,
- ochranný oděv musí minimalizovat odlučování vláken nebo částic a nesmí propouštět částice odloučené z těla, efektivita oděvu z hlediska odlučování a nepropouštění částic musí být posouzena při kvalifikaci oděvu,
- oděvy se musí balit a skládat tak, aby operátoři mohli oblek obléknout, aniž by se dotkli vnějšího povrchu obleku a aniž by se oblek dotknul podlahy.

b) Třída C:

- vlasy, vousy a kníry musí být zakryté,
- oblečení musí sestávat z jednodílného nebo dvoudílného kalhotového obleku se staženými rukávy na zápěstí a s vysokým límcem a na nohou musí být patřičně vydezinfikovaná obuv nebo návleky; z oblečení se smí jen minimálně uvolňovat vlákna a částice,
- v prostorech třídy C může být vyžadováno další oblečení, včetně rukavic a roušek, pokud se provádějí činnosti představující riziko kontaminace.

c) Třída D:

- vlasy, vousy a kníry musí být zakryté,
- používá se běžný ochranný oblek a patřičně vydezinfikovaná obuv nebo návleky,
- musí se přijmout vhodná opatření zamezující veškerému zavlečení kontaminantů z vnějších prostorů obklopujících čisté prostory,
- v prostorech třídy D může být vyžadováno další oblečení, včetně rukavic a roušek, pokud se provádějí činnosti představující riziko kontaminace.

VI.13 Oblékání do čistých místností se musí provádět v převlékacích místnostech odpovídající třídy čistoty, aby se zajistilo zachování čistoty obleku. Do převlékacích místností vedoucích přímo do prostorů třídy B a C se nesmí přinášet oděvy nošené venku, včetně ponožek (výjimkou je pouze osobní spodní prádlo). Kromě toho je před vstupem do převlékacích místností pro prostory třídy B a C nutné obléci jednodílné nebo dvoudílné pracovní kalhotové obleky zakrývající paže a nohy v plné délce a pracovní ponožky zakrývající chodidla. Pracovní obleky a ponožky nesmí představovat riziko kontaminace pro převlékací prostory nebo procesy.

- VI.14 Každý operátor vstupující do prostorů třídy B nebo A se musí před každým vstupem obléci do čistého, sterilizovaného ochranného oděvu (včetně ochrany očí a roušek) odpovídající velikosti. Maximální doba, po kterou může mít sterilizovaný oblek na sobě před výměnou během směny, musí být vymezena v kvalifikaci daného oděvu
- VI.15 Rukavice musí být během operací pravidelně dezinfikovány. Oděvy a rukavice musí být okamžitě vyměněny, pokud se poškodí a představují jakékoliv riziko kontaminace přípravku.
- VI.16 Oděvy pro čisté prostory na opakované použití se musí čistit v prádelnách patřičně oddělených od výrobních činností, a to podle kvalifikovaného postupu zajišťujícího, že v procesu opakovaného praní nedojde k poškození oděvů ani k jejich kontaminaci vlákny nebo částicemi. Používané prádelny nesmí představovat riziko kontaminace ani křížové kontaminace. Po vyprání a před zabalením se musí oděvy opticky prohlédnout, zda nejsou poškozeny a jsou na pohled čisté. Postupy manipulace s oděvy musí být stanoveny v rámci programu kvalifikace oděvů a musí zahrnovat maximální počet pracích a sterilizačních cyklů.
- VI.17 Činnosti v čistých prostorech, které nejsou kritické pro výrobní procesy, musí být omezeny na minimum, především v době, kdy probíhají aseptické operace. Pohyb pracovníků musí být pomalý, kontrolovaný a metodický, aby se zabránilo nadměrnému odlučování částic a organismů. Operátoři provádějící aseptické operace musí vždy dodržovat aseptické postupy, aby se zabránilo změnám v proudění vzduchu, jež by mohly do kritické zóny přivést vzduch nižší jakosti. Kromě toho musí být omezen pohyb v prostoru obklopujícím kritickou zónu a musí se zamezit vzniku překážek v cestě jednosměrného proudění vzduchu (prvního vzduchu).

ODDÍL VII

VÝROBA A SPECIFICKÉ TECHNOLOGIE

VII.1 **Terminálně sterilizované přípravky** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1 Příprava komponent a materiálů musí probíhat v čisté místnosti minimálně třídy D, aby se omezilo riziko kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi, a přípravek byl tak vhodný ke sterilizaci. Avšak pokud existuje vysoké nebo neobvyklé riziko mikrobiální kontaminace přípravku (např. přípravek aktivně podporuje mikrobiální růst, má delší stanovenou maximální dobu před plněním nebo se většinou nezpracovává v uzavřených nádobách), musí příprava probíhat v prostředí minimálně třídy C. Příprava mastí, krémů, suspenzí a emulzí před terminální sterilizací musí rovněž probíhat v prostředí minimálně třídy C.

Odchylně od prostředí třídy C stanoveného výše může ve výjimečných případech, např. pokud výrobní proces zahrnuje tvorbu prášku/prachu, již nelze přiměřenými prostředky zabránit, příprava přípravků pro terminální sterilizaci probíhat v prostředí třídy D. Pro zavedení třídy D v tomto výjimečném případě je výrobce povinen provést posouzení rizik a uplatnit vhodná opatření, aby zajistil, že nedojde k negativnímu dopadu na jakost přípravku. To musí být zdokumentováno ve strategii kontroly kontaminace.

- VII.1.2 Primární obaly a komponenty musí být čistěny validovanými procesy, aby se zajistila odpovídající kontrola kontaminace částicemi, endotoxiny/pyrogeny a biologickou zátěží.

⁽¹⁴⁾ Pro účely této přílohy se „terminální sterilizací“ rozumí použití smrtícího sterilizačního prostředku nebo podmínek na přípravek v konečném obalu, aby se dosáhlo předem stanovené hladiny sterilizační jistoty v hodnotě 10^{-6} nebo lepší (např. teoretická pravděpodobnost přítomnosti jediného životaschopného mikroorganismu na sterilizované jednotce nebo v ní je maximálně 1×10^{-6}).

- VII.1.3 Plnění přípravků pro terminální sterilizaci musí probíhat v prostředí minimálně třídy C. Jestliže je přípravek vystaven neobvyklému riziku kontaminace z prostředí (např. protože operace plnění je pomalá, obaly mají široká hrdla nebo jsou před uzavřením exponovány déle než několik vteřin), musí být přípravek plněn v prostorech třídy A s pozadím minimálně třídy C, s výjimkou případu, kdy jsou zavedena doplňková opatření k zajištění toho, že nedojde k negativnímu dopadu na jakost přípravku; v takovém případě musí plnění probíhat v prostředí minimálně třídy D.
- VII.1.4 Kde je to možné, součástí zpracování nerozplněných roztoků musí být krok filtrace pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy, aby se snížila úroveň biologické zátěže a počty částic před plněním přípravku do konečného obalu, přičemž musí být stanovena maximální přípustná doba mezi přípravou a plněním.
- VII.1.5 Příklady operací prováděných v různých třídách jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Příklady operací a tříd u operací přípravy a zpracování terminálně sterilizovaných přípravků

Třída A	Plnění přípravků vystavených neobvyklému/vysokému riziku mikrobiální kontaminace, s výjimkou případu, kdy lze odůvodnit nižší třídu v souladu s oddílem VII.1.3.
Třída C	Příprava roztoků vystavených neobvyklému/vysokému riziku mikrobiální kontaminace, s výjimkou případu, kdy lze odůvodnit třídu D v souladu s druhým pododstavcem oddílu VII.1.1. Plnění přípravků (jiných než těch, u nichž je vyžadována třída A), s výjimkou případu, kdy lze odůvodnit třídu D v souladu s oddílem VII.1.3.
Třída D	Příprava roztoků a komponent pro následné plnění.

VII.2 Aseptická příprava a zpracování

- VII.2.1 Aseptický proces musí být zdokumentován ve strategii kontroly kontaminace. Konkrétně musí být identifikována a posouzena rizika pojící se s aseptickým procesem i veškeré související požadavky a musí být identifikovány vhodné kontroly, včetně kritérií přijatelnosti pro tyto kontroly, požadavků monitorování a přezkoumání jejich účinnosti. Metody a postupy udržování těchto rizik pod kontrolou musí být jasně popsány a zavedeny. Přípustná zbytková rizika musí být formálně zdokumentována.
- VII.2.2 Opatření k minimalizaci kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi musí být popsána ve strategii kontroly kontaminace a musí být implementována během přípravy aseptického prostředí, během všech fází zpracování (včetně fází před sterilizací nerozplněného přípravku a po ní) a do doby uzavření přípravku v konečném obalu. Přítomnost materiálů náchylných k odlučování částic a vláken musí být v čistých místnostech minimalizována.
- VII.2.3 Kde je to možné, musí být zváženo použití takového zařízení, jako jsou RABS, izolátory nebo jiné systémy, aby se snížila potřeba kritických zásahů⁽¹⁵⁾ do prostorů třídy A a minimalizovalo se riziko kontaminace. S cílem eliminovat přímé kritické zásahy člověka lze rovněž zvážit využití robotických a automatizovaných procesů (např. tunely se suchým teplem, automatizované plnění lyofilizátoru, sterilizace v místě).
- VII.2.4 Příklady operací prováděných v různých třídách prostředí jsou uvedeny v tabulce 4.

⁽¹⁵⁾ Pro účely této přílohy se „kritickým zásahem“ rozumí zásah do kritické zóny.

Tabulka 4

Příklady operací a tříd u operací aseptické přípravy a zpracování

Třída A	— Aseptické sestavení plnicího zařízení. — Spoje vytvořené za aseptických podmínek (tam, kde jsou exponované sterilizované povrchy přicházející do kontaktu s přípravkem) za koncovým sterilizujícím filtrem. Tyto spoje se musí sterilizovat parou v místě, kdykoliv je to možné. — Aseptická formulace a mísení. — Doplnění sterilního nerozplněného přípravku, obalů a uzávěrů. — Vyjímání a chlazení nechráněných (např. nezabalených) položek ze sterilizátorů. — Posouvání a dopravování sterilních komponent primárních obalů po aseptické plnicí lince v nezabaleném stavu. — Aseptické plnění, uzavírání obalů, jako jsou ampule, uzávěry lahvíček, přenos otevřených nebo částečně uzavřených lahvíček. — Plnění lyofilizátoru.
Třída B	— Pozadí podporující prostory třídy A (nejedná-li se o izolátor). — Posouvání a dopravování zařízení, komponent a pomocných položek chráněných před okolním prostředím do prostorů třídy A.
Třída C	— Příprava roztoků určených k filtraci včetně vzorkování a dávkování.
Třída D	— čišťení zařízení. — Manipulace s komponentami, zařízením a příslušenstvím po vyčištění. — Sestavení vyčištěných komponent, zařízení a příslušenství pod proudem vzduchu filtrovaným HEPA filtrem před sterilizací. — Sestavení uzavřených a sterilizovaných systémů na jedno použití pomocí vnitřně sterilních spojovacích prostředků ⁽¹⁾.

(¹) Pro účely této přílohy se „vnitřně sterilním spojovacím prostředkem“ rozumí prostředek, který snižuje riziko kontaminace v průběhu procesu spojování; může se jednat o mechanické nebo fúzní utěsnění.

VII.2.5 V případě přípravků, jejichž konečnou lékovou formu nelze filtrovat, jsou za vhodná považována tato opatření:

- veškeré zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem a komponentami musí být před použitím sterilizováno,
- veškeré suroviny nebo meziprodukty musí být sterilizovány a přidávány asepticky,
- nerozplněné roztoky nebo meziprodukty musí být sterilizovány.

VII.2.6 Vybalování, sestavování a příprava sterilizovaného zařízení, komponent a pomocných položek přicházejících přímo či nepřímo do kontaktu s přípravkem musí být považováno za aseptický proces a prováděno v prostorech třídy A s pozadím třídy B. Nastavení plnicí linky a plnění přípravku musí být považováno za aseptický proces a prováděno v prostorech třídy A s pozadím třídy B. Používá-li se izolátor, pozadí musí být v souladu s oddílem III.3.3 této přílohy.

VII.2.7 Příprava a plnění přípravků, jako jsou masti, krémy, suspenze a emulze, se musí provádět v prostorech třídy A s pozadím třídy B, jsou-li přípravek a komponenty vystaveny prostředí a přípravek není poté filtrován (sterilizujícím filtrem) ani terminálně sterilizován. Používá-li se izolátor nebo RABS, pozadí musí být v souladu s oddílem III.3.3 této přílohy.

- VII.2.8 Aseptické spoje se musí provádět v prostorech třídy A s pozadím třídy B, nejsou-li následně sterilizovány v místě nebo vytvářeny pomocí vnitřně sterilních spojovacích prostředků, které minimalizují veškerou potenciální kontaminaci z bezprostředního prostředí. Vnitřně sterilní spojovací prostředky musí být navrženy tak, aby zmírňovaly riziko kontaminace. Používá-li se izolátor, pozadí musí být v souladu s oddílem III.3.3 této přílohy.

Aseptické spoje musí být náležitě posouzeny a jejich účinnost ověřena.

- VII.2.9 Aseptické manipulace (včetně nikoliv vnitřně sterilních spojovacích prostředků) musí být minimalizovány pomocí takových technických řešení, jako je předem sestavené a sterilizované zařízení. Kdykoliv je to proveditelné, musí být potrubí a zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem předem sestaveno a sterilizováno v místě.

- VII.2.10 Musí být stanoven seznam přípustných a kvalifikovaných zásahů, obvyklých⁽¹⁶⁾ i nápravných, k nimž může při výrobě dojít. Typy obvyklých a nápravných zásahů a způsob jejich provádění se musí nejprve zhodnotit v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost a výsledkem simulace aseptického procesu a poté se musí zajistit jejich stálá aktuálnost.

Zásahy musí být pečlivě koncipovány, aby se zajistila účinná minimalizace rizika kontaminace prostředí, procesu a přípravku, včetně zohlednění veškerých dopadů na proudění vzduchu a kritické povrchy⁽¹⁷⁾ a přípravky. Kdykoliv je to možné, musí být použita technická řešení umožňující minimalizovat vstupy operátorů během zásahů. Vždy se musí dodržovat aseptické postupy, včetně používání sterilních nástrojů pro účely manipulace.

Nepovolené/nekvalifikované zásahy lze provádět pouze za výjimečných okolností, po řádném zvážení rizik souvisejících se zásahem a po schválení ze strany oddělení jakosti. Kromě toho musí být podrobnosti prováděného zásahu zaznamenány, důkladně posouzeny odborem jakosti a zohledněny při propouštění dané šarže.

- VII.2.11 Zásahy a odstávky musí být zaznamenány do záznamů o šarži. Každá odstávka linky nebo zásah se musí dostatečně zdokumentovat v záznamech o šarži s uvedením příslušného času, délky trvání události a zúčastněných operátorů

- VII.2.12 Doba trvání jednotlivých součástí aseptické přípravy a zpracování se musí co nejvíce minimalizovat a musí být stanovena validovaná maximální doba, včetně:

- udržovací doby mezi čistěním, sušením a sterilizací zařízení, komponent a obalů,
- udržovací doby pro sterilizované zařízení, komponenty a obaly před použitím a během plnění/sestavení,
- udržovací doby pro dekontaminované prostředí, jako je RABS nebo izolátor, před použitím,
- doby mezi začátkem přípravy přípravku a jeho sterilizací nebo filtrací pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy (přichází-li v úvahu) až do konce procesu aseptického plnění. Musí být stanoveny maximální přípustné doby pro každý přípravek, jež zohlední složení přípravku a způsob uchovávání,
- udržovací doby u sterilizovaných přípravků před plněním,
- doby aseptického zpracování a
- doby plnění.

⁽¹⁶⁾ Pro účely této přílohy se „obvyklými zásahy“ rozumí zásahy, které jsou nedílnou součástí aseptického procesu a jsou nutné pro sestavení, běžný provoz nebo monitorování (např. aseptické sestavení, doplňování zásobníků, vzorkování prostředí) a které jsou stanoveny v příslušných standardních operačních postupech / pracovních návodech.

⁽¹⁷⁾ Pro účely této přílohy se „kritickým povrchem“ rozumí povrch, který může přicházet do přímého kontaktu s přípravkem, jeho obaly nebo uzávěry nebo může jinak přímo ovlivňovat jejich sterilitu / absenci kontaminace.

VII.2.13 Aseptické operace (včetně simulace aseptického procesu) musí pravidelně sledovat pracovníci s odbornými zkušenostmi v oblasti aseptického zpracování, aby se ověřila správnost provádění operací, včetně chování operátorů v čisté místnosti, a případně se řešily nesprávné postupy, jsou-li zjištěny.

VII.3 Závěrečné operace

VII.3.1 Otevřené primární obaly musí být udržovány za podmínek odpovídajících třídě A, s patřičným pozadím pro technologii, jak popisuje oddíl III.3.3. Na částečně uzavřené lahvičky nebo předplněné stříkačky se vztahují rovněž doplňkové požadavky stanovené v oddíle VII.7.6.

VII.3.2 Konečné obaly musí být uzavírány vhodně validovanými metodami.

VII.3.3 Pokud se konečné obaly uzavírají zatavením, jako např. Blow-Fill-Seal, Form-Fill-Seal, nízkoobjemové a vysokoobjemové parenterální vaky a skleněné nebo plastové ampule, musí být stanoveny, účinně kontrolovány a monitorovány během operací kritické parametry a proměnné, které ovlivňují neporušenost uzávěru.

Skleněné ampule, jednotky Blow-Fill-Seal a nízkoobjemové obaly (≤ 100 ml) uzavřené zatavením musí být podrobeny 100% zkouškám těsnosti pomocí validovaných metod. U vysokoobjemových obalů (> 100 ml) uzavřených zatavením může být přípustné omezené vzorkování, je-li to odborně zdůvodněno a podloženo údaji prokazujícími konzistentnost stávajícího procesu a vysokou úroveň kontroly procesu. Optická kontrola se za přípustnou metodu zkoušení těsnosti nepovažuje.

VII.3.4 Vzorky přípravků, u nichž se používá jiný systém než zatavení, musí být odebírány a kontrolovány na těsnost pomocí validovaných metod. Četnost zkoušení musí vycházet ze znalostí používaných obalů a systémů uzavírání a zkušeností s nimi. Plán vzorkování musí být odborně zdůvodněný a musí vycházet z takových informací, jako je řízení dodavatelů, specifikace obalových komponent a znalosti procesu.

VII.3.5 Obaly zatavené vakuově se musí testovat na zachování vakua po předem řádně určené době před certifikací/propuštěním a během doby použitelnosti.

VII.3.6 Validace těsnosti uzávěru obalu musí zohlednit veškeré přepravní požadavky, jež by mohly mít negativní dopad na neporušenost obalu (např. vlivem dekomprese nebo extrémní teploty)

VII.3.7 Pokud zařízení na pertlování injekčních lahviček může vytvářet velká množství neživotných částic, musí být přijata opatření k prevenci kontaminace částicemi, jako je umístění zařízení do fyzicky oddělené stanice vybavené odpovídajícím odtahem vzduchu.

VII.3.8 Pertlování lahviček s asepticky plněnými přípravky může být prováděno jako aseptický proces s použitím sterilizovaných pertlí, nebo jako čistý proces vně prostoru aseptického zpracování. Použije-li se druhý z uvedených způsobů, musí být lahvičky chráněny zajištěním podmínek třídy A až do okamžiku, kdy opustí prostor aseptického zpracování, a dále lahvičky se zátkou musí být chráněny přívodem vzduchu třídy A ⁽¹⁸⁾, dokud nejsou zapertlovány. Podpůrné prostředí pozadí pro přívod vzduchu třídy A musí splňovat minimálně požadavky třídy D.

Je-li pertlování ručním procesem, musí probíhat za podmínek třídy A buď v patřičně navrženém izolátoru, nebo v prostorech třídy A s pozadím třídy B.

⁽¹⁸⁾ Pro účely této přílohy se „přívodem vzduchu třídy A“ rozumí vzduch, který prochází filtrem kvalifikovaným jako filtr se schopností produkovat vzduch v jakosti odpovídající požadavkům na celkový počet částic pro prostory třídy A, avšak bez požadavku na provádění kontinuálního monitorování celkového počtu částic nebo na splnění limitů třídy A pro monitorování koncentrace životaschopných částic.

- VII.3.9 Pokud se pertlování asepticky plněného sterilního přípravku provádí jako čistý proces s ochranou přívodem vzduchu třídy A, injekční lahvičky s chybějícími nebo nesprávně nasazenými zátkami musí být před pertlováním vyřazeny. Musí být zavedeny řádně kvalifikované automatické metody detekce výšky zátky.
- VII.3.10 Je-li při pertlování na stanici zapotřebí lidského zásahu, musí být uplatněna vhodná technologická a organizační opatření, aby se zabránilo přímému kontaktu s lahvičkami a aby se minimalizovala kontaminace. K zajištění požadovaných podmínek mohou být užitečné RABS a izolátory.
- VII.3.11 Všechny naplněné obaly parenterálních přípravků musí být jednotlivě zkontrolovány, zda u nich nedošlo k zevní kontaminaci nebo jiným závadám. Klasifikace závad, včetně jejich kritičnosti, musí být stanovena během kvalifikace a na základě posouzení rizik a historických znalostí. Faktory, které je třeba zvážit, zahrnují mimo jiné potenciální dopad závady na léčené zvíře a cestu podání. Musí se vytvořit knihovna závad, ve které budou podchyceny všechny známé třídy závad a která se bude používat při školení pracovníků výroby a jistění jakosti.
- Kritické závady musí být identifikovány předem, nikoli až během následného vzorkování a kontroly přijatelných obalů. Veškeré následně zjištěné kritické závady se musí stát podnětem k šetření, neboť poukazují na možné selhání původního procesu kontroly.
- Šarže s nezvyklým počtem závad oproti běžným počtům závad v procesu (na základě rutinních údajů a údajů o trendech) musí být prošetřeny.
- VII.3.12 Pokud se kontrola provádí ručně, musí probíhat za vhodných a kontrolovaných podmínek osvětlení a pozadí. Rychlost kontrol musí být vhodně kontrolována a kvalifikována. Operátoři provádějící kontrolu musí absolvovat kvalifikaci optické kontroly (s nasazenými dioptrickými čočkami, pokud je normálně nosí) alespoň jednou ročně. Kvalifikace se musí provádět pomocí vhodných vzorků ze sad výrobcovy knihovny závad a se zohledněním scénářů nejhoršího případu (např. doba kontroly, rychlost linky, po níž se přípravek posouvá k operátorovi po pásovém přepravníku, velikost obalu nebo únava) a její součástí musí být kontroly zraku. Pracovní podmínky musí být takové, aby se omezily rušivé vlivy, a musí se zařadit časté, přiměřeně dlouhé přestávky, aby byli operátoři co nejméně unaveni.
- VII.3.13 Jestliže se používají automatické metody kontroly, musí být proces validován, aby zajišťoval detekci známých závad (jež mohou mít vliv na jakost nebo bezpečnost přípravku). Účinnost automatických metod musí být rovnocenná metodám ruční kontroly, nebo lepší. Funkčnost zařízení musí být přezkoušena pomocí reprezentativních závad před zahájením zpracování šarže a v pravidelných intervalech jejího zpracování.
- VII.3.14 Výsledky kontroly se musí zaznamenávat a typy a počty závad analyzovat z hlediska trendů. Analýze z hlediska trendů se rovněž musí podrobit úrovně zamítnutí u různých typů závad, a to s využitím statistických zásad. Jsou-li zjištěny nepříznivé trendy, musí se posoudit dopad na šarže dostupné na trhu.
- VII.4 **Sterilizace**
- VII.4.1 *Obecné požadavky*
- VII.4.1.1 Je-li to možné, musí být konečný přípravek terminálně sterilizován, a to s použitím validovaného a kontrolovaného procesu sterilizace, neboť tak se zajistí vyšší zabezpečení sterility než u validovaného a kontrolovaného procesu sterilní filtrace a/nebo aseptického zpracování. Pokud přípravek nelze terminálně sterilizovat, musí se zvážit použití terminálního ošetření teplem po aseptickém zpracování ⁽¹⁹⁾ v kombinaci s aseptickým procesem, aby se zvýšilo zabezpečení sterility.

⁽¹⁹⁾ Pro účely této přílohy se „terminálním ošetřením teplem po aseptickém zpracování“ rozumí proces terminálního ošetření vlhkým teplem používaný po aseptickém zpracování, u něž bylo prokázáno, že poskytuje hladinu sterilizační jistoty $\leq 10^{-6}$, ale při němž není splněn požadavek parní sterilizace (např. $F_0 \geq 8$ min.). To může být výhodné také při destrukci virů, které nelze odstranit filtrací.

- VII.4.1.2 Volba, design a umístění zařízení a cyklus/program použitý pro sterilizaci musí vycházet z odborných zásad a údajů, jež prokazují opakovatelnost a spolehlivost procesu sterilizace. Veškeré parametry musí být vymezeny a parametry, které jsou kritické, musí být kontrolovány, monitorovány a zaznamenávány.
- VII.4.1.3 Všechny procesy sterilizace musí být validovány. Validací studie musí zohledňovat složení přípravku, podmínky uchovávání a maximální dobu od začátku přípravy přípravku nebo materiálu určeného ke sterilizaci do jeho sterilizace. Před tím, než se zavede jakýkoliv proces sterilizace, musí být jeho vhodnost pro přípravek a zařízení a jeho schopnost konsistentně dosahovat požadovaných podmínek sterilizace ve všech částech každého typu náplně, která se má zpracovat, validována pomocí fyzikálních měření a v příslušném případě biologických indikátorů⁽²⁰⁾. Aby sterilizace byla účinná, musí být daný proces navržen tak, aby zajistil, že požadovanému působení bude vystaven celý přípravek a povrchy zařízení a komponenty.
- VII.4.1.4 Zvláštní pozornost se musí věnovat případům, kdy přijatá metoda sterilizace přípravku není popsána v aktuálním vydání lékopisu nebo když se používá pro přípravek, který není prostým vodným roztokem. Je-li to možné, zvolí se sterilizace teplem.
- VII.4.1.5 Pro všechny procesy sterilizace musí být stanovena validovaná uspořádání náplně, která musí podléhat pravidelné revalidaci. V rámci celkové validační strategie náplní musí být uváženy také maximální a minimální náplně.
- VII.4.1.6 Validita procesu sterilizace se musí přezkoumávat v plánovaných intervalech na základě rizik. Tepelné sterilizační cykly se musí revalidovat minimálně jednou ročně pro uspořádání náplně, která jsou považována za nejhorší případy. Ostatní uspořádání náplně se musí validovat v náležité četnosti odůvodněné ve strategii kontroly kontaminace.
- VII.4.1.7 Pro všechny procesy sterilizace musí být stanoveny a dodržovány běžné provozní parametry, např. fyzikální parametry a uspořádání náplně.
- VII.4.1.8 Musí být zavedeny mechanismy detekce sterilizačního cyklu, který nevyhoví validovaným parametrům. Každá neúspěšná sterilizace nebo sterilizace, která se odchýlila od validovaného procesu (např. vykazovala delší, nebo kratší fáze, jako je cyklus zahřívání), se musí prošetřit.
- VII.4.1.9 Vhodné biologické indikátory umístěné na vhodných místech musí být považovány za doplňkovou metodu k podpoře validace procesu sterilizace. Biologické indikátory musí být uchovávány a používány v souladu s návodem výrobce. Pokud se biologické indikátory používají na podporu validace a/nebo pro monitorování procesu sterilizace (např. ethylenoxidem), musí se u každého sterilizačního cyklu testovat pozitivní kontroly. Kromě toho, pokud se používají biologické indikátory, musí být přijata přísná opatření bránící přenosu mikrobiální kontaminace do procesu výroby či jiných procesů zkoušení. Platnost samotných výsledků biologických indikátorů nelze povýšit nad platnost ostatních kritických parametrů a prvků návrhu procesu.
- VII.4.1.10 Spolehlivost biologických indikátorů je důležitá. Proto musí být dodavatelé kvalifikováni a podmínky přepravy a uchovávání musí být kontrolovány, aby se nesnížila jejich jakost. Před použitím nové šarže biologických indikátorů se musí ověřit populace, čistota a identita organismu indikátoru dané šarže. V případě ostatních kritických parametrů, jako je např. D-hodnota⁽²¹⁾ a Z-hodnota⁽²²⁾, lze běžně použít certifikáty šarže dodané kvalifikovaným výrobcem.

⁽²⁰⁾ Pro účely této přílohy se „biologickými indikátory“ rozumí populace mikroorganismů inokulovaných na vhodném médiu (např. roztoku, obalu nebo uzávěru) a umístěných do sterilizátoru nebo do náplně nebo do určitých bodů v místnostech, aby bylo možné určit účinnost cyklu sterilizace nebo dezinfekce fyzikálního nebo chemického procesu. Mikroorganismus pro zátěžový test se musí vybírat a validovat s ohledem na jeho rezistenci vůči danému procesu. Kvalitu biologického indikátoru určuje D-hodnota, počet přítomných mikroorganismů a čistota příchozí šarže.

⁽²¹⁾ Pro účely této přílohy se „D-hodnotou“ rozumí hodnota parametru sterilizace (doba trvání nebo absorbovaná dávka) potřebná ke snížení počtu životaschopných organismů na 10 procent původního počtu.

⁽²²⁾ Pro účely této přílohy se „Z-hodnotou“ rozumí teplotní rozdíl, který vede k 10násobné změně D-hodnoty biologických indikátorů.

VII.4.1.11 Přípravky, zařízení a komponenty, které neprošly procesem sterilizace, musí být vhodným způsobem zřetelně odlišeny od těch, které jím prošly. Zařízení, jako jsou koše nebo podnosy používané pro přenášení přípravků, jiných položek zařízení a/nebo komponent, musí být jasně označeno (nebo elektronicky sledováno) názvem přípravku a číslem šarže a uvedením toho, zda bylo již sterilizováno, či nikoliv. Je-li to vhodné, lze použít takové indikátory, jako je autoklávová páska nebo indikátory ozáření, jimiž se označí, zda šarže (nebo materiál, komponenta, zařízení dílčí šarže) prošly procesem sterilizace, či nikoliv. Tyto indikátory však ukazují pouze to, že došlo k procesu sterilizace, nesvědčí o sterilitě přípravku ani dosažení požadované hladiny sterilizační jistoty.

VII.4.1.12 Pro každý cyklus sterilizace musí být k dispozici záznamy o sterilizaci. Každý cyklus musí mít jedinečný identifikátor. Tyto záznamy musí být přezkoumávány a zohledňovány v rámci postupu certifikace/propuštění šarže.

VII.4.1.13 Pokud je to požadováno, musí se materiály, zařízení a komponenty sterilizovat validovanými metodami vhodnými pro daný materiál. Aby se zabránilo opětovné kontaminaci, musí se po sterilizaci uplatnit vhodná ochrana.

Jestliže se sterilizované položky bezprostředně po sterilizaci nepoužívají, musí být uchovávány v patřičně uzavřeném obalu a musí být stanovena maximální doba použitelnosti. V odůvodněných případech se komponenty zabalené v několika vrstvách sterilních obalů nemusí uchovávat v čisté místnosti, pokud neporušenost a uspořádání sterilního obalu umožňuje snadnou dezinfekci položek při přenosu operátory do prostorů třídy A (např. s použitím několika vrstev sterilních obalů, které lze snímat po každém přenosu z prostorů nižší třídy do prostorů vyšší třídy). Pokud se ochrana zajišťuje uchováváním v uzavřeném obalu, musí se tento proces zabalení provést před sterilizací.

VII.4.1.14 Přenášení sterilizovaných materiálů, zařízení, komponent a pomocných položek v uzavřeném obalu do prostorů třídy A musí být prováděno pomocí validovaných metod (např. propuštění nebo prokládacími boxy), přičemž vnějšek uzavřeného obalu se musí vydezinfikovat. Rovněž se může zvážit použití technologie portů rychlého přenosu⁽²³⁾. U použitých metod se musí prokázat, že zajišťují účinnou kontrolu potenciálního rizika kontaminace prostorů třídy A a B a podobně i u procesu dezinfekce se musí prokázat, že účinně snižuje jakoukoliv kontaminaci obalu na přijatelnou úroveň pro vnesení položky do prostorů třídy B a třídy A.

VII.4.1.15 V případě, že se materiály, zařízení, komponenty a pomocné položky sterilizují v uzavřených obalech nebo kontejnerech, musí být balení kvalifikováno z hlediska minimalizace rizika kontaminace částicemi, mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny nebo chemickými látkami a z hlediska kompatibility se zvolenou metodou sterilizace. Proces uzavírání obalů musí být validován. Validace musí brát v úvahu neporušenost sterilního ochranného bariérového systému, stanovenou maximální dobu před sterilizací a maximální dobu použitelnosti určenou pro sterilizované položky. Před použitím musí být zkontrolována neporušenost sterilního ochranného bariérového systému pro každou ze sterilizovaných položek.

VII.4.1.16 Pro materiály, zařízení, komponenty a pomocné položky, které nepřicházejí do přímého ani nepřímého styku s přípravkem a které jsou nezbytné pro aseptické zpracování, avšak nelze je sterilizovat, musí být zaveden účinný a validovaný proces dezinfekce a přenášení. Tyto položky se musí po vydezinfikování chránit, aby se zabránilo jejich opětovné kontaminaci. Tyto položky i ostatní položky, které představují potenciální cestu kontaminace, se musí zahrnout do programu monitoringu prostředí.

VII.4.2 Sterilizace teplem

VII.4.2.1 Každý tepelný sterilizační cyklus sterilizace teplem musí být zaznamenán elektronicky nebo v listinné podobě, s pomocí zařízení odpovídající správnosti a přesnosti. Řídicí a monitorovací vybavení systému musí disponovat pojistkami a/nebo redundancemi umožňujícími detekovat případy, kdy cyklus nevyhoví validovaným požadavkům na parametry cyklu, a takový cyklus přerušit nebo zastavit jako neúspěšný (např. použití duplexních/dvojích sond připojených k nezávislým systémům řízení a monitorování).

⁽²³⁾ Pro účely této přílohy se „systémem/portem rychlého přenosu“ rozumí systém používaný pro přenesení položek do RABS nebo izolátorů, který minimalizuje riziko pro kritickou zónu. Příkladem může být zásobník pro rychlý přenos s alfa/beta portem.

- VII.4.2.2 Poloha teplotních sond používaných pro kontrolu a/nebo zápis musí být stanovena během validace a zvolena s ohledem na design systému, aby bylo možno běžné podmínky cyklu správně a reprezentativně zaznamenávat. Validací studie musí být koncipovány tak, aby prokázaly vhodnost umístění kontrolních a zápisových sond systému, a jejich součástí musí být ověření funkce a umístění těchto sond s použitím nezávislé monitorovací sondy umístěné během validace na stejném místě.
- VII.4.2.3 Před tím, než se začne měřit doba sterilizace, musí celá náplň dosáhnout požadované teploty. U sterilizačních cyklů kontrolovaných pomocí referenční sondy umístěné v náplni musí být věnována zvláštní pozornost zajištění toho, aby cyklus byl zahájen až tehdy, kdy teplota sondy v náplni dosáhne vymezeného teplotního rozmezí.
- VII.4.2.4 Po dokončení vysokoteplotní fáze tepelného sterilizačního cyklu se musí uplatnit opatření bránící kontaminaci sterilizované náplně během chlazení. Veškerá chladicí kapalina nebo plyn přicházející do kontaktu s přípravkem nebo sterilizovaným materiálem musí být sterilizovány. Doplňkové požadavky použitelné v případě, že bylo povoleno parametrické propouštění, jsou stanoveny v příloze IX.
- VII.4.3 *Sterilizace vlhkým teplem*
- VII.4.3.1 Pro sterilizaci vlhkým teplem lze použít páru (přímý, či nepřímý kontakt) nebo další systémy, jako jsou systémy s přehřátou vodou (kaskádové či imerzní cykly), které lze využít v případě obalů, jež by se v jinak koncipovaných cyklech mohly poškodit (např. obaly typu Blow-Fill-Seal, plastové vaky).
- VII.4.3.2 Položky určené ke sterilizaci, s výjimkou přípravků v uzavřených obalech, musí být suché a zabalené v ochranném bariérovém systému, který umožňuje odstranění vzduchu a prostup páry a brání opětovné kontaminaci po sterilizaci. Všechny vložené položky musí být při vyjmutí ze sterilizátoru suché. Suchý stav náplně se musí potvrdit optickou kontrolou v rámci akceptace procesu sterilizace.
- VII.4.3.3 U cyklů porézních vsádek (tvrdé předměty) musí být proces monitorován pomocí času, teploty a tlaku a tyto hodnoty se musí zaznamenávat. Každá vysterilizovaná položka se musí při vyjmutí z autoklávy zkontrolovat, zda není poškozená, zda je materiál obalu neporušený a zda nejeví známky vlhkosti. Každá položka, u níž se zjistí, že není způsobilá k příslušnému účelu, se musí z výrobních prostorů odnést a podrobit šetření.
- VII.4.3.4 U autoklávů, v nichž lze provádět sterilizační cykly s předchozí evakuací vzduchu, musí být teplota v odvodu z komory zaznamenávána po celou dobu sterilizace. Lze rovněž použít sondy umístěné v náplních, je-li to vhodné, nicméně systém řízení musí i nadále vycházet z validace náplně. U systémů sterilizace parou v místě musí být teplota zaznamenávána v příslušných místech odvodu kondenzátu po celou dobu trvání sterilizace. Validace cyklů porézních vsádek musí zahrnovat výpočet doby do dosažení rovnováhy⁽²⁴⁾, dobu expozice, korelaci tlaku a teploty a rozmezí minimální/maximální teploty během expozice. Součástí validace cyklů tekutých vsádek musí být teplota, čas a/nebo hodnota F_0 ⁽²⁵⁾. Pro kritické parametry zpracování musí být stanoveny limity (včetně vhodné tolerance) a tyto parametry se musí potvrdit v rámci validace sterilizace a kritérií přijatelnosti běžného cyklu.
- VII.4.3.5 Zkoušky netěsností sterilizátoru musí být prováděny periodicky (obvykle jednou za týden), když je součástí cyklu vakuová fáze a když se systém vrátí po ukončení sterilizace na tlak nižší, než je tlak v prostředí obklopujícím sterilizátor.

⁽²⁴⁾ Pro účely této přílohy se „dobou do dosažení rovnováhy“ rozumí doba, která uplyne mezi dosažením teploty sterilizace v bodě referenčního měření a dosažením teploty sterilizace ve všech bodech v náplni.

⁽²⁵⁾ Pro účely této přílohy se „hodnotou F_0 “ rozumí letalita vyjádřená jako ekvivalentní doba v minutách při referenční teplotě, kterou proces působí na sterilizační náplň, vztahující se k mikroorganismům s příslušnou teoretickou hodnotou z.

- VII.4.3.6 Musí se zajistit odpovídající odtah vzduchu před sterilizací a během sterilizace, pokud je součástí procesu sterilizace propláchnutí vzduchem (např. porézní autoklávové náplně, lyofilizační komory). U autoklávů musí toto zahrnout zkušební cyklus odtahu vzduchu (za normálních okolností prováděný každodenně) nebo použití systému detekce vzduchu. Náplně určené ke sterilizaci musí být uspořádány tak, aby byl podpořen účinný odtah vzduchu a volný odtok, aby se zabránilo hromadění kondenzátu.
- VII.4.3.7 Deformaci a poškození nepevných obalů, které se terminálně sterilizují, jako např. obaly vytvořené technologií Blow-Fill-Seal nebo Form-Fill-Seal, se musí zabránit vhodným navržením a kontrolou cyklu (např. nastavením správného tlaku, rychlosti zahřívání a chlazení a uspořádání náplně).
- VII.4.3.8 Pokud se pro sterilizaci používají systémy sterilizace parou v místě (např. pro pevně instalované potrubí, nádoby a lyofilizační komory), musí být systém vhodně navržen a validován, aby se zajistilo, že požadovaným způsobem budou ošetřeny všechny součásti systému. Při běžném použití musí být v odpovídajících místech systému monitorovány teplota, tlak a čas, aby se zajistila účinná a opakovatelná sterilizace všech ploch. U těchto míst se musí při úvodní a pravidelné validaci prokázat, že představují místa, která se zahřívají nejpomaleji, a že s takovými místy korelují. Po sterilizaci systémem parou v místě musí systém zůstat celistvý, a pokud je to nutné z provozního hlediska, musí být zachován přetlak nebo musí být systém vybaven sterilizačním odvodušňovacím ventilem před použitím.
- VII.4.3.9 V cyklech s tekutými náplněmi, kde se jako přenosové médium tepla používá přehřátá voda, musí zahřátá voda nepřetržitě zasahovat všechny požadované kontaktní body. Úvodní kvalifikační studie musí zahrnout mapování teploty v celé náplni. Zařízení musí být pravidelně kontrolováno, aby se zajistilo, že trysky (přivádějící vodu) nejsou ucpány a že odtok není ucpán odpadem.
- VII.4.3.10 Validace sterilizace tekutých náplní v autoklávu s přehřátou vodou musí zahrnovat mapování teploty v celé náplni a studie prostupnosti tepla a reprodukovatelnosti. Všechny části náplně se musí zahřívát jednotně a dosáhnout požadované teploty po určenou dobu. Sondy pro běžné monitorování teploty musí korelovat s místy nejhorších případů identifikovanými v procesu kvalifikace.
- VII.4.4 *Sterilizace suchým teplem*
- VII.4.4.1 Při sterilizaci suchým teplem se využívá vysokých teplot vzduchu nebo plynu pro sterilizaci přípravku nebo předmětu. Využívá se zejména při tepelném odstraňování obtížně odstranitelných, teplu odolných kontaminantů, jako je endotoxin/pyrogen. Kombinace času a teploty, již jsou přípravky, komponenty nebo zařízení vystaveny, musí ve výsledku vést k odpovídající a opakovatelné hladině letality a/nebo inaktivace/ odstranění endotoxinu/pyrogenu, pokud se běžně používá v určeném rozmezí hodnot. Proces může probíhat v peci nebo v průběžném tunelu, např. u sterilizace a depyrogenizace skleněných obalů.
- VII.4.4.2 Tunely pro depyrogenizaci/sterilizaci suchým teplem musí být nakonfigurovány tak, aby se zajistilo, že proudění vzduchu ochrání neporušenost a výkonnost sterilizační zóny třídy A zachováním patřičných rozdílů v tlaku a proudění vzduchu v celém tunelu. Musí se posoudit profily rozdílů tlaku vzduchu. Dopad veškerých změn v proudění vzduchu musí být posouzen z hlediska zachování profilu zahřívání. Veškerý vzduch přiváděný do tunelu musí procházet minimálně HEPA filtrem a musí být prováděno pravidelné zkoušení (alespoň dvakrát ročně) prokazující neporušenost vzduchového filtru. Kromě toho musí být veškeré součásti tunelu, které přicházejí do kontaktu se sterilizovanými komponentami, patřičně vysterilizovány nebo vydezinfikovány.

Kritické parametry procesu, jež musí být zváženy během validace a/nebo běžného zpracování, musí mimo jiné zahrnovat tyto parametry:

- rychlost pásu nebo doba setrvání ve sterilizační zóně,
- teplota – minimální a maximální teplota,

- prostupnost tepla materiálem/předmětem,
 - distribuce/homogenita tepla,
 - proudění vzduchu daná profily rozdlů tlaku vzduchu v korelaci se studiem distribuce a prostupnosti tepla.
- VII.4.4.3 Pokud se jako součást procesu depyrogenizace jakékoliv komponenty nebo zařízení/materiálu přicházejícího do kontaktu s přípravkem používá tepelný proces, musí být provedeny validační studie, aby se prokázalo, že proces zajišťuje vhodnou hodnotu F_h ⁽²⁶⁾ a výsledkem je snížení koncentrace endotoxinů minimálně o $3 \log_{10}$. Je-li toto splněno, neuplatňují se v těchto případech žádné další požadavky na prokázání sterilizace.
- VII.4.4.4 Během validace se musí použít obaly s přidaným endotoxinem, s nimiž je třeba manipulovat s opatrností a zajistit jejich úplnou bilanci. Obaly musí být reprezentativní z hlediska materiálů, které se běžně zpracovávají (co se týče složení obalového materiálu, poréznosti, rozměrů, jmenovitého objemu). Musí být prokázána kvantifikace a účinnost výtěžnosti endotoxinu.
- VII.4.4.5 Pece na suché teplo se obvykle používají pro sterilizaci nebo depyrogenizaci komponent primárního obalu, výchozích surovin nebo léčivých látek; lze je však použít i pro jiné procesy. Po celou dobu sterilizace a po stanovenou maximální dobu po sterilizaci v nich musí být zachován přetlak vůči čistým prostorům nižší třídy, pokud není zachována neporušenost obalu. Veškerý vzduch přiváděný do pece musí procházet HEPA filtrem. Kritické parametry procesu, jež musí být zváženy během kvalifikace a/nebo běžného zpracování, musí mimo jiné zahrnovat tyto parametry:
- teplota,
 - doba/čas expozice,
 - tlak v komoře (pro zachování přetlaku),
 - rychlost proudění vzduchu,
 - jakost vzduchu v peci,
 - prostupnost tepla materiálem/předmětem (místa, která se zahřívají pomalu),
 - distribuce/homogenita tepla,
 - uspořádání náplně a rozložení předmětů určených ke sterilizaci/depyrogenizaci, včetně minimální a maximální náplně.
- VII.4.5 *Sterilizace zářením*
- VII.4.5.1 Sterilizace zářením se používá především pro sterilizaci tepelně citlivých materiálů a přípravků. Ultrafialové záření není přijatelnou metodou sterilizace. Zvláštní požadavky týkající se sterilizace ionizujícím zářením jsou stanoveny v příloze VII.
- VII.4.5.2 Postupy validace musí zajistit, že bude posouzen vliv rozdlů u hustoty přípravku a obalů.
- VII.4.6 *Sterilizace ethylenoxidem*
- VII.4.6.1 Tato metoda se smí používat pouze tehdy, není-li proveditelná žádná jiná metoda. V průběhu validace procesů se musí prokázat, že nedochází k žádnému škodlivému vlivu na přípravek a že podmínky a čas určený k odplynění vedou k redukci veškerého reziduálního plynného ethylenoxidu a jeho reakčních produktů na stanovené přípustné limity daného přípravku nebo materiálu.

⁽²⁶⁾ Pro účely této přílohy se „hodnotou F_h “ rozumí letalita vyjádřená jako ekvivalentní doba v minutách při referenční teplotě, kterou proces působí na sterilizační náplň, vztahující se k mikroorganismům s příslušnou teoretickou hodnotou z.

- VII.4.6.2 Zásadně důležitý je přímý kontakt mezi plynem a mikroorganismy. Proto musí být přijata opatření, která zabrání přítomnosti organismů, u nichž je pravděpodobné, že by mohly být uzavřeny v materiálu, jako např. krystaly nebo vysušený protein. Povaha, poréznost a množství obalového materiálu mohou daný proces významně ovlivnit.
- VII.4.6.3 Před tím, než budou materiály vystaveny působení plynu, musí být uvedeny do rovnovážného stavu s vlhkostí a teplotou vyžadovanou pro daný proces. Pokud se pro dosažení žádoucího stavu náplně pro sterilizaci používá pára, musí být odpovídající jakosti. Doba potřebná pro tuto operaci musí být vyvážena vzhledem k opačné potřebě minimalizovat dobu před sterilizací.
- VII.4.6.4 Každý cyklus sterilizace musí být monitorován pomocí vhodných biologických indikátorů, s použitím vhodného počtu zkušebních jednotek rozložených v celé náplni v určených místech, u nichž bylo během validace prokázáno, že jsou místy nejhorších případů.
- VII.4.6.5 Kritické parametry procesu, jež musí být zváženy v rámci validace procesů sterilizace a běžného monitorování, musí mimo jiné zahrnovat tyto parametry:
- koncentrace plynného ethylenoxidu,
 - tlak,
 - množství použitého plynného ethylenoxidu,
 - relativní vlhkost,
 - teplota,
 - doba expozice.
- VII.4.6.6 Po sterilizaci se musí náplň odvětrat, aby se umožnila desorpce plynného ethylenoxidu a/nebo jeho reakčních produktů ze zabaleného přípravku na předem stanovenou hladinu. Odvětrání může probíhat v komoře sterilizátoru a/nebo v samostatné odvětrávací komoře nebo odvětrávací místnosti. Fáze odvětrání musí být validována v rámci validace celého procesu sterilizace ethylenoxidu.
- VII.4.7 *Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu*
- VII.4.7.1 Roztoky nebo kapaliny, které nelze sterilizovat v konečném obalu, musí být sterilizovány filtrací přes sterilní sterilizující filtr (s jmenovitou velikostí pórů maximálně 0,22 µm, jenž byl řádně validován pro účely zajištění sterilního filtrátu) a následně asepticky plněny do předem sterilizovaných obalů. Volba používaného filtru musí zajistit jeho kompatibilitu s přípravkem a soulad s registrací.
- VII.4.7.2 Aby se zajistila nízká a kontrolovaná biologická zátěž kapaliny před průchodem koncovým sterilizujícím filtrem, lze na více místech výrobního procesu použít vhodné předfiltry snižující biologickou zátěž a/nebo filtry standardizované pro účely sterilizace. Vzhledem k možným dalším rizikům procesu sterilní filtrace oproti jiným postupům sterilizace musí být v rámci celkové strategie kontroly kontaminace zváženo použití další filtrace přes sterilní sterilizující filtr, a to co nejbližší k bodu plnění.
- VII.4.7.3 Volba komponent filtračního systému a jejich vzájemné propojení a uspořádání ve filtračním systému, včetně předfiltrů, musí vycházet z kritických znaků jakosti přípravku a musí být odůvodněny a zdokumentovány. Systém filtrace musí minimalizovat tvorbu vláken a částic, nesmí být příčinou nepříjemných hladin nečistot ani k nim přispívat, ani nemá vykazovat takové vlastnosti, které jinak mění jakost a účinnost přípravku. Podobně je třeba, aby také vlastnosti filtru byly kompatibilní s danou tekutinou a nebyly nepříznivě ovlivňovány přípravkem, který má být filtrován. Musí se vyhodnotit adsorpce komponent přípravku a extrakce/vyluhování komponent filtru.
- VII.4.7.4 Filtrační systém musí být navržen tak, aby:
- umožňoval provoz splňující validované parametry procesu,
 - zachovával sterilitu filtrátu,

- minimalizoval počet potřebných aseptických spojení mezi koncovým sterilizujícím filtrem a závěrečným plněním přípravku,
 - umožňoval provádění všech potřebných postupů čištění,
 - umožňoval provádění všech potřebných postupů sterilizace, včetně sterilizace v místě,
 - umožňoval zkoušení neporušenosti koncového sterilizujícího filtru s velikostí pórů 0,22 µm v místě, přednostně jako uzavřeného systému, a to podle potřeby jak před filtrací, tak po filtraci. Metody zkoušení neporušenosti v místě se musí přednostně volit tak, aby se zabránilo jakémukoliv nepříznivému dopadu na jakost přípravku.
- VII.4.7.5 Sterilní filtrace kapalin musí být validována podle požadavků příslušného lékopisu. Validaci lze seskupit podle různých sil nebo variant přípravku; musí však být prováděna za podmínek nejhoršího případu. Volba daného seskupení musí být zdůvodněna a zdokumentována.
- VII.4.7.6 Kdykoliv je to při validaci filtru možné, musí se pro účely zkoušky sterilizujícího filtru na zadržení bakterií ⁽²⁷⁾ použít přípravek, který má být filtrován. V případě, že se přípravek, který má být filtrován, k použití při zkoušce zadržení bakterií nehodí, musí se odůvodnit použití vhodného náhradního přípravku v této zkoušce. Musí se odůvodnit i organismus používaný jako zátěž ve zkoušce zadržení bakterií.
- VII.4.7.7 Parametry filtrace, jež musí být zváženy a stanoveny během validace, musí zahrnovat mimo jiné tyto parametry:
- a) zvlhčující tekutina používaná pro zkoušení neporušenosti filtru:
 - musí se zohlednit doporučení výrobce filtru nebo tekutina, která má být filtrována. Musí být stanoveny odpovídající specifikace hodnot zkoušky neporušenosti,
 - pokud se systém proplachuje nebo se neporušenost zkouší v místě pomocí jiné tekutiny, než je přípravek, musí být přijata vhodná opatření, aby se zabránilo veškerým škodlivým vlivům na jakost přípravku;
 - b) podmínky procesu filtrace včetně následujících:
 - udržovací doba při předfiltraci tekutiny a vliv na biologickou zátěž,
 - kondicionování filtru, pomocí tekutiny, je-li to nezbytné,
 - maximální čas filtrace / celkový čas, kdy je filtr v kontaktu s tekutinou,
 - maximální provozní tlak,
 - průtok,
 - maximální objem filtrace,
 - teplota,
 - doba potřebná k přefiltrování známého objemu nerozplněného roztoku a rozdíly tlaku před a za filtrem, jež se mají použít.

⁽²⁷⁾ Pro účely této přílohy se „zkouškou zadržení bakterií“ rozumí zkouška provedená s cílem validovat to, zda filtr dokáže odstranit z plynu nebo kapaliny bakterie. Zkouška se obvykle provádí s použitím standardního organismu, jako je např. *Brevundimonas diminuta* v minimální koncentraci 10⁷ jednotek tvořících kolonie / cm².

VII.4.7.8 Musí být zavedeny pravidelné kontroly procesu, aby se zajistil soulad s validovanými parametry filtrace. Výsledky kritických parametrů procesu musí být zahrnuty do záznamů o šarži, mimo jiné včetně minimální doby potřebné k přefiltrování známého objemu nerozplněného roztoku a rozdílu tlaku před a za filtrem. Veškeré významné odchylky od kritických parametrů během výroby musí být zdokumentovány a prošetřeny.

VII.4.7.9 Neporušenost sterilizované filtrační sestavy musí být ověřena zkouškou neporušenosti před použitím (pre-use post sterilisation integrity test neboli PUPSIT), aby se zkontrolovalo, zda nedošlo k poškození nebo ztrátě neporušenosti způsobené přípravou filtru před použitím. Uznává se však, že provedení zkoušky PUPSIT nemusí být vždy po sterilizaci možné z důvodu omezení procesu (např. filtrace velmi malých objemů roztoku). V takových případech lze uplatnit jiný přístup za předpokladu, že proběhlo důkladné posouzení rizik a souladu je dosaženo zavedením patřičných kontrol ke snížení jakéhokoli rizika nevyhovujícího filtračního systému.

Aspekty, které musí být při takovém posuzování rizik zváženy, musí mimo jiné zahrnovat následující:

- hluboká znalost a kontrola procesu sterilizace filtrací, aby se zajistilo, že možnost poškození filtru bude minimalizována,
- hluboká znalost a kontrola dodavatelského řetězce, včetně smluvních sterilizačních zařízení, vymezených přepravních mechanismů a balení sterilizovaného filtru (aby se zabránilo poškození filtru během přepravy a uchovávání),
- hluboká znalost procesu zahrnující např. konkrétní typ přípravku, včetně zátěže představované částicemi a případného rizika vlivu na hodnoty neporušenosti filtru (jako je možnost změny hodnot zkoušení neporušenosti, a tedy zabránění detekci nevyhovujícího filtru během zkoušky neporušenosti filtru po použití) a zavedení kroků předfiltrace nebo zpracování před koncovým sterilizujícím filtrem, jež by odstranily zátěž představovanou částicemi před sterilní filtrací.

Kromě toho musí být sterilizující filtr, který byl použit pro sterilizaci tekutiny, vystaven nedestruktivní zkoušce neporušenosti po použití před vyjmutím filtru z pouzdra. Proces zkoušení neporušenosti se musí validovat a výsledky zkoušky musí korelovat s kapacitou zadržení mikroorganismů filtrem stanovenou během validace. Mezi příklady zkoušek, které se používají, patří test bublinkového bodu, test difúzního toku, test průniku vody nebo test poklesu tlaku.

VII.4.7.10 Neporušenost kritických sterilních plynových a odvzdušňovacích filtrů (které přímo souvisejí se sterilitou přípravku) musí být ověřena zkoušením po použití, přičemž daný filtr zůstává uložen ve filtrační sestavě nebo pouzdru.

VII.4.7.11 Neporušenost nekritických plynových nebo odvzdušňovacích filtrů musí být potvrzována a zaznamenávána ve vhodných intervalech. Pokud plynové filtry zůstávají na místě po delší dobu, musí se zkoušení neporušenosti provést při instalaci a před výměnou. Maximální délka používání musí být stanovena a monitorována na základě rizika (např. se zohledněním maximálního přípustného počtu použití a ošetření teplem / sterilizačních cyklů, jak přichází v úvahu).

VII.4.7.12 V případě filtrace plynů se musí zabránit nežádoucímu zvlhčení nebo smočení filtru nebo filtračního zařízení.

VII.4.7.13 Pokud byl proces sterilizace filtrací validován jako systém tvořený několika filtry nutnými pro dosažení sterility dané tekutiny, považuje se takový filtrační systém za jednu sterilizační jednotku a veškeré filtry tvořící součást tohoto systému musí uspokojivě projít zkoušením neporušenosti po použití.

VII.4.7.14 V redundantním filtračním systému (kde je jako záložní přítomen druhý redundantní sterilizující filtr, ale proces sterilizace je validován jako vyžadující pouze jeden filtr) se musí provést zkouška neporušenosti po použití primárního sterilizujícího filtru, a pokud se prokáže jeho neporušenost, zkouška neporušenosti po použití redundantního (záložního) filtru není nutná. Nicméně v případě neúspěšné zkoušky neporušenosti po použití primárního filtru se musí provést zkouška neporušenosti po použití sekundárního (redundantního) filtru, společně s prošetřením a posouzením rizik, aby bylo možné určit důvod neúspěšné zkoušky primárního filtru.

- VII.4.7.15 Vzorky pro stanovení biologické zátěže se musí odebírat z nerozplněného přípravku a těsně před závěrečnou sterilní filtrací. V případě, že se používá sestava s redundantní filtrací, musí být vzorek odebrán před prvním filtrem. Systémy odebírání vzorků musí být navrženy tak, aby se nestaly zdrojem kontaminace.
- VII.4.7.16 Sterilizující filtry na kapaliny musí být zlikvidovány po zpracování jedné šarže a jeden filtr nelze nepřetržitě používat déle než jeden pracovní den, není-li takové použití validováno.
- VII.4.7.17 V případě, že je ve strategii kontroly kontaminace řádně odůvodněna a zvalidována kampaňová výroba přípravku, musí výrobce:
- posoudit a zdokumentovat rizika související s délkou používání filtru pro účely procesu sterilní filtrace příslušné tekutiny;
 - provést a zdokumentovat účinné studie validace a kvalifikace dokládající, že délka používání filtru pro příslušný proces sterilní filtrace a pro příslušnou tekutinu nesnižuje výkonnost koncového sterilizujícího filtru ani jakost filtrátu;
 - zdokumentovat maximální validovanou dobu používání filtru a zavést kontroly zajišťující, že filtry se nepoužívají déle, než je validovaná maximální doba. O těchto kontrolách se musí vést záznamy;
 - zavést kontroly zajišťující, že filtry kontaminované zbytky tekutin nebo čisticích prostředků či považované za jakkoliv jinak defektní budou vyřazeny z provozu.
- VII.5 **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1 Přístrojové vybavení Form-Fill-Seal používané pro terminálně sterilizované přípravky musí být v souladu s požadavky na prostředí uvedenými v oddíle VII.1.3 této přílohy a přístrojové vybavení Form-Fill-Seal používané v aseptické výrobě musí být v souladu s požadavky na prostředí uvedenými v tabulce 4 této přílohy.
- VII.5.2 Kontaminace balicích fólií používaných v procesu Form-Fill-Seal musí být minimalizována zavedením vhodných kontrol týkajících se komponent, jejich dodání a manipulace s nimi. Vzhledem ke kritické úloze balicích fólií se musí zavést postupy zajišťující, že dodávané fólie splňují stanovené specifikace a jsou odpovídající jakosti, včetně tloušťky a síly materiálu, kontaminace mikroorganismy a částicemi, neporušenosti potisku a designu obalu, jak přichází v úvahu. Četnost vzorkování, biologická zátěž a v příslušném případě hladiny endotoxinů/pyrogenů obalových fólií a souvisejících komponent musí být zohledněny ve strategii kontroly kontaminace.
- VII.5.3 Zvláštní pozornost musí být věnována posouzení funkce zařízení, včetně procesů nastavení, plnění, uzavírání a řezání, aby mohly být patřičně určeny, validovány, kontrolovány a monitorovány kritické parametry procesu.
- VII.5.4 Veškeré plyny přicházející do kontaktu s přípravkem (např. plyny používané pro nafouknutí obalu nebo používané jako překryv přípravku) musí být řádně přefiltrovány, a to co nejbližší místu jejich použití. Jakost používaných plynů a účinnost systémů filtrace plynů musí být rovněž pravidelně ověřovány v souladu s oddílem V.4 této přílohy.
- VII.5.5 Kontroly určené během kvalifikace procesů Form-Fill-Seal, které musí být součástí strategie kontroly kontaminace, musí mimo jiné zahrnovat následující:
- určení hranic kritické zóny,
 - kontrola a monitorování prostředí, jak přístroje, tak pozadí, v němž je přístroj umístěn,

⁽²⁸⁾ Pro účely této přílohy se pojmem „Form-Fill-Seal“ rozumí automatizovaný proces plnění obvykle používaný pro terminálně sterilizované přípravky, který vytváří primární obal z nepřetržitě ploché role balicí fólie a přitom souběžně plní vytvořený obal přípravkem a naplněné obaly v nepřetržitěm procesu zatavuje. Procesy Form-Fill-Seal mohou využívat jednostranný systém (v případech, kdy se používá jedna plochá role fólie, která se sama stáčí kolem sebe, čímž vytvoří dutinu), nebo oboustranný systém (v případech, kdy se používají dvě ploché role fólie, které se spojí, čímž vytvoří dutinu), často s pomocí vakuových forem nebo natlakovaných plynů. Vytvořená dutina se naplní, zataví a oddělí. Fólii obvykle tvoří polymerní materiál, fólie obsahující polymery nebo jiný vhodný materiál.

- požadavky na oděv pracovníků,
 - zkoušení neporušenosti linek plnění přípravku a filtračních systémů (jak přichází v úvahu),
 - doba trvání šarže nebo plnicí kampaně,
 - kontrola obalových fólií, včetně veškerých požadavků vztahujících se na dekontaminaci nebo sterilizaci fólie,
 - čištění a sterilizace zařízení v místě podle potřeby,
 - provoz zařízení, nastavení a řízení výstražných signálů (jak přichází v úvahu).
- VII.5.6 Kritické parametry procesu pro Form-Fill-Seal musí být stanoveny v průběhu kvalifikace zařízení a musí mimo jiné zahrnovat následující:
- nastavení jednotných rozměrů a ořezů obalů v souladu s validovanými parametry,
 - nastavení, zachovávání a monitorování validovaných formujících teplot (včetně předehřátí a chlazení) a formujících časů a tlaků, jak přichází v úvahu,
 - nastavení, zachovávání a monitorování validovaných zataovacích teplot, homogenity zatavací teploty v celém uzávěru a zataovacích časů a tlaků, jak přichází v úvahu,
 - teplota prostředí a přípravku,
 - zkoušení síly a homogenity zatavení obalu u dané šarže,
 - nastavení správných objemů, rychlostí a homogenity plnění,
 - nastavení veškerého dalšího tisku (kódování šarže) a vytlačení či vtlačení reliéfu zajišťující, že nedojde k ohrožení celistvosti jednotky,
 - metody a parametry zkoušení neporušenosti naplněných obalů.
- VII.5.7 Při výrobě se musí používat vhodné postupy ověřování, monitorování a zaznamenávání kritických parametrů procesu Form-Fill-Seal a provozu zařízení.
- VII.5.8 Operační postupy musí popisovat, jakým způsobem se detekují problémy při formování a zatavání a jak se napravují. Zamítnuté jednotky nebo problémy při zatavení musí být zaznamenány a prošetřeny.
- VII.5.9 V závislosti na rizicích musí být zavedeny vhodné postupy údržby, které musí zahrnovat plány údržby a kontrol nástrojů kritických pro účinnost zatavení jednotky. Veškeré zjištěné problémy, které poukazují na možnou závadu v jakosti přípravku, musí být zdokumentovány a prošetřeny.
- VII.6 **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1 Zařízení Blow-Fill-Seal používané pro výrobu přípravků, které jsou terminálně sterilizovány, musí být instalováno minimálně v prostředí třídy D. Podmínky v místě plnění musí splňovat požadavky na prostředí stanovené v oddíle VII.1.3 této přílohy.

⁽²⁹⁾ Pro účely této přílohy se pojmem „Blow-Fill-Seal“ rozumí technologie, při které se obaly tvarují z termoplastického granulátu, plní se přípravkem a poté se zatavují v kontinuální, integrované automatické operaci. Dva nejčastější typy přístrojů Blow-Fill-Seal jsou typ shuttle (s odříznutím výlisku) a rotační typ (uzavřený výlisek).

- VII.6.2 Používá-li se zařízení Blow-Fill-Seal pro aseptické zpracování, platí tyto požadavky:
- a) U zařízení typu shuttle pro aseptické plnění je výlisk⁽³⁰⁾ otevřený do prostředí, a proto prostory, kde dochází k extruzi, vyfukování a zatahování výlisku, musí v kritických zónách splňovat podmínky třídy A. Kromě toho musí být prostředí plnění navrženo a udržováno tak, aby splňovalo podmínky třídy A pro limity koncentrace životaschopných částic a limity celkové koncentrace částic ve stavu za klidu i za provozu.
 - b) U rotačního typu zařízení pro aseptické plnění je výlisk vůči prostředí obecně uzavřený, jakmile je vytvářen, a proto prostředí plnění do výlisku musí být navrženo a udržováno tak, aby splňovalo podmínky třídy A pro limity koncentrace životaschopných částic a limity celkové koncentrace částic ve stavu za klidu i za provozu.
 - c) Zařízení musí být instalováno minimálně v prostředí třídy C, za předpokladu, že se použije oděv určený pro třídu A/B. Mikrobiologické monitorování (včetně nastavení používaných limitů a četnosti monitorování) operátorů oblečených v oděvech určených pro třídu A/B v prostorech třídy C musí být prováděno v souladu se zásadami řízení rizik.
- VII.6.3 Vzhledem k tvorbě částic z extruze polymerů a řezání během operací a omezující velikosti kritických plnicích zón zařízení Blow-Fill-Seal se nevyžaduje monitorování celkové koncentrace částic v tomto zařízení za provozu. Mají však být k dispozici údaje prokazující, že design zařízení zajišťuje, že kritické zóny prostředí, kde probíhá proces plnění, by za provozu vyhověly podmínkám třídy A.
- VII.6.4 Monitoring procesů Blow-Fill-Seal z hlediska přítomnosti životaschopných částic v prostředí musí být založen na rizicích a v souladu s oddílem VIII této přílohy. Monitorování přítomnosti životaschopných částic za provozu musí být prováděno po celou dobu trvání kritického zpracování, včetně sestavení zařízení, s výjimkou zařízení rotačního typu, u něhož monitorování kritické plnicí zóny není proveditelné.
- VII.6.5 Program kontroly a monitorování prostředí musí zohledňovat pohyblivé části a komplexní dráhy proudění vzduchu vytvářené procesem Blow-Fill-Seal a efekt vysokých tepelných výstupů procesu (např. s použitím studií vizualizace proudění vzduchu a/nebo jiných ekvivalentních studií). Programy monitoringu prostředí musí rovněž brát v úvahu takové faktory, jako je konfigurace vzduchového filtru, neporušenost vzduchového filtru, neporušenost chladicích systémů a design zařízení a jeho kvalifikace.
- VII.6.6 Vzduch nebo jiné plyny, které přichází do kontaktu s kritickými povrchy obalu během extruze, formování nebo zatahování vytvářeného obalu, musí projít patřičnou filtrací. Jakost používaného plynu a účinnost systémů filtrace plynů musí být pravidelně ověřovány v souladu s oddílem V.4 této přílohy.
- VII.6.7 Kontaminaci polymerového granulátu částicemi a mikroorganismy musí být zabráněno vhodným designem, kontrolou a údržbou systémů uchovávání, vzorkování a distribuce polymerového granulátu.
- VII.6.8 Schopnost systému extruze zabezpečovat odpovídající sterilitu vytvářeného obalu musí být zvalidována. Četnost vzorkování, biologická zátěž a v příslušném případě hladiny endotoxinů/pyrogenů surového polymeru musí být stanoveny a kontrolovány.
- VII.6.9 Zásahy vyžadující přerušování plnění a/nebo extruze, tvarování a zatahování a v případě potřeby opakovaná sterilizace plnicího zařízení musí být jasně vymezeny a popsány v postupu plnění a zahrnuty do simulace aseptického procesu tak, jak přichází v úvahu.

⁽³⁰⁾ Pro účely této přílohy se „výliskem“ rozumí polymerní tuba extrudovaná přístrojem Blow-Fill-Seal, z níž se tvarují obaly.

- VII.6.10 Kontroly identifikované během kvalifikace zařízení Blow-Fill-Seal musí být v souladu se strategií kontroly kontaminace daného pracoviště. Aspekty, které se musí zvážit, zahrnují mimo jiné následující:
- určení hranic kritické zóny,
 - kontrola a monitorování prostředí, jak přístroje, tak pozadí, v němž je přístroj umístěn,
 - požadavky na oděv pracovníků,
 - zkoušení neporušenosti linek plnění přípravku a filtračních systémů (jak přichází v úvahu),
 - doba trvání šarže nebo plnicí kampaně,
 - kontrola polymerového granulátu, včetně systémů distribuce a kritických teplot extruze,
 - čištění a sterilizace zařízení v místě podle potřeby,
 - provoz zařízení, nastavení a řízení výstražných signálů (jak přichází v úvahu).
- VII.6.11 Kritické parametry procesu pro Blow-Fill-Seal musí být stanoveny v průběhu kvalifikace zařízení a musí mimo jiné zahrnovat následující:
- čištění a sterilizace v místě produktovodů a plnicích jehel (trnů),
 - nastavení, udržování a monitorování parametrů extruze, včetně teploty, rychlosti a nastavení hrdla extrudéru na tloušťku výlisků,
 - nastavení, udržování a monitorování teploty formy, včetně rychlosti chlazení, je-li nezbytná pro stabilitu přípravku,
 - příprava a sterilizace pomocných komponent přidávaných k vytvarované jednotce, např. víček lahviček,
 - kontrola prostředí, čištění, sterilizace a monitorování kritických prostorů extruze, transportu a plnění, jak přichází v úvahu,
 - zkoušení tloušťky stěny obalu dané šarže v kritických místech obalu,
 - nastavení správných objemů, rychlostí a homogenity plnění,
 - nastavení veškerého dalšího tisku (kódování šarže) a vytlačení či vtlačení reliéfu zajišťující, že nedojde k ohrožení celistvosti ani jakosti jednotky,
 - metody a parametry zkoušení neporušenosti 100 % všech naplněných obalů,
 - nastavení rezaček nebo děrovaček používaných pro odstranění odpadního plastu z okolí naplněných jednotek (odstranění přetoků).
- VII.6.12 Při výrobě se musí používat vhodné postupy ověřování, monitorování a zaznamenávání kritických parametrů procesu Blow-Fill-Seal a provozu zařízení.
- VII.6.13 Operační postupy musí popisovat, jakým způsobem se detekují problémy při vyfukování, formování a zatahování a jak se napravují. Zamítnuté jednotky nebo problémy při zatažení musí být zaznamenány a prošetřeny.

- VII.6.14 Pokud proces Blow-Fill-Seal zahrnuje přidávání komponent k vytvarovaným obalům (např. přidání víček k vysokoobjemovým parenterálním lahvím), musí být tyto komponenty patřičně dekontaminovány a do procesu přidány pomocí čistého, kontrolovaného procesu. Přitom platí, že:
- a) U aseptických procesů se musí přidávání komponent provádět v podmínkách třídy A, aby se zajistila sterilita kritických povrchů, s použitím předem sterilizovaných komponent.
 - b) U terminálně sterilizovaných přípravků musí validace procesů terminální sterilizace zajistit sterilitu všech kritických cest přípravku mezi komponentou a vytvarovaným obalem, včetně prostorů, které se během sterilizace nesmáčí.
 - c) Musí být zavedeny a zvalidovány postupy zkoušení, aby se zajistilo účinné zatavení komponent a vytvarovaných obalů.
- VII.6.15 V závislosti na riziku musí být zavedeny vhodné postupy údržby, včetně plánů údržby a kontrol položek kritických pro zatavení, neporušenost a sterilitu jednotky.
- VII.6.16 Formy používané pro vytvarování obalů se považují za kritické vybavení. Jakékoliv změny nebo modifikace forem proto musí být předmětem posouzení neporušenosti obalu konečného přípravku a v příslušném případě musí být s ohledem na výsledek posouzení podpořeny validací. Veškeré zjištěné problémy, které poukazují na možnou závadu v jakosti přípravku, musí být zdokumentovány a prošetřeny.
- VII.7 **Lyofilizace** ⁽³¹⁾
- VII.7.1 Lyofilizace je kritický procesní krok a veškeré činnosti, které mohou ovlivnit sterilitu přípravku nebo materiálu, se musí považovat za rozšíření aseptického zpracování. Zejména zařízení pro lyofilizaci a související procesy musí být navrženy tak, aby se zajistilo, že sterilita přípravku nebo materiálu zůstane během lyofilizace zachována tím, že se zabrání kontaminaci mikroorganismy a částicemi mezi plněním přípravků k lyofilizaci a dokončením procesu lyofilizace. Kontrolní opatření musí být součástí strategie kontroly kontaminace.
- VII.7.2 Sterilizace lyofilizátoru a veškerého souvisejícího vybavení (jako jsou podnosy, opěrné kroužky pro injekční lahvičky) se musí validovat a udržovací doba mezi sterilizačním cyklem a použitím se musí vystavit patřičnému zátěžovému testu během simulace aseptického procesu. Lyofilizátor musí být sterilizován pravidelně, s ohledem na design systému. Kromě toho se po údržbě nebo vyčištění musí provádět opakovaná sterilizace. Sterilizované lyofilizátory a veškeré související vybavení se musí po vysterilizování chránit před kontaminací.
- VII.7.3 Lyofilizátory a související prostory přenosu a vkládání/vykládání přípravku musí být navrženy tak, aby se co nejvíce minimalizovaly zásahy operátorů. Četnost sterilizace lyofilizátoru musí být stanovena s ohledem na jeho design a rizika související s kontaminací systému během použití. Lyofilizátory, do nichž se náplně vkládají nebo se z nich vykládají ručně bez ochrany bariérovou technologií, musí být sterilizovány před každým naplněním. U lyofilizátorů, do nichž se náplně vkládají a vykládají se z nich automatickými systémy nebo které jsou chráněny uzavřenými bariérovými systémy, musí být četnost sterilizace odůvodněna a zdokumentována v rámci strategie kontroly kontaminace.
- VII.7.4 Po sterilizaci a v průběhu lyofilizace se musí zachovat neporušenost lyofilizátoru. Filtr používaný k zajištění neporušenosti lyofilizátoru musí být sterilizován před každým použitím systému a výsledky zkoušení jeho neporušenosti musí být součástí certifikace/propouštění šarže. Kromě toho se musí četnost zkoušení komory z hlediska zachování vakua/nepropustnosti zdokumentovat a musí být stanovena maximální přípustná hodnota průniku vzduchu do lyofilizátoru, která se musí zkontrolovat na začátku každého cyklu.

⁽³¹⁾ Pro účely této přílohy se „lyofilizací“ rozumí fyzikálně-chemický proces sušení navržený tak, aby odstranil rozpouštědla sublimací z vodných i nevodných systémů, především za účelem dosažení stability přípravku nebo materiálu. Lyofilizace je synonymem pro pojem vymrazování či sušení mrazem.

VII.7.5 Lyofilizační podnosy musí být pravidelně kontrolovány, aby se zajistilo, že nejsou deformovány ani poškozeny.

VII.7.6 Aspekty, které se musí zvážit v koncepci vkládání náplně (a vykládání, pokud je lyofilizovaný materiál dosud neuzavřen a exponován), zahrnují mimo jiné následující:

- uspořádání náplně uvnitř lyofilizátoru musí být specifikováno a zdokumentováno,
- přenášení částečně uzavřených obalů do lyofilizátoru musí vždy probíhat za podmínek třídy A a takovým způsobem, aby se minimalizovaly přímé zásahy operátorů. Pro zajištění toho, že bude zachována čistota systému použitého pro přenesení částečně uzavřených obalů, se musí používat technologie, jako jsou dopravníkové systémy nebo přenosné transferové systémy (např. transferové vozíky s čistým vzduchem, přenosné pracovní stanice s jednosměrným prouděním vzduchu). Případně, má-li to oporu ve validaci, lze pro ochranu částečně uzavřených lahvíček použít podnosy uzavřené ve třídě A a neotevřené po dobu, kdy se nacházejí ve třídě B (např. řádně uzavřené boxy),
- přepravní prostředky a ventilace vkládací zóny nesmí mít nepříznivý vliv na proudění vzduchu,
- neuzavřené obaly (jako např. částečně uzavřené lahvičky) musí být uchovávány za podmínek třídy A a musí být zpravidla odděleny od operátorů technologií fyzické bariéry nebo pomocí jakýchkoliv jiných vhodných opatření,
- pokud se usazení zátek nedokončí před otevřením lyofilizační komory, musí přípravek vyjmutý z lyofilizátoru zůstat v podmínkách třídy A během veškeré následné manipulace,
- nástroje používané při vkládání do lyofilizátoru a vykládání z lyofilizátoru (jako jsou podnosy, vaky, umístovací prostředky, pinzety) musí být sterilní.

VII.8 Uzavřené systémy

VII.8.1 Použití uzavřených systémů může snížit riziko mikrobiální, částicové a chemické kontaminace z okolního prostředí. Uzavřené systémy musí být navrženy tak, aby snižovaly potřebu manuální manipulace a související rizika.

VII.8.2 Je zcela zásadní zajistit sterilitu všech povrchů uzavřených systémů používaných pro aseptické zpracování, které přicházejí do kontaktu s přípravkem. Design a volba jakéhokoliv uzavřeného systému používaného pro aseptické zpracování musí zajistit zachování sterility. Propojení sterilního zařízení (např. hadiček/potrubí) použitého za koncovým sterilizujícím filtrem musí být navrženo jako aseptické spojení (např. pomocí vnitřně sterilních spojovacích prostředků).

VII.8.3 Musí být zavedena vhodná opatření k zajištění neporušenosti komponent používaných v aseptických spojeních. Prostředky, jimiž je toto dosaženo, se musí stanovit a podchytit ve strategii kontroly kontaminace. Zejména, jestliže existuje riziko ohrožení sterility přípravku, musí být zváženo vhodné zkoušení neporušenosti systému. Posouzení dodavatelů musí zahrnovat porovnání údajů ve vztahu k potenciálním poruchám, které by mohly vést ke ztrátě sterility systému.

VII.8.4 Prostředí pozadí, v němž jsou uzavřené systémy umístěny, musí zohledňovat jejich design a prováděné procesy. Pro účely aseptického zpracování a v případech, kdy existuje riziko potenciálního ohrožení neporušenosti systému, musí být systém umístěn do prostorů třídy A. Jestliže lze prokázat, že neporušenost systému zůstává při každém použití zachována (např. pomocí zkoušení a/nebo monitorování tlaku), lze použít prostory nižší třídy čistoty. Jakýkoliv přenos mezi prostory různých tříd musí být důkladně posouzen v souladu s oddílem III.2 této přílohy. Pokud se uzavřený systém otevře (např. pro účely údržby výrobní linky na výrobu nerozplněného přípravku), musí se tak učinit v prostorech třídy čistoty odpovídající příslušným materiálům (např. třída C pro procesy terminální sterilizace nebo třída A pro aseptické zpracování), nebo se musí provést další čištění a dezinfekce (a sterilizace v případě, že se jedná o aseptické procesy).

VII.9 Systémy na jedno použití⁽³²⁾

- VII.9.1 Systémy na jedno použití lze používat ve výrobě sterilních přípravků jako alternativu k zařízení pro opakované použití. Systémy na jedno použití mohou tvořit jednotlivé komponenty nebo mohou sestávat z několika komponent, jako jsou vaky, filtry, hadičky, spojky, ventily, skladovací lahve a čidla. Systémy na jedno použití musí být navrženy tak, aby snižovaly potřebu manipulace a složitost ručních zásahů.
- VII.9.2 Se systémy na jedno použití se pojí některá specifická rizika, která musí být posouzena v rámci strategie kontroly kontaminace a mezi něž mimo jiné patří:
- interakce mezi přípravkem a povrchem přicházejícím do kontaktu s přípravkem (jako např. adsorpce nebo vyluhovatelné⁽³³⁾ nebo extrahovatelné⁽³⁴⁾ látky),
 - křehká povaha systému ve srovnání s pevnými systémy na opakované použití,
 - zvýšený počet a vyšší složitost manuálních operací (včetně kontroly a manipulace se systémem) a prováděných spojení,
 - složitost sestavení,
 - provádění zkoušek neporušenosti před použitím a po použití u sterilizujících filtrů,
 - riziko děr a úniků,
 - možnost ohrožení systému v bodě otevření vnějšího obalu,
 - riziko kontaminace částicemi.
- VII.9.3 Procesy sterilizace pro systémy na jedno použití musí být validovány a musí se prokázat, že nemají žádný nepříznivý dopad na výkonost systému.
- VII.9.4 Pro volbu a použití těchto systémů má zásadní význam posouzení dodavatelů jednorázových systémů, včetně sterilizace. U sterilních systémů na jedno použití se proto v rámci kvalifikace dodavatele musí provádět kontrola zabezpečení sterility a při převěření se musí provést kontrola důkazu sterilizace každé jednotky.
- VII.9.5 Musí se vyhodnotit adsorpce a reaktivita přípravku s povrchy přicházejícími do kontaktu s přípravkem za procesních podmínek.
- VII.9.6 Musí být vyhodnoceny profily extrahovatelnosti a vyluhovatelnosti pro systémy na jedno použití a veškeré dopady na jakost přípravku, především v případech, kdy je systém vyroben z materiálů na bázi polymerů. Proveďte se posouzení každé komponenty, aby bylo možné vyhodnotit použitelnost údajů z profilu extrahovatelnosti. U komponent, u nichž je vysoké riziko vyluhovatelnosti, včetně těch, které mohou absorbovat zpracovávané materiály, nebo těch, které přicházejí do kontaktu s materiálem na delší dobu, se musí zohlednit posouzení studií profilu vyluhovatelných látek, včetně bezpečnostních rizik. Pokud se použijí simulované podmínky zpracování, musí přesně odrážet skutečné podmínky zpracování a musí být odborně zdůvodněny.

⁽³²⁾ Pro účely této přílohy se „systémy na jedno použití“ rozumí systémy, ve kterých se komponenty přicházející do kontaktu s přípravkem použijí pouze jednou za účelem náhrady zařízení na opakované použití, jako jsou přenosové potrubí nebo zásobníky na nerozplněný přípravek z nerezové oceli.

⁽³³⁾ Pro účely této přílohy se „vyluhovatelnými látkami“ rozumí chemické entity, které za běžných podmínek používání nebo uchovávání migrují do přípravku nebo zpracovávaného materiálu z povrchů zařízení používaného v procesu nebo z obalů, jež přicházejí do kontaktu s přípravkem.

⁽³⁴⁾ Pro účely této přílohy se „extrahovatelnými látkami“ rozumí chemické entity, které migrují do přípravku nebo zpracovávaného materiálu z povrchu zařízení používaného v procesu, když je vystaveno příslušnému rozpouštědлу za extrémních podmínek.

- VII.9.7 Systémy na jedno použití musí být navrženy tak, aby jejich neporušenost byla zachována po celou dobu zpracování za určených provozních podmínek. Pokud komponenty na jedno použití mohou být v průběhu běžného zpracování nebo při přepravě vystaveny extrémním podmínkám (např. procesy mražení a rozmrazování), musí se věnovat pozornost zachování strukturální neporušenosti těchto jednorázových komponent, včetně ověření, zda vnitřně sterilní spojovací prostředky (zatavené tepelně nebo utěsněné mechanicky) si za těchto podmínek zachovávají neporušenost.
- VII.9.8 Pro systémy na jedno použití musí být stanovena a zavedena kritéria přijatelnosti odpovídající rizikům nebo kritičnosti přípravků a souvisejících procesů. Při přejímce se jednotlivé díly systémů na jedno použití musí zkontrolovat, aby se zajistilo, že byly vyrobeny, dodány a doručeny v souladu se schválenými specifikacemi. Před použitím se musí uskutečnit optická kontrola vnějšího obalu (např. vzhled vnější krabice, sáčeků s přípravkem), tisku na štítcích a kontrola přiložených dokumentů (např. osvědčení o shodě a průkaz sterilizace) a její provedení se před použitím musí zdokumentovat.
- VII.9.9 Kritické operace manuální manipulace se systémy na jedno použití, jako je sestavení a spojení, musí podléhat patřičným kontrolám a musí se ověřit během simulace aseptického procesu.

ODDÍL VIII

MONITOROVÁNÍ PROSTŘEDÍ A PROCESŮ

VIII.1 Obecné požadavky

- VIII.1.1 Každé pracoviště musí mít program monitorování prostředí a procesů pro monitorování kontrol určených k minimalizaci rizika mikrobiální a částicové kontaminace. Tento program, který tvoří součásti celkové strategie kontroly kontaminace, obvykle sestává z následujících prvků:

- monitoring prostředí – celková koncentrace částic,
- monitorování prostředí a pracovníků – koncentrace životaschopných částic,
- teplota, relativní vlhkost a ostatní specifické charakteristiky,
- simulace aseptického procesu (pouze u asepticky vyráběných přípravků).

- VIII.1.2 Spolehlivost jednotlivých prvků systému monitorování je sama o sobě omezená. Výsledek každého z výše popsaných prvků proto nelze samostatně považovat za indikátor aseptiky. Výsledky všech prvků programu však pomáhají potvrdit spolehlivost designu, validace a provozu systému, který je předmětem monitorování.

- VIII.1.3 Informace z tohoto programu se musí používat pro běžnou certifikaci/propouštění šarží a pro periodické posouzení během přezkoumání procesu nebo šetření. To platí jak pro proces terminální sterilizace, tak pro aseptický proces, nicméně význam dopadu se může lišit v závislosti na typu přípravku a procesu.

VIII.2 Monitorování prostředí a procesů

- VIII.2.1 Program monitoringu prostředí má dvojí účel:

- poskytnout záruku, že čisté místnosti a zařízení s čistým vzduchem kontinuálně zajišťují prostředí patřičné čistoty vzduchu v souladu s designem a regulačními požadavky,
- efektivně detekovat odchylky od limitů prostředí, které jsou podnětem k zahájení šetření a posouzení rizik pro jakost přípravku.

Pro účely stanovení komplexního programu monitoringu prostředí, včetně míst vzorkování, četnosti monitorování, metod monitorování a podmínek inkubace (např. čas, teploty, aerobní a/nebo anaerobní podmínky), se musí provést posouzení rizik. Zejména toto posouzení rizik musí zahrnout určení kritických míst monitorování, míst, kde by přítomnost mikroorganismů během zpracování mohla mít dopad na jakost přípravku (např. prostory třídy A, prostory aseptického zpracování a prostory třídy B, které jsou přímo na rozhraní s prostory třídy A).

Posouzení rizik se musí provést na základě specifických charakteristik vstupů do procesu a konečného přípravku, výrobních prostor, zařízení, kritičnosti konkrétních procesů a kroků, operací tvořících součást procesu, údajů z rutinního monitorování, údajů z monitorování získaných v průběhu kvalifikace a znalostí typické mikrobiální flóry izolované z prostředí. Pro stanovení programu monitoringu prostředí je proto nezbytná podrobná znalost uvedených aspektů. Musí být zohledněny i další relevantní informace, jako jsou studie vizualizace proudění vzduchu.

Posouzení rizik se musí pravidelně přezkoumávat, aby se potvrdila efektivita programu monitoringu prostředí na daném pracovišti.

- VIII.2.2 Rutinní monitorování čistých místností, zařízení s čistým vzduchem a pracovníků se musí provádět za provozu během všech kritických fází zpracování, včetně nastavení zařízení.
- VIII.2.3 Ostatní charakteristiky, jako je teplota a relativní vlhkost, musí být kontrolovány v rozmezích, která odpovídají požadavkům na přípravku/zpracování/pracovníky a podporují zachování stanovených úrovní čistoty (např. třída A nebo B).
- VIII.2.4 Monitorování třídy A musí prokázat zachování podmínek aseptického zpracování v průběhu kritických operací. Monitorování se musí provádět v místech, která představují největší riziko kontaminace sterilních povrchů zařízení, obalů, uzávěrů a přípravku. Volba míst monitorování a orientace a umístění prostředků pro vzorkování musí být takové, aby zajistily spolehlivé údaje z kritických zón.
- VIII.2.5 Metody vzorkování nesmí představovat riziko kontaminace výrobních operací.
- VIII.2.6 Pro výsledky monitorování koncentrace životaschopných částic a celkové koncentrace částic musí být stanoveny vhodné úrovně varování a akční limity. Akční limity pro maximální celkovou koncentraci částic jsou popsány v tabulce 5 a akční limity pro maximální koncentraci životaschopných částic jsou popsány v tabulce 6. S ohledem na údaje z trendů, povahu procesu nebo požadavky strategie kontroly kontaminace však mohou být vyžadovány přísnější akční limity. Úrovně varování pro koncentraci životaschopných částic i celkovou koncentraci částic musí být stanoveny na základě výsledků z kvalifikačních zkoušek čistých místností a pravidelně přezkoumávány s ohledem na průběžné údaje o trendech.
- VIII.2.7 Úrovně varování pro třídu A (pouze celková koncentrace částic), třídu B, třídu C a třídu D musí být stanoveny tak, aby bylo možné detekovat a řešit nepříznivé trendy (např. několik událostí nebo jednotlivé události, které poukazují na zhoršenou kontrolu prostředí).
- VIII.2.8 Postupy monitorování musí stanovit přístup ke sledování trendů. Trendy musí mimo jiné zahrnout následující:
- zvyšující se počty odchylek od akčních limitů nebo úrovní varování,
 - po sobě následující odchylky od úrovní varování,
 - pravidelné, i když ojedinělé odchylky od akčních limitů, které by mohly mít společnou příčinu (např. jednotlivé odchylky, které vždy následují po plánované preventivní údržbě),
 - změny v typu mikrobiální flóry a v počtech a predominanci specifických organismů. Zvláštní pozornost se musí věnovat znovu se vyskytujícím organismům, které by mohly poukazovat na ztrátu kontroly, zhoršení čistoty nebo organismy, které se obtížně kontrolují, jako jsou např. sporující mikroorganismy a plísně.

VIII.2.9 Monitorování čistých místností třídy C a D za provozu se musí provádět na základě údajů shromážděných v průběhu kvalifikace a na základě rutinních údajů, aby se umožnila efektivní analýza trendů. Požadavky na úroveň varování a akční limity budou záviset na povaze prováděných operací. Akční limity mohou být přísnější než limity uvedené v tabulce 5 a v tabulce 6.

VIII.2.10 Dojde-li k překročení akčních limitů, vyžaduje se prošetření základní příčiny, posouzení potenciálního dopadu na přípravek (včetně šarží vyrobených v době od monitorování do nahlášení) a provedení nápravných a preventivních opatření (v příslušném případě).

Dojde-li k překročení úrovně varování, je povinné posouzení a následné sledování, včetně zvážení případného prošetření a/nebo nápravných opatření, aby se zabránilo veškerému dalšímu zhoršování prostředí.

Výše uvedené musí být zohledněno v operačních postupech.

VIII.3 Monitoring prostředí – celková koncentrace částic

VIII.3.1 Program monitorování celkové koncentrace částic musí být stanoven tak, aby získával údaje pro posouzení potenciálních rizik kontaminace a zajišťoval zachování prostředí pro sterilní/aseptické operace v kvalifikovaném stavu.

VIII.3.2 Limity monitoringu prostředí z hlediska koncentrace částic přenášených vzduchem pro prostory jednotlivých tříd čistoty jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Maximální přípustná celková koncentrace částic pro monitorování

Třída čistoty	Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	za klidu	za provozu	za klidu	za provozu
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Není předem vymezeno ⁽¹⁾	29 300	Není předem vymezeno ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Limity pro stav za provozu pro prostory třídy D nejsou předem stanoveny. Výrobce musí určit limity pro stav za provozu na základě posouzení rizik a rutinních údajů, jak přichází v úvahu.

Poznámka 1: Limity koncentrace částic uvedené v tabulce pro stav „za klidu“ musí být dosaženy po krátké době „vyčistění“ stanovené během kvalifikace (doporučená hodnota pod 20 minut) ve stavu bez přítomnosti pracovníků, po dokončení operací.

Poznámka 2: Příležitostná indikace počtu makročástic, zejména o velikosti $\geq 5 \mu\text{m}$, v prostorech třídy A může být považována za falešný počet způsobený elektronickým šumem, rozptýleným světlem, koincidenční ztrátou apod. Po sobě následující nebo pravidelné načítání nízkých hladin však může poukazovat na možnou kontaminační událost, a musí být proto prošetřeno. Takové události mohou indikovat rané selhání filtračního systému přivádějícího do místnosti vzduch, selhání zařízení nebo mohou poukazovat na nesprávnou praxi během nastavení přístrojů a běžného provozu.

VIII.3.3 V prostorech třídy A musí monitorování částic probíhat po celou dobu kritického zpracování, včetně sestavení zařízení.

VIII.3.4 Prostory třídy A musí být monitorovány kontinuálně (na přítomnost částic o velikosti $\geq 0,5$ a $\geq 5 \mu\text{m}$) a s vhodným průtokem vzorku (alespoň 28 litrů (1 ft^3) za minutu), tak, aby bylo možné podchytit veškeré zásahy, přechodné události a veškerá zhoršení stavu systému. Systém musí často porovnávat každý výsledek jednotlivého vzorku s úrovněmi varování a akčními limity v takové četnosti, aby bylo možné identifikovat jakoukoliv potenciální odchylku a aby na ni bylo možné včas reagovat. Dojde-li k překročení úrovně varování, musí se spustit alarmy. V postupech se musí vymezit kroky, které je v reakci na alarmy nutné provést, včetně zvážení dalšího mikrobiálního monitorování.

- VIII.3.5 Pro prostory třídy B se doporučuje používat podobný systém, avšak četnost odebírání vzorků může být nižší. Prostory třídy B musí být monitorovány tak často a pomocí takové velikosti vzorků, aby program dokázal podchytit jakékoli zvýšení hladin kontaminace a zhoršení stavu systému. Dojde-li k překročení úrovně varování, musí se spustit alarmy.
- VIII.3.6 Při volbě systému monitorování se musí zohlednit veškerá rizika představovaná materiály používanými při výrobní operaci (tj. materiály obsahující živé organismy, práškové přípravky nebo radiofarmaka), které by mohly znamenat vznik biologického, chemického nebo radiačního nebezpečí.
- VIII.3.7 V případě, kdy jsou vlivem prováděných procesů přítomny kontaminanty, které by mohly potenciálně poškodit čítač částic nebo představovat riziko (např. živé organismy, práškové přípravky a radiační nebezpečí), musí být používána četnost a strategie taková, aby zajistila soulad prostředí s danou třídou čistoty jak před expozicí riziku, tak po ní. V příslušném případě se musí zvážit zvýšené monitorování životaschopných částic, aby se zajistilo komplexní monitorování procesu. Dále se musí monitorování provádět v průběhu simulovaných operací ve vhodných intervalech. Stanovený přístup je součástí strategie kontroly kontaminace.
- VIII.3.8 Objem vzorků odebíraných pro monitorování pomocí automatizovaných systémů bude obvykle záviset na rychlosti vzorkování používaného systému. Objem vzorku nemusí být nezbytně stejný jako objem používaný pro formální klasifikaci čistých místností a zařízení s čistým vzduchem. Objemy vzorků odebíraných pro monitorování se musí odůvodnit.
- VIII.4 **Monitorování prostředí a pracovníků – koncentrace životaschopných částic**
- VIII.4.1 Tam, kde se provádějí aseptické operace, musí být mikrobiologické monitorování četné a musí využívat kombinaci metod, jako jsou spadové misky, objemové vzorkování vzduchu, vzorkování z rukavic, oděvů a povrchů (např. stěry a kontaktní desky). Konkrétně:
- Monitorování životaschopných částic musí být prováděno v čistých místnostech v době, kdy neprobíhají normální výrobní operace (např. po dezinfekci, před zahájením výroby, po dokončení šarže a po odstávce), a v souvisejících místnostech, které nebyly použity, aby bylo možné detekovat potenciální případy kontaminace, které by mohly ovlivnit kontroly v čistých místnostech. Dojde-li ke kontaminaci, mohou se pro ověření účinnosti nápravného opatření (např. čištění a dezinfekce) použít další místa odběru vzorků.
 - Kontinuální monitorování vzduchu z hlediska výskytu životaschopných částic (např. vzorkování vzduchu nebo spadové misky) se musí v prostorech třídy A provádět po celou dobu trvání kritických operací, včetně sestavení zařízení (aseptické sestavení) a kritického zpracování. Podobný přístup se musí zvážit pro čisté místnosti třídy B s ohledem na riziko dopadu na aseptické zpracování. Monitorování musí probíhat tak, aby byly podchyceny veškeré zásahy, přechodné události a veškerá zhoršení stavu systému a aby se zabránilo vzniku jakéhokoli rizika způsobeného zásahy monitorovacích operací.
- Použitá metoda vzorkování se musí odůvodnit ve strategii kontroly kontaminace a musí se u ní prokázat, že nemá škodlivý vliv na proudění vzduchu v prostorech třídy A a B. Povrchy čistých místností a zařízení musí být monitorovány na konci operace
- VIII.4.2 Monitorování pracovníků musí probíhat na základě posouzení rizik, které musí hodnotit místa, typ a četnost monitorování na základě prováděných činností a blízkosti ke kritickým zónám. Musí se provádět mikrobiální monitorování pracovníků v prostorech třídy A a B. Pokud se jedná o operace, jež jsou ze své povahy manuální (např. aseptická příprava nebo plnění), musí se klást zvýšený důraz na mikrobiální monitorování obleků a zavedená monitorovací opatření musí být zdůvodněna ve strategii kontroly kontaminace.

- VIII.4.3 Monitorování musí zahrnovat odběr vzorků od pracovníků v pravidelných intervalech během procesu. Odběr vzorků od pracovníků se musí provádět takovým způsobem, aby neohrozil daný proces. Zvláštní pozornost se musí věnovat monitorování pracovníků po jejich účasti na kritických zásazích (minimálně rukavice, ale může se vyžadovat i monitorování dalších částí obleku, jak u daného procesu přichází v úvahu) a při každém odchodu z čisté místnosti třídy B (rukavice a oblek).
- VIII.4.4 V případě, že se po kritických zásazích provádí monitorování rukavic, musí se vnější rukavice před pokračováním v činnosti vyměnit. V případě, že se po kritických zásazích vyžaduje monitorování obleků, musí se oblek vyměnit před další činností v čisté místnosti.
- VIII.4.5 V případě, že monitorování je rutinně prováděno pracovníky výroby, musí podléhat pravidelnému dohledu ze strany oddělení jakosti.
- VIII.4.6 Výrobci musí zvážit přijetí vhodných alternativních systémů monitorování, jako jsou rychlé metody, aby se zrychlila detekce problémů s mikrobiologickou kontaminací a snížilo se riziko pro přípravek. Tyto rychlé a automatizované metody mikrobiálního monitorování lze přijmout poté, kdy se validací prokáže, že jsou ekvivalentní nebo nadřazené zavedeným metodám.
- VIII.4.7 Musí být zavedeny postupy pro posouzení a interpretaci vhodných opatření (jsou-li zapotřebí) s ohledem na výsledky získané ze vzorkování. Musí být k dispozici podpůrná data pro účinnost výtěžnosti u zvolených metod vzorkování. Akční limity pro kontaminaci životaschopnými částicemi jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6

Maximální akční limity pro kontaminaci životaschopnými částicemi

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU/m ³	Spadové misky (prům. 90 mm) CFU/4 hod. ⁽¹⁾	Kontaktní desky (prům. 55 mm), CFU/deska ⁽²⁾	Otisk rukavice, se zahrnutím všech 5 prstů na obou rukách CFU/rukavice
A	Žádný růst ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Spadové misky musí být exponovány v prostorech třídy A a B po dobu trvání operací (včetně sestavení zařízení) a měněny podle potřeby maximálně po 4 hodinách (doba expozice musí vycházet z validace, včetně studií výtěžnosti, a nesmí mít negativní vliv na vhodnost používaného média).

— V případě prostorů třídy C a D musí doba expozice (nepřesahující 4 hodiny) a četnost vycházet ze zásad řízení rizik pro jakost.

— Expozice jednotlivých spadových misek může být kratší než 4 hodiny.

⁽²⁾ Limity pro kontaktní desky se vztahují k povrchům zařízení, místností a obleků v prostorech třídy A a B. Rutinní monitorování obleků se za normálních okolností v prostorech třídy C a D nevyžaduje, v závislosti na jejich funkci.

⁽³⁾ Jakýkoliv růst zjištěný v prostorech třídy A se musí prošetřit.

Poznámka 1: Typy metod monitorování uvedené v tabulce výše slouží jako příklady a použít lze i jiné metody za předpokladu, že poskytnou informace za celý kritický proces, kde by mohlo dojít ke kontaminaci přípravku (např. aseptické nastavení linky, aseptické zpracování, plnění a vkládání do lyofilizátoru)

Poznámka 2: V celém dokumentu jsou limity vyjádřeny v CFU. Pokud se použijí odlišné nebo nové technologie, jejichž výsledky jsou vyjádřeny jinak než v CFU, musí výrobce použít limity odborně zdůvodnit a, je-li to možné, uvést jejich korelaci s CFU.

VIII.4.8 Mikroorganismy detekované v prostorech třídy A a B musí být identifikovány na úroveň druhu a musí být vyhodnocen potenciální dopad takových mikroorganismů na jakost přípravku (v každé dotčené šarži) a celkový stav kontroly. Jako součást strategie kontroly kontaminace se v příslušném případě musí zvážit identifikace mikroorganismů detekovaných v prostorech třídy C a D (například v případě překročení akčních limitů nebo úrovní varování) nebo po izolaci organismů, které by mohly poukazovat na ztrátu kontroly či zhoršení čistoty, nebo po izolaci organismů, které by mohlo být obtížné kontrolovat, např. sporulující mikroorganismy a plísně, a to v dostačující četnosti nutné k zachování aktuálních znalostí o typické flóře vyskytující se v těchto prostorech.

VIII.5 **Simulace aseptického procesu (označovaná také jako „media fill“)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1 Pravidelné ověřování účinnosti kontrol zavedených pro aseptické zpracování musí zahrnovat i simulaci aseptického procesu s použitím sterilních živných médií a/nebo náhrady namísto přípravku. Při volbě živného média a/nebo náhrady se musí zohlednit schopnost média a/nebo náhrady imitovat fyzikální charakteristiky přípravku vyhodnocené jako možné riziko pro sterilitu přípravku v průběhu aseptického procesu. V případech, kde mohou fáze zpracování nepřímo ovlivnit životaschopnost jakékoliv zavlečené mikrobiální kontaminace (např. asepticky vyráběné polotuhé lékové formy, prášky, pevné materiály, mikrosféry, lipozomy a jiné lékové formy, kdy se přípravek chladí, zahřívá či lyofilizuje), musí být vyvinuty alternativní postupy, které budou maximálně věrně představovat dané operace. V případě, kdy se v částech simulace aseptického procesu použijí náhradní materiály, jako jsou pufrý, nesmí náhradní materiál inhibovat růst jakýchkoliv potenciálních kontaminantů.

Simulaci aseptického procesu nelze považovat za primární prostředek validace aseptického procesu ani jednotlivých aspektů aseptického procesu. Účinnost aseptického procesu se musí stanovit prostřednictvím návrhu procesu a kontrol procesu, školení a vyhodnocování údajů z monitorování.

VIII.5.2 Simulace aseptického procesu musí maximálně věrně imitovat běžný aseptický výrobní proces a zahrnovat všechny kritické výrobní kroky, konkrétně:

- simulace aseptického procesu musí posuzovat všechny aseptické operace prováděné následně po sterilizačních a dekontaminačních cyklech materiálů používaných během procesu až do okamžiku konečného uzavření obalu;
- u lékových forem, které nelze filtrovat, musí být posouzeny veškeré další aseptické kroky;
- pokud aseptická výroba probíhá v inertní atmosféře, musí být inertní plyn v simulaci procesu nahrazen vzduchem, jestliže není zamýšlena anaerobní simulace;
- v procesech vyžadujících přidání sterilních prášků se musí používat přijatelný náhradní materiál ve stejných obalech, jako jsou obaly používané v hodnoceném procesu;
- je třeba se vyhnout samostatným simulacím jednotlivých částečných operací (např. procesy, jejichž součástí je sušení, mísení, mletí a další dělení sterilního prášku). Jakékoliv použití individuálních simulací se musí podložit zdokumentovaným odůvodněním a musí se zajistit, že tyto individuální simulace v celkovém součtu budou i nadále zcela pokrývat celý proces;
- postup simulace procesu u lyofilizovaných přípravků musí představovat celý řetězec aseptického zpracování, včetně plnění, přepravy, vkládání, reprezentativní délky setrvání v komoře, vykládání a uzavírání za konkrétních, zdokumentovaných a odůvodněných podmínek představujících provozní parametry nejhoršího případu;

⁽³⁵⁾ Pro účely této přílohy se „simulací aseptického procesu“ rozumí simulace celého aseptického výrobního procesu s cílem ověřit schopnost procesu zajistit sterilitu přípravku / zabránit kontaminaci během výroby. Zahrnuje všechny aseptické operace související s rutinní výrobou, jako např. procesy sestavení zařízení, formulace, plnění, lyofilizace a uzavření, jak je potřeba.

- g) simulace procesu lyofilizace musí imitovat veškeré aspekty daného procesu s výjimkou těch, jež by mohly ovlivnit životaschopnost nebo záchyt kontaminantů. Například nesmí dojít k převaření nebo skutečnému zmrazení roztoku. Mezi faktory, které se při stanovení návrhu simulace aseptického procesu musí zvážit, patří v příslušném případě následující:
- použití vzduchu pro zrušení vakua namísto dusíku nebo jiných procesních plynů,
 - replikace maximálního intervalu mezi sterilizací lyofilizátoru a jeho použitím,
 - replikace maximální doby mezi filtrací a lyofilizací,
 - kvantitativní aspekty scénářů nejhoršího případu, např. vkládání nejvyššího počtu podnosů, replikace nejdelší doby vkládání, při němž je komora otevřena vůči okolnímu prostředí.
- VIII.5.3 Simulace aseptického procesu musí zohledňovat aseptické manipulace a zásahy, o nichž je známo, že k nim dochází v průběhu normální výroby, i scénáře nejhorších případů, a rovněž následující:
- a) obvyklé a nápravné zásahy typické pro rutinní proces se musí provádět takovým způsobem a v takové četnosti, jež se podobají způsobu a četnosti v průběhu běžného aseptického procesu;
 - b) zahrnutí zásahů a jejich četnost v simulaci aseptického procesu musí vycházet z posouzených rizik pro sterilitu přípravku.
- VIII.5.4 Simulaci aseptického procesu nelze používat k odůvodnění praktik, jež představují zbytečné riziko kontaminace.
- VIII.5.5 Při tvorbě plánu simulace aseptického procesu se musí zvážit tyto prvky:
- a) identifikace podmínek nejhorších případů, jež zohledňují relevantní proměnné, jako je velikost obalu a rychlost linky, a jejich dopad na daný proces. Výsledek tohoto posouzení musí sloužit jako odůvodnění zvolených proměnných;
 - b) stanovení reprezentativních velikostí kombinací obal/uzávěr, jež se mají použít pro validaci. Pro validaci stejné konfigurace obal/uzávěr pro různé přípravky, kde je odborně zdůvodněna ekvivalence procesů, lze zvážit přístupy „bracketing“ nebo „matrixing“;
 - c) stanovení maximálních povolených udržovacích dob u přípravků a zařízení exponovaných v průběhu aseptického procesu;
 - d) stanovení objemu plněného do obalu, který má být postačující k zajištění toho, že médium přijde do kontaktu se vším zařízením a povrchy komponent, jež by mohly přípravek přímo kontaminovat. Použitý objem musí poskytovat dostatečný prostor nad hladinou, aby se podpořil potenciální mikrobiální růst a zajistila se možnost detekce zákalu v průběhu kontroly;
 - e) nahrazení jakéhokoliv inertního plynu použitého v běžném aseptickém výrobním procesu vzduchem s výjimkou případů, kdy se jedná o anaerobní simulaci. V tomto případě se za vhodné považuje zařazení příležitostných anaerobních simulací v rámci celkové validační strategie;
 - f) zvolené živné médium musí být schopné zajistit růst určené skupiny referenčních mikroorganismů, jak je popsáno v příslušném lékopisu, a vhodných reprezentativních lokálních izolátů ⁽³⁶⁾;
 - g) metoda detekce mikrobiální kontaminace musí být odborně zdůvodněna, aby se zajistilo, že kontaminace je spolehlivě detekována;

⁽³⁶⁾ Pro účely této přílohy se „lokálními izoláty“ rozumí vhodně reprezentativní mikroorganismy daného pracoviště, které bývají často zachyceny při monitoringu prostředí v klasifikovaných zónách/prostorech, především třídy A a B, při monitorování pracovníků nebo z pozitivních výsledků zkoušek sterility.

- h) simulace procesu musí být dostatečně dlouhá, aby představovala zátěžový test pro proces, operátory provádějící zásahy, změny směn a vhodnost prostředí, kde zpracování probíhá;
 - i) pokud výrobce pracuje na různé nebo rozšířené směny, musí se simulace aseptického procesu navrhnut tak, aby podchycovala faktory, jež jsou specifické pro směny, u nichž se má za to, že by mohly představovat riziko pro sterilitu přípravku, např. maximální délka, po kterou může být operátor přítomen v čisté místnosti;
 - j) simulace běžných přerušení aseptické výroby, kdy je proces v nečinnosti (např. změna směn, plnění zásobníků, vnesení dalšího zařízení);
 - k) zajištění toho, že monitoring prostředí bude probíhat tak, jak se vyžaduje pro rutinní výrobu, a po celou dobu trvání simulace procesu;
 - l) pokud probíhá kampaňová výroba, jako např. při použití bariérových technologií nebo výrobě sterilních léčivých látek, musí se zvážit navržení a provedení simulace procesu tak, aby nasimulovala rizika související jak se začátkem kampaně, tak s jejím koncem, a prokázání, že doba trvání kampaně nepředstavuje žádné riziko;
 - m) pro účely doplňujícího zajištění lze provádět „simulaci aseptického procesu na konci kampaně nebo výroby“; tento přístup se však nesmí stát náhradou běžné simulace aseptického procesu.
- VIII.5.6 U sterilních léčivých látek musí být velikost šarže dostatečná k tomu, aby byla reprezentativní pro běžný provoz, simulovala operaci v nejhorším případě a zahrnula všechny povrchy, které mohou přijít do kontaktu se sterilním přípravkem. Kromě toho se všechny simulační materiály (náhrady nebo růstové médium) musí podrobit mikrobiologickému hodnocení. Simulační materiály musí být dostačující k tomu, aby zajistily spolehlivost vyhodnocení simulovaného procesu a nesmí bránit zachytu mikroorganismů.
- VIII.5.7 Simulace aseptického procesu se musí provádět v rámci počáteční validace, a to minimálně jako tři po sobě následující úspěšné simulační zkoušky, které pokryjí všechny pracovní směny, v nichž by aseptické procesy mohly probíhat. Simulace aseptického procesu je dále povinná po každé významné modifikaci operačních postupů, výrobních prostor, rozvodů nebo zařízení, jež mohou mít dopad na zabezpečení sterility přípravku (např. modifikace systému HVAC, zařízení, změny v procesu, počtu směn nebo počtu pracovníků nebo po hlavní odstávce). Simulace aseptického procesu (pravidelná revalidace) se obvykle musí opakovat dvakrát do roka (přibližně jednou za šest měsíců) pro každý aseptický proces, každou plnicí linku a každou směnu. Každý operátor se musí zúčastnit minimálně jedné úspěšné simulace aseptického procesu ročně. Musí se zvážit provedení simulace aseptického procesu po poslední šarži před odstávkou, před dlouhými obdobími nečinnosti nebo před vyřazením linky z provozu (tj. definitivním odstraněním z výrobního procesu) nebo jejím přemístěním.
- VIII.5.8 V případě, že probíhají manuální operace (např. aseptická příprava nebo plnění), se musí na počátku validovat každý typ obalu, uzávěr obalu a sled zařízení, přičemž každý operátor se musí zúčastnit minimálně tří po sobě následujících úspěšných simulací aseptického procesu, a revalidovat jednou simulací aseptického procesu přibližně jednou za šest měsíců pro každého operátora. Velikost šarže pro simulaci aseptického procesu musí simulovat velikost šarže používanou v běžném procesu aseptické výroby.
- VIII.5.9 Počet zpracovaných (naplněných) jednotek v simulaci aseptického procesu musí postačovat k tomu, aby bylo možné efektivně nasimulovat všechny činnosti, které jsou pro daný proces aseptické výroby reprezentativní. Odůvodnění počtu jednotek určených k plnění musí být podchyceno ve strategii kontroly kontaminace. Obvykle se musí naplnit minimálně 5 000 až 10 000 jednotek. U malých šarží (např. pod 5 000 jednotek) musí počet obalů pro simulaci aseptického procesu odpovídat alespoň velikosti výrobní šarže.

- VIII.5.10 Naplněné jednotky ze simulace aseptického procesu se musí před inkubací protřepat, obrátit nebo se s nimi musí zakroužit, aby se zajistil kontakt média se všemi vnitřními povrchy obalu. Všechny integrální jednotky ze simulace aseptického procesu se musí inkubovat a vyhodnotit, včetně jednotek s vadami bez kritického dopadu na neporušenost obalu (např. s kosmetickými vadami) nebo jednotek, které prošly nedestruktivními průběžnými výrobními kontrolami.

Pokud jsou v procesu simulace jednotky zlikvidovány, a nikoliv inkubovány, musí být srovnatelné s jednotkami likvidovanými při běžném plnění, a to pouze tehdy, pokud výrobní standardní operační postupy stanoví, že jednotky musí být odstraněny za stejných okolností (tj. typ zásahu, umístění linky, konkrétní počet odstraňovaných jednotek). V žádném případě nelze během zásahu při „media fill“ odstranit více jednotek, než by bylo odstraněno během výrobního cyklu. Příklady mohou zahrnout ty jednotky, které se musí zlikvidovat při rutinní výrobě po procesu nastavení nebo po specifickém typu zásahu.

- VIII.5.11 Pokud výrobní proces zahrnuje materiály, jež se dostávají do styku s povrchy, které přicházejí do kontaktu s přípravkem, ale poté jsou zlikvidovány (např. proplachy přípravku), musí se likvidovaný materiál simulovat pomocí živných médií a inkubovat v rámci simulace aseptického procesu, pokud nelze jasně prokázat, že tento odpadní proces neovlivní sterilitu přípravku.

- VIII.5.12 Naplněné jednotky ze simulace aseptického procesu musí být inkubovány v čirém obalu, aby se zajistila optická detekce mikrobiálního růstu. Jestliže obal přípravku není čirý (např. z hnědého skla, neprůhledného plastu), lze jej nahradit čirými obaly identické konfigurace, aby se napomohlo detekci kontaminace. Pokud jej nelze nahradit čirým obalem identické konfigurace, musí se vyvinout a zvalidovat vhodná metoda detekce mikrobiálního růstu. Mikroorganismy izolované z kontaminovaných jednotek musí být identifikovány na úroveň druhu, je-li to možné, aby se napomohlo stanovení pravděpodobného zdroje daného kontaminantu.

- VIII.5.13 Naplněné jednotky ze simulace aseptického procesu se musí inkubovat bez zbytečné prodlevy, aby se dosáhlo nejlepšího možného zachytu potenciální kontaminace. Volba podmínek a doby inkubace se musí odborně zdůvodnit a zvalidovat, aby se zajistila patřičná úroveň citlivosti detekce mikrobiální kontaminace.

- VIII.5.14 Po dokončení inkubace musí naplněné jednotky ze simulace aseptického procesu zkontrolovat pracovníci, kteří absolvovali patřičné školení a disponují kvalifikací pro detekci mikrobiologické kontaminace. Tato kontrola se musí provádět za podmínek, které usnadňují identifikaci jakékoliv mikrobiální kontaminace. Kromě toho se vzorky naplněných jednotek musí podrobit pozitivní kontrole inokulací s vhodnou škálou referenčních organismů a patřičně reprezentativními lokálními izoláty.

- VIII.5.15 Cílem je nulový růst. Jakákoliv kontaminovaná jednotka se musí považovat za neúspěšnou simulaci aseptického procesu a musí být přijata tato opatření:

- a) prošetření s cílem stanovit nejpravděpodobnější základní příčinu (příčiny);
- b) určení a provedení patřičných nápravných opatření;
- c) musí se uskutečnit dostatečný počet úspěšných po sobě následujících simulací aseptického procesu (za běžných okolností minimálně tři), aby se prokázalo, že proces je opět pod kontrolou;
- d) musí se provést urychlené přezkoumání veškerých odpovídajících záznamů vztahujících se k aseptické výrobě od poslední úspěšné simulace aseptického procesu. Výsledek tohoto přezkoumání musí zahrnovat posouzení rizik potenciálních porušení sterility v šaržích vyrobených od poslední úspěšné simulace aseptického procesu. Kromě toho se musí do rozsahu šetření zahrnout všechny ostatní šarže nepropuštěné na trh. Veškerá rozhodnutí týkající se stavu jejich propuštění musí zohlednit výsledek prošetření;
- e) všechny přípravky, které byly vyrobeny na lince po neúspěšné simulaci procesu, se musí dát do karantény až do úspěšného vyřešení neúspěšné simulace procesu;

- f) pokud ze šetření základní příčiny vyplyne, že neúspěch souvisel s činností operátora, musí se přijmout opatření k omezení činnosti daného operátora, dokud nebude znovu proškolen a znovu kvalifikován;
 - g) výrobu lze obnovit teprve po dokončení úspěšné revalidace.
- VIII.5.16 Všechny cykly simulace aseptického procesu musí být plně zdokumentovány a musí zahrnovat bilanci zpracovaných jednotek (např. jednotek, které byly naplněny, inkubovány a neinkubovány). V dokumentaci se musí uvést odůvodnění u jednotek, které byly naplněny, a nebyly inkubovány. Musí se zaznamenat všechny zásahy provedené během simulace aseptického procesu, včetně doby zahájení a ukončení každého zásahu a osoby, která se na něm podílela. Veškeré údaje z mikrobiologického monitorování i ostatní údaje ze zkoušení se musí zaznamenat do záznamů o simulaci aseptického procesu.
- VIII.5.17 Probíhající simulaci aseptického procesu lze zastavit pouze za okolností, za nichž písemné postupy vyžadují tutéž manipulaci s komerčními šaržemi. V takových případech se musí zdokumentovat šetření.
- VIII.5.18 Validace aseptického procesu se musí zopakovat, jestliže konkrétní aseptický proces nebyl po delší dobu provozován nebo v procesu, zařízení, postupech nebo prostředí dojde ke změně, která by mohla ovlivnit aseptický proces, nebo jsou přidány nové obaly přípravků nebo kombinace obal/uzávěr.

ODDÍL IX

KONTROLA JAKOSTI (QC)

- IX.1 K dispozici musí být pracovníci, kteří jsou patřičně proškoleni a disponují odpovídajícími zkušenostmi v oblasti mikrobiologie, zabezpečení sterility a znalostmi procesů na podporu designu výrobních činností, režimu monitoringu prostředí a jakéhokoli šetření vyhodnocujícího dopady událostí mikrobiologicky souvisejících s bezpečností sterilního přípravku.
- IX.2 Specifikace surovin, komponent a přípravků musí zahrnovat požadavky na limity mikroorganismů, částic a endotoxinů/pyrogenů, pokud tato potřeba vyplynula z údajů z monitorování a z celkové strategie kontroly kontaminace.
- IX.3 Stanovení biologické zátěže se musí provádět u každé šarže jak pro asepticky plněné přípravky, tak pro terminálně sterilizované přípravky a výsledky musí být zohledněny v rámci závěrečného přezkoumání šarže. Musí být stanoveny limity pro biologickou zátěž bezprostředně před koncovým sterilizujícím filtrem nebo procesem terminální sterilizace, s ohledem na účinnost metody, která má být použita. Vzorky se musí odebírat tak, aby byly reprezentativní pro scénář nejhoršího případu (např. na konci stanovené maximální doby). Jsou-li pro terminálně sterilizované přípravky nastaveny parametry sterilizace nadměrným usmrčením⁽³⁷⁾, musí se biologická zátěž monitorovat ve vhodně naplánovaných intervalech.
- IX.4 Pro přípravky registrované k parametrickému propuštění musí být ustaven podpůrný program monitorování biologické zátěže před sterilizací pro naplněný přípravek před zahájením sterilizačního cyklu a u každé šarže se musí provést stanovení biologické zátěže. Místa vzorkování naplněných jednotek před sterilizací musí vycházet ze scénáře nejhoršího případu a musí být pro danou šarži reprezentativní. Veškeré organismy zjištěné v průběhu zkoušení biologické zátěže musí být identifikovány a musí být určen jejich dopad na účinnost procesu sterilizace. Pokud je to vhodné, musí se rovněž monitorovat hladiny endotoxinů/pyrogenů.
- IX.5 Zkouška sterility konečného přípravku musí být validována pro dotčený přípravek. Tato zkouška je pouze posledním krokem ve sledu kritických kontrolních opatření, jimiž je zajišťována sterilita, a nelze ji použít pro zajištění sterility přípravku, který nesplňuje své příslušné parametry designu, postupů nebo validace.

⁽³⁷⁾ Pro účely této přílohy se „sterilizací nadměrným usmrčením“ rozumí proces, který postačuje k zajištění redukce minimálně o 12 log₁₀ u mikroorganismů s minimální D-hodnotou 1 minuta.

- IX.6 Zkouška sterility se musí provádět za aseptických podmínek. Kromě toho musí být vzorky odebrané pro zkoušku sterility reprezentativní pro celou šarži, zejména však mají zahrnovat vzorky odebrané z těch částí šarže, které jsou považovány za nejrizikovější z hlediska kontaminace, jako například:
- u přípravků, které byly plněny asepticky, musí vzorky zahrnovat obaly naplněné na začátku a na konci šarže. Odběr dalších vzorků (např. po kritických zásazích) musí být zvážen s ohledem na rizika,
 - u přípravků, které byly sterilizovány teplem v konečných obalech, musí být odebrané vzorky reprezentativní pro místa nejhorších případů (např. potenciálně nejchladnější nebo nejpomaleji zahřívaná část každé náplně),
 - u přípravků, které byly lyofilizovány, musí být vzorky odebrány z různých lyofilizačních náplní.
- Poznámka: V případě, že jsou výsledkem výrobního procesu dílčí šarže (např. u terminálně sterilizovaných přípravků), se musí z každé dílčí šarže odebrat vzorky a u každé dílčí šarže musí být provedena zkouška sterility. V příslušném případě se musí zvážit provedení samostatných zkoušek s využitím zkoušek prováděných u konečného přípravku.
- IX.7 Není-li možné získat výsledek zkoušky sterility před propuštěním, protože doba použitelnosti přípravku je příliš krátká, musí se odborně zdůvodnit a zdokumentovat další kontroly a monitorování procesu a/nebo alternativní metody zkoušení zavedené pro snížení identifikovaných rizik.
- IX.8 Jakýkoliv proces (např. vaporizovaný peroxid vodíku, ultrafialové světlo) používaný k dekontaminaci vnějších povrchů vzorků pro zkoušku sterility před zkoušením nesmí negativně ovlivnit citlivost metody zkoušení ani spolehlivost vzorku.
- IX.9 Média používaná pro zkoušení přípravku se musí před použitím otestovat z hlediska kontroly jakosti v souladu s příslušným lékopisem. Média používaná pro monitoring prostředí a simulaci aseptického procesu musí být před použitím otestována na růstové vlastnosti, a to s použitím odborně zdůvodněné a určené skupiny referenčních mikroorganismů a se zahrnutím patřičně reprezentativních lokálních izolátů. Zkoušení médií z hlediska kontroly jakosti musí za běžných okolností provádět koncový uživatel. Spolehá-li se na externě prováděné zkoušení nebo zkoušení média dodavatelem, musí se takový případ odůvodnit a důkladně zvážit podmínky přepravy a zaslání.
- IX.10 Údaje z monitoringu prostředí a údaje o trendech generované pro klasifikované prostory musí být přezkoumávány v rámci certifikace/propouštění šarže přípravku. Musí být k dispozici písemný postup, který popisuje kroky, jež je třeba uskutečnit, pokud se zjistí, že údaje z monitoringu prostředí neodpovídají trendům nebo překračují stanovené limity. U přípravků s krátkou dobou použitelnosti, pro něž nejsou k dispozici údaje o prostředí z doby výroby, se vyžaduje přezkoumání nejnovějších dostupných údajů. Kromě toho lze zvážit použití rychlých/alternativních metod.
- IX.11 Pokud se ve výrobě používají rychlé a automatizované mikrobiologické metody, musí se tyto metody validovat pro dotčené přípravky nebo procesy.

PŘÍLOHA II

BIOLOGICKÉ A IMUNOLOGICKÉ PŘÍPRAVKY

I. OBLAST PŮSOBNOSTI

- I.1 Doplnkové požadavky stanovené v této příloze se vztahují na výrobu, kontrolu a zkoušení biologických a imunologických veterinárních léčivých přípravků, s výjimkou inaktivovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků, které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v rámci epizootologické jednotky a které jsou použity pro léčbu tohoto zvířete nebo zvířat v téže epizootologické jednotce nebo pro léčbu zvířete nebo zvířat v jednotce s potvrzenou epizootologickou vazbou.

V celé příloze se odkazem na „biologické veterinární léčivé přípravky“ nebo „biologické přípravky“ rozumí i „imunologické přípravky“.

- I.2 Antibiotika nejsou obecně považována za biologické přípravky. Výrobci se nicméně doporučuje, aby dodržovali požadavky stanovené v této příloze, pokud jde o výrobní postupy popsané v tomto dokumentu, které se používají při výrobě takových veterinárních léčivých přípravků.
- I.3 Tabulka 1 znázorňuje výrobní činnosti, které obecně spadají do oblasti působnosti této přílohy.

Tabulka 1

Typ a zdroj materiálu	Příklad přípravku	Výrobní kroky, na které se uplatní tato příloha, jsou označeny šedou barvou. Požadavky správné výrobní praxe se musí od počátečních kroků (např. odběr) ke konečným výrobním krokům (formulace, plnění) zvyšovat. V počátečních fázích výroby se musí dodržovat alespoň zásady správné výrobní praxe.			
Humánní zdroj	Enzymy získané z moči, hormony	Odběr materiálu ⁽¹⁾	Míchání a/ nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Formulace, plnění
Živočišné nebo rostlinné zdroje (ne geneticky modifikované/ editované)	Hepariny, inzulin, enzymy, proteiny, alergenový extrakt, imunoséra	Sběr rostliny nebo odběr živočišného materiálu ⁽²⁾	Řezání, míchání a/ nebo počáteční zpracování	Izolace a purifikace	Formulace, plnění
Virus nebo bakterie / fermentace / buněčná kultura atd.	Virové nebo bakteriální vakcíny; enzymy, proteiny	Příprava a udržování MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Buněčná kultura a/ nebo fermentace	Inaktivace, použije-li se, izolace a purifikace	Formulace, plnění
Biotechnologie – fermentace / buněčná kultura	Rekombinantní přípravky, monoklonální protilátky, alergeny, vakcíny	Příprava a udržování MCB a WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Buněčná kultura a/ nebo fermentace	Izolace, purifikace, modifikace	Formulace, plnění
Živočišné zdroje (geneticky modifikované/ editované)	Rekombinantní proteiny	Banka (geneticky modifikovaných/ editovaných) základních a pracovních buněk	Sběr/odběr, řezání, míchání a/ nebo počáteční zpracování	Izolace, purifikace, modifikace	Formulace, plnění

Typ a zdroj materiálu	Příklad přípravku	Výrobní kroky, na které se uplatní tato příloha, jsou označeny šedou barvou. Požadavky správné výrobní praxe se musí od počátečních kroků (např. odběr) ke konečným výrobním krokům (formulace, plnění) zvyšovat. V počátečních fázích výroby se musí dodržovat alespoň zásady správné výrobní praxe.			
Rostlinné zdroje (geneticky modifikované/editované)	Rekombinantní proteiny, vakcíny, alergeny	Banka (geneticky modifikovaných/editovaných) základních a pracovních buněk	Pěstování, sklizeň ⁽²⁾	Počáteční extrakce, izolace, purifikace, modifikace	Formulace, plnění

⁽¹⁾ Musí se dodržovat zásady SVP.

⁽²⁾ Rozsah, v jakém platí zásady SVP, viz oddíl IV.

⁽³⁾ Rozsah, v jakém platí SVP, viz oddíl VI.

⁽⁴⁾ Rozsah, v jakém platí SVP, viz oddíl VI. Očekává se, že udržování banky pracovních buněk bude probíhat v prostředí SVP.

⁽⁵⁾ Použijí se normy správné zemědělské praxe a správné praxe při sběru (GACP) pro výchozí suroviny rostlinného původu.

- I.4 V případech, kdy je získávání/izolace léčivé látky z biologického zdroje až po výrobu konečného přípravku (např. veterinární léčivé přípravky, které se skládají z buněk, virových vakcín nebo fágů) součástí nepřetržitého procesu, se požadavky tohoto nařízení vztahují na celý výrobní proces.

II. PRACOVNÍCI

- II.1 Pracovníci (včetně pracovníků provádějících úklid a údržbu) pohybující se v prostorách, kde se vyrábějí a zkoušejí biologické přípravky, musí absolvovat odbornou přípravu a pravidelnou rekvalifikaci zaměřenou na vyráběné přípravky a na jejich pracovní činnost, včetně opatření na ochranu přípravků, pracovníků a prostředí, a – kde je třeba – také odbornou přípravu v oblasti mikrobiologie.
- II.2 Pracovníci musí být chráněni před možností infekce způsobené biologickými agens používanými při výrobě. Je-li známo, že tato biologická agens mohou vyvolávat onemocnění u lidí, musí se zavést náležitá opatření, aby se předešlo infekci pracovníků přicházejících do styku s daným agens nebo s pokusnými zvířaty. V případě potřeby musí být pracovníci očkováni příslušnými vakcínami a jejich zdravotní stav musí být sledován s ohledem na specifické vlastnosti vyráběného přípravku (např. BCG vakcína ⁽¹⁾, přípravky proti vzteklině, brucelóze, leptospirám, tuberkulinové přípravky) a činnosti pracovníků.
- II.3 Pokud příslušní pracovníci ohlásí zdravotní stav, který by mohl nepříznivě ovlivnit jakost přípravku, nebo pokud je tento stav jinak zjevný, musí jim být zamezen přístup do výrobních nebo kontrolních prostor.
- II.4 Je-li to vyžadováno kvůli minimalizaci možnosti křížové kontaminace, musí se na základě zásad řízení rizik pro jakost omezit pohyb všech pracovníků (včetně pracovníků provádějících kontrolu jakosti, údržbu a úklid) ⁽²⁾. Obecně pracovníci nesmí přecházet z prostor, kde jsou vystaveni styku s živými mikroorganismy, geneticky modifikovanými / genomově editovanými organismy, toxiny nebo zvířaty, do prostor, kde se manipuluje s jinými přípravky nebo jinými organismy. Je-li takové přecházení mezi prostory nevyhnutelné, musí být zavedena příslušná opatření pro kontrolu kontaminace úměrná rizikům.

⁽¹⁾ Vakcína Bacillus Calmette–Guérin (BCG).

⁽²⁾ Pracovníci vstupující do uzavřeného prostoru, v němž se v uplynulých dvanácti hodinách nemanipulovalo s organismy v otevřeném systému, se nepovažují za osoby vystavené riziku kontaminace, s výjimkou případu, kde je dotčeným organismem biologické agens, pro které se buď v dané zeměpisné oblasti nevyskytuje odpovídající onemocnění, nebo u kterého je v dané zemi nebo zeměpisné oblasti onemocnění předmětem profylaktických opatření nebo programů směřujících k eradikaci.

II.5 Musí být zavedena patřičná opatření, aby se předešlo možnosti, že by biologická agens byla zanesena mimo výrobní závod prostřednictvím pracovníků, kteří by se stali jejich nosiči. Podle toho, o jaký druh biologického agens jde, mohou taková opatření zahrnovat kompletní převléknutí a povinné vysprchování pokaždé, než pracovníci opustí výrobní prostor.

III. PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

III.1 Prostory

III.1.1 Prostory musí být navrženy tak, aby v nich bylo možno udržet v mezích rizika ohrožení jak přípravku, tak okolního prostředí. Tohoto lze dosáhnout tím, že se pracuje v uzavřených, čistých nebo kontrolovaných prostorech. Konkrétně:

- a) S živými biologickými agens, která jsou vysoce patogenní, se musí manipulovat v uzavřených prostorech (včetně operací kontroly jakosti, výzkumných a diagnostických prací atd.). Míra izolace vůči vnějšku musí být přizpůsobena stupni patogenity agens.
- b) Aniž jsou dotčena ochranná opatření, která mohou být vyžadována pro určité biologické organismy, jak je stanoveno v písmenu a), může produkce biologických agens obecně probíhat v kontrolovaných prostorech, pokud je prováděna ve zcela uzavřeném a sterilizovaném zařízení a všechna příslušná spojení jsou provedena v souladu s požadavky stanovenými v příloze I.
- c) S inaktivovanými biologickými agens se musí manipulovat v čistých prostorech. V čistých prostorech se musí pracovat i v případě, kdy se manipuluje s neinfikovanými buňkami získanými z mnohobuněčných organismů, a v některých případech i tehdy, kdy se manipuluje s živými půdami, jež se dají sterilizovat pouze filtrací.
- d) Operace v otevřeném systému zahrnující přípravky nebo jejich složky, které nebyly následně sterilizovány, se musí provádět v souladu s požadavky stanovenými v příloze I, je-li to relevantní.
- e) S výjimkou mísení a následných plnicích činností (nebo pracuje-li se v uzavřených systémech) lze v daném okamžiku v určitém prostoru manipulovat pouze s jedním biologickým agens.
- f) Výrobní operace jako udržování buněk, příprava živných půd, kultivace virů apod., při nichž hrozí nebezpečí kontaminace, se musí provádět v oddělených prostorách, s výjimkou případů, kdy mohou být zavedena náležitá organizační a technická opatření k zabránění kontaminace.
- g) Výrobní prostory, v nichž se manipuluje s biologickými agens zvláště odolnými vůči dezinfekci (např. se sporujícími bakteriemi), musí zůstat oddělené a vyhrazené tomuto speciálnímu účelu až do fáze, kdy jsou takováto biologická agens již inaktivovaná, s výjimkou případů, kdy mohou být zavedena náležitá organizační a technická opatření k zabránění kontaminace.

III.1.2 V rámci strategie kontroly kontaminace musí být stupeň kontroly prostředí zaměřené na částicovou a mikrobiologickou kontaminaci výrobních prostor přizpůsoben léčivé látce, meziprojektu nebo konečnému přípravku a fázi výroby, přičemž se musí pamatovat na potenciální míru kontaminace výchozích materiálů a příslušná rizika pro daný přípravek. Je-li to relevantní v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost, musí být program monitoringu prostředí doplněn zařazením metod ke zjišťování přítomnosti specifických mikroorganismů (tj. hostitelských organismů, kvasinek, plísní, anaerobních bakterií atd.).

III.1.3 Výrobní a skladovací prostory, postupy a klasifikace prostředí musí být navrženy tak, aby se zabránilo kontaminaci přípravků zvenčí. Pokud procesy nejsou uzavřené, a přípravek je tak vystaven přímému prostředí v místnosti (např. během přidávání komponent, médií, pufů, plynů), musí být zavedena náležitá kontrolní opatření, včetně technických kontrol a kontrol prostředí. Použijí se příslušné aspekty uvedené v příloze I, včetně aspektů týkajících se požadovaných tříd klasifikace prostředí a souvisejících kontrol.

III.1.4 Vzduchotechnické jednotky musí být navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace mezi jednotlivými výrobními prostory a aby v příslušném případě zajistily náležitou izolaci, a je možné, že budou muset být specifické pro daný prostor. Na základě zásad řízení rizik pro jakost se musí zvážit použití vzduchotechnických systémů bez recirkulace.

- III.1.5 Při zpracování sterilních přípravků se musí používat prostory v přetlaku, avšak ve specifických prostorách, kde dochází k expozici patogenům, je z důvodů izolace přípustný podtlak. Jsou-li pro aseptické zpracování materiálů s konkrétními riziky (např. patogeny) používány prostory s podtlakem nebo bezpečnostní boxy, musí být obklopeny čistou zónou příslušné třídy, která je v přetlaku. Tyto tlakové kaskády musí být jednoznačně vymezeny a nepřetržitě monitorovány s odpovídajícím nastavením alarmů.
- III.1.6 Odvzdušňovací filtry musí být hydrofobní s validovanou dobou použitelnosti, přičemž testování neporušenosti musí probíhat v náležitých intervalech na základě příslušných zásad řízení rizik pro jakost.
- III.1.7 Je-li to nezbytné k řešení rizik kontaminace, musí mít propusti pro zařízení a převlékací místnosti vzájemně propojený uzamykací mechanismus nebo jiný vhodný systém zabraňující tomu, aby se současně daly otevřít více než jedny dveře. Do převlékacích místností musí být přiváděn vzduch filtrací upravený na stejný standard, jenž má být dodržován v pracovním prostoru, a musí zde být odsávání vzduchu zajišťující dostatečnou cirkulaci vzduchu nezávisle na cirkulaci vzduchu v pracovním prostoru. Propusti pro zařízení by správně měly být větrány stejným způsobem, lze však připustit i propusti bez větrání nebo vybavené pouze přívodem vzduchu.
- III.1.8 Systémy odvodu odpadů musí být navrženy tak, aby tekuté odpady mohly být účinně neutralizovány nebo dekontaminovány s cílem minimalizovat riziko křížové kontaminace. Je nutné dodržet místní právní úpravu, aby se minimalizovalo riziko kontaminace vnějšího prostředí, a to podle rizika spojeného s biologicky nebezpečnou povahou odpadních materiálů.

Izolace

- III.1.9 Izolované prostory musí být navrženy tak, aby byly dobře vydezinfikovatelné a musí splňovat tyto požadavky:
- a) Jejich větrací vývody nesmí přímo komunikovat s vnějším ovzduším.
 - b) Musí v nich být zavedeno takové větrání, aby tlak zde panující byl nižší než okolní tlak: Vzduch odtud odsávaný musí procházet HEPA filtry a nesmí se vracet do recirkulace, s výjimkou případu, kdy se vrací do téhož prostoru a když předtím prošel ještě znovu HEPA filtrací (obvykle se tato podmínka dá pokládat za splněnou, když se do recirkulace vracený vzduch vede skrze normální přívodové HEPA filtry pro daný prostor). Společná recyklace vzduchu z více prostorů je přípustná pouze tehdy, pokud vzduch na výstupu z nich prochází dvěma HEPA filtry za sebou, přičemž u prvního z nich je trvale monitorována jeho neporušenost, a existují dostatečná opatření pro bezpečné odvětrání výstupního vzduchu v případě selhání tohoto filtru.

Jsou-li pro izolované aseptické zpracování materiálů s konkrétním rizikem používány prostory s podtlakem, musí být kombinovány s čistou zónou příslušné třídy, která je v přetlaku (propust typu tlaková bublina nebo tlaková past). Tyto tlakové kaskády musí být jednoznačně vymezeny a nepřetržitě monitorovány s odpovídajícím nastavením alarmů.
 - c) Odchylně od písmene b) musí být vzduch z výrobních prostorů, v nichž se manipuluje s exotickými organismy ⁽³⁾, odvětráván dvěma sestavami HEPA filtrů v sérii za sebou a vzduch z výrobních prostor se nesmí vracet do recirkulace.
 - d) Musí být vytvořen systém pro sběr a dezinfekci všech tekutých odpadů, včetně kontaminovaného kondenzátu ze sterilizačního autoklávu, odpadu z bioreaktorů atd. Pevné odpady, včetně mrtvých zvířat, se musí dále – podle toho, co pro ně přichází v úvahu – dezinfikovat, sterilizovat nebo spalovat. Musí být zavedena spolehlivá metoda likvidace kontaminovaných filtrů.
 - e) Musí existovat převlékací místnosti fungující jako propusti, podle potřeby vybavené také umyvadly a sprchami. Rozdíl v tlaku vzduchu musí být udržován takový, aby nedocházelo k proudění vzduchu mezi pracovním prostorem a vnějším prostředím a aby nevznikalo nebezpečí, že dojde ke kontaminaci vnějšího oblečení, které pracovníci nosí mimo tento prostor.

⁽³⁾ Pro účely této přílohy se „exotickým organismem“ rozumí biologické agens, pro které se buď v dané zemi nebo zeměpisné oblasti nevyskytuje odpovídající onemocnění, nebo u kterého je v dané zemi nebo zeměpisné oblasti onemocnění předmětem profylaktických opatření nebo programů směřujících k eradikaci.

- f) Musí existovat systém propustí, jimiž má být dopravováno zařízení, který musí být řešen tak, aby nedocházelo k proudění kontaminovaného vzduchu mezi pracovním prostorem a vnějším prostředím nebo aby se zařízení uvnitř propusti nemohlo kontaminovat. Propusti musí být dostatečně velké k tomu, aby se zde dala účinně provést povrchová dekontaminace materiálů, které tudy procházejí. Musí se zvážit, zda by vzájemně propojené uzamykání dveří nemělo být ovládáno časovým spínačem, aby se dekontaminačnímu procesu poskytl dostatek času k účinnému působení.
- g) Zpravidla má být ve stěně vestavěn bariérový prokládací autokláv, aby se tudy daly bezpečně odstraňovat odpadní materiály, a naopak dovnitř dopravovat materiály ve sterilním stavu.

III.1.10 Ochranná opatření a postupy zavedené za účelem zajištění bezpečnosti operátorů a okolního prostředí nesmí být v rozporu s opatřeními a postupy potřebnými k zajištění jakosti přípravků.

Souběžná výroba různých přípravků ve stejném prostoru

III.1.11 Výroba biologických přípravků v prostorách, kde probíhá souběžná výroba různých přípravků, je přijatelná, jsou-li zavedena náležitá opatření pro zabránění křížové kontaminace, jako jsou např.:

- opatření pro zabránění křížové kontaminace nesouvisejících prostor nebo zařízení (např. použití jednorázových pomůcek a technická opatření, jako jsou uzavřené systémy),
- validované postupy úklidu a dekontaminace před následnou výrobou jiných přípravků, které zahrnují také vytápěcí, ventilační a vzduchotechnický (HVAC) systém,
- monitoring prostředí v přilehlých prostorách – v průběhu výroby a po dokončení úklidu a dekontaminace – specifický pro právě vyráběný mikroorganismus. Musí být náležitě zvážena rizika plynoucí z použití určitého monitorovacího zařízení (např. monitorování vzduchem přenášených částic) v prostorách, v nichž se manipuluje s živými a/nebo sporulujícími organismy,
- kontroly přesouvání/odnášení přípravků, zařízení, pomocného vybavení (např. pro kalibraci a validaci) a jednorázových pomůcek, aby se zabránilo kontaminaci ostatních prostor, ostatních přípravků nebo přípravků v různých fázích výroby (např. předcházet kontaminaci inaktivovaných či toxoidových přípravků přípravky neinaktivovanými),
- kampaňová výroba.

Pokud výroba zahrnuje větší množství malých šarží z různých výchozích materiálů, musí být při zvažování přijatelnosti souběžné výroby zohledněny faktory jako například zdravotní stav dárců a riziko úplné ztráty přípravku.

III.1.12 U dokončovacích operací (formulace, plnění a balení) musí být při posouzení potřeby vyhrazených prostor vzaty v úvahu specifické vlastnosti daného biologického přípravku a vlastnosti ostatních přípravků, včetně jakýchkoli nebiologických přípravků, s nimiž se manipuluje ve stejných prostorech.

K dalším kontrolním opatřením pro dokončovací operace může patřit potřeba specifického pořadí přidávání látek, rychlostí míchání, kontrol času a teploty, limitů pro expozici světlu a postupů izolace a čištění v případě úniků.

III.2 Zařízení

III.2.1 Zařízení používané při manipulaci s živými organismy a buňkami, včetně vybavení pro odběr vzorků, musí být navrženo tak, aby se během zpracování zabránilo kontaminaci, usnadnila se dekontaminace a sterilizace (v příslušných případech) a zamezilo se záměně různých organismů nebo přípravků.

Zvláštní pozornost se musí věnovat kontrolním opatřením, která mají zabránit křížové kontaminaci z částí zařízení, které nejsou upevněny, jako jsou potrubí, ventily a filtry (např. vhodné označení tak, aby byla zřejmá jejich funkce).

- III.2.2 Zařízení používaná pro uchovávání biologických agens nebo přípravků musí být vhodná k tomuto účelu a musí být používána tak, aby se zabránilo jakékoli možné záměně. Veškeré skladované předměty musí být zřetelně a jednoznačně označeny a musí být v nepropustných nádobách.
- III.2.3 Zařízení musí být v příslušném případě vybaveno záznamovými a/nebo poplašnými systémy (např. zařízení vyžadující regulaci teploty). Aby se předešlo poruchám, musí být zaveden systém preventivní údržby společně s trendovou analýzou zaznamenávaných údajů.
- III.2.4 Uzavřená zařízení zajišťující primární izolaci musí být navržena a pravidelně testována tak, aby nemohlo dojít k úniku biologických agens do bezprostředního pracovního prostředí. Vstupy a výstupy pro plyny musí být zabezpečeny tak, aby bylo dosaženo náležité izolace, např. použitím hydrofobních filtrů se sterilizujícím účinkem. Vnášení nebo odnášení materiálů se musí provádět v uzavřeném systému, který se dá vysterilizovat, případně pod clonou laminárně proudícího vzduchu.
- III.2.5 Je-li to nutné, musí být zařízení důkladně vysterilizováno validovanou metodou. Zařízení používané k purifikaci, separaci nebo koncentraci musí být vysterilizováno nebo vydezinfikováno přinejmenším vždy, než se začne používat pro jiný přípravek. Musí se prověřit, jaký vliv mají různé sterilizační metody na účinnost a validitu zařízení, aby bylo možné stanovit jeho životnost.
- III.2.6 Tam, kde je to možné, se musí používat systémy „čistění na místě“ ⁽⁴⁾ a „sterilizace parou na místě“ ⁽⁵⁾ („sterilizace na místě“). Ventily fermentačních nádob musí být plně sterilizovatelné parou.
- III.2.7 Zakládání přípravků do lyofilizátorů se musí provádět ze strany čistého/uzavřeného prostoru. Při vyjímání přípravků z lyofilizátorů dochází ke kontaminaci bezprostředního prostředí. U lyofilizátorů, které nejsou prokládací, se proto čistá místnost musí před tím, než se přinese následující ke zpracování určená šarže, dekontaminovat, s výjimkou případu, kdy jde o šarži obsahující tentýž organismus (tytéž organismy). Prokládací lyofilizátory se musí vysterilizovat po každém cyklu, s výjimkou případu, kdy byly otevírány v čistém prostoru. Sterilizace lyofilizátorů se musí provádět v souladu s přílohou I. Pracuje-li se kampaňově, musí se lyofilizátory vysterilizovat nejméně pokaždé po ukončení kampaňe.

IV. ZVÍŘATA

Na použití zvířat nebo živočišných materiálů při výrobě veterinárních léčivých přípravků se vztahují tyto zvláštní doplňkové požadavky:

- Biologické látky a přípravky musí být v souladu s nejnovější verzí dokumentu „Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products“.
- Specifikace pro materiály živočišného původu v příslušném případě musí zohlednit aspekty, jako je věk, hmotnost a zdravotní stav zvířat, a to v souladu s registrací.
- V příslušných případech musí být splněny lékopisné požadavky, včetně potřeby zvláštních zkoušek ve stanovených fázích.
- Musí být stanoven zdravotní program pro sledování cizích agens vzbuzujících obavy (zoonotická onemocnění, onemocnění zvířat využívaných jako zdroj). Tento program musí být stanoven na základě pokynů specializovaných odborníků. Při hodnocení rizikových a riziko zmírňujících faktorů se musí zohledňovat zprávy o prevalenci chorob v jednotlivých zemích pocházející z důvěryhodných zdrojů. Mezi tyto zdroje patří například Světová organizace pro zdraví zvířat (WOAH) ⁽⁶⁾ a informace o zdravotních monitorovacích a kontrolních programech na národní a regionální úrovni.

⁽⁴⁾ Pro účely této přílohy se „čistěním na místě (CIP)“ rozumí metoda, obvykle automatizovaná, používaná k čištění vnitřních povrchů zařízení, potrubí, nádob a souvisejícího příslušenství bez nutnosti jejich rozebrání.

⁽⁵⁾ Pro účely této přílohy se „sterilizací parou na místě (SIP)“ rozumí metoda, obvykle automatizovaná, používaná ke sterilizaci vnitřních povrchů zařízení, potrubí, nádob a souvisejícího příslušenství parou bez nutnosti jejich rozebrání.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) Případy nemocnosti zvířat využívaných jako zdroj / dárcovských zvířat musí být prošetřeny s ohledem na to, nakolik jsou tato zvířata vhodná a nakolik jsou vhodná zvířata, která se s nemocným jedincem dostala do styku, pro další využití (ve výrobě, jako zdroj výchozích materiálů a surovin, při kontrole jakosti a zkouškách bezpečnosti). Rozhodnutí v této otázce musí být zdokumentována.
Musí být zaveden postup zpětného dohledání, který pro proces rozhodování poskytne informaci o tom, zda biologická léčivá látka nebo léčivý přípravek, k jejichž výrobě byly použity dané výchozí materiály nebo suroviny živočišného původu, nebo které je obsahují, nadále vyhovuje. Součástí tohoto rozhodovacího procesu může být opětovné testování záložních vzorků pocházejících z dřívějších odběrů od stejného dárcovského zvířete (jsou-li takové odběry prováděny), aby se určilo, který byl poslední odběr s negativním výsledkem.
Ochranná lhůta pro léčiva používaná k léčbě zvířat využívaných jako zdroj / dárcovských zvířat musí být zdokumentována a použita pro rozhodnutí o vynětí těchto zvířat z programu na určené období.
- f) Zvláštní pozornost musí být u zvířat využívaných jako zdroj / dárcovských zvířat věnována prevenci a sledování infekcí, včetně aspektů, jako jsou zdroje, zařízení, podmínky pro chov, postupy zajišťování biologické bezpečnosti, režimy testování nebo kontrola podestýlky a krmiv. To platí zejména pro zvířata prostá specifických patogenů⁽⁷⁾, u nichž musí být splněny konkrétní požadavky monografie Evropského lékopisu. Pro další kategorie zvířat (např. zdravá hejna nebo stáda) by mělo být vymezeno ustájení a sledování jejich zdravotního stavu.
- g) U přípravků vyráběných ze zvířat, která byla geneticky modifikována nebo jejichž genom byl editován, musí být u jedinců pocházejících ze zvířat využívaných jako zdroj zachována jejich dohledatelnost.
- h) Zvířata používaná ve výrobě a kontrole biologických léčivých látek a léčivých přípravků musí být ustájena odděleně od výrobních nebo kontrolních prostor. Pro takové prostory pro ustájení musí být zavedena příslušná opatření v podobě izolace a/nebo čistého prostoru a musí být odděleny od prostorů pro ustájení ostatních zvířat. Obzvláště důležité je zajistit, aby byly náležitě izolovány prostory, v nichž jsou ustájena zvířata sloužící ke kontrole jakosti, v jejímž rámci se používají patogenní biologická agens.
- i) V místě produkce musí být zvířata, biologická agens a zkoušky, které se na nich provádějí, řádně identifikovány, aby se zabránilo jakémukoli riziku záměny a aby byla všechna zjištěná rizika kontrolována.
- j) Musí být zavedena vhodná opatření k zajištění jakosti a dohledatelnosti materiálů živočišného původu pocházejících z jatek. Smlouva o dodávkách s jatky musí zejména specifikovat požadovaná opatření k zajištění dohledatelnosti odebíraných materiálů a provádění náležitých hygienických a jiných nezbytných kontrolních opatření na jatkách.
- k) V celém dodavatelském řetězci a během přepravy zvířat nebo živočišných materiálů používaných při výrobě veterinárních léčivých přípravků musí být prováděny náležité kontroly (založené na zásadách řízení rizik pro jakost), včetně kontrol podrobné dokumentace k zajištění dohledatelnosti. Musí být zajištěna dohledatelnost, včetně přesouvání materiálů mezi místy prvotního odběru, částečné a konečné purifikace, sklady, překladiště, výrobními a prodejci. Musí být zaznamenány podrobnosti o těchto opatřeních a případná pochybení musí být zaznamenána, vyšetřena a následně musí být přijata příslušná opatření.

⁽⁷⁾ Pro účely této přílohy se slovy „prostý specifikovaných patogenů“ (SPF) rozumí zvířata prostá specifikovaných patogenů. Taková hejna nebo stáda sdílejí společné prostředí a mají vlastní ošetřovatele, kteří nepřicházejí do kontaktu se skupinami, které specifikovaných patogenů prostě nejsou.

V. VÝCHOZÍ MATERIÁLY A SUROVINY

- V.1 V písemných specifikacích musí být jasně stanoven zdroj, původ a vhodnost biologických výchozích materiálů a surovin (např. kryoprotektiv, podkladových buněk, zkoumadel, kultivačních médií, pufrů, sér, enzymů, cytokinů a růstových faktorů). Specifikace musí obsahovat požadavky na jakost nezbytné k zajištění vhodnosti materiálů pro zamýšlené použití a k minimalizaci variability (zahrnující příslušné aspekty výroby a kontroly). Obzvláště důležité jsou mikrobiologické kontroly. Stanovené specifikace musí být v souladu s registrací. Výchozí materiály a suroviny musí být ve všech různých fázích výroby náležitě identifikovány.
- V.2 V případech, kdy výsledky zkoušek potřebných k propuštění výchozích materiálů trvají dlouho (např. zkouška sterility), je možné zpracovat výchozí materiály dříve, než jsou výsledky zkoušek k dispozici, za předpokladu, že riziko použití materiálu, který případně zkoušky nesplní, a jeho případný dopad na další šarže je vzato na vědomí a posouzeno podle zásad řízení rizik pro jakost. V takových případech je propuštění konečného přípravku podmíněno tím, že výsledky těchto zkoušek budou vyhovující.
- V.3 Riziko kontaminace výchozích materiálů a surovin při jejich pohybu dodavatelským řetězcem musí být předmětem posouzení se zvláštním důrazem na TSE. Musí se zohlednit také materiály, které se dostávají do přímého kontaktu s výrobním zařízením nebo přípravkem (například média používaná při pokusech „media fill“ a lubrikanty, jež mohou přijít do kontaktu s přípravkem).
- V.4 Musí být zavedena strategie kontroly pro ochranu přípravku a přípravu roztoků, pufrů a dalších přídatných látek vycházející ze zásad uvedených v příloze I. Kontroly nutné k zajištění jakosti výchozích materiálů a surovin a týkající se aseptického výrobního procesu jsou obzvláště důležité u přípravků, u nichž není možná finální sterilizace.
- V.5 V případech, kdy je nutné výchozí materiály a suroviny sterilizovat, má být sterilizace prováděna pokud možno teplem. Je-li to nutné, lze k inaktivaci biologických materiálů použít také jiné vhodné metody (např. ozáření a filtraci).
- V.6 Obecně by nemělo docházet k použití antibiotik v počátečních fázích výroby ke snížení biologické zátěže (např. biologická zátěž v souvislosti se získáváním živých tkání a buněk). Jejich použití musí být řádně zdůvodněno. V takových případech musí být antibiotika odstraněna z výrobního procesu ve fázi upřesněné v registrační dokumentaci.
- V.7 V celém dodavatelském řetězci musí být zavedena náležitá opatření k zajištění dohledatelnosti látek živočišného a lidského původu, které se používají při výrobě veterinárních léčivých přípravků.

Při postupech stažení z oběhu musí být zohledněny informace o zdravotním stavu dárce (lidského nebo zvířecího) s dopadem na jakost veterinárního léčivého přípravku, které jsou dostupné až po obdržení materiálu.

VI. SYSTÉM JEDNOTNÉ INOKULACE A BUNĚČNÝCH BANK

- VI.1 Aby nedošlo k nežádoucí změně vlastností v důsledku opakovaného pomnožování nebo násobení generací, musí být výroba biologických látek a přípravků využívající kultivace mikroorganismů, buněčných tkání nebo pomnožování v embryích a v organismech zvířat založena na systému matečného a pracovního inokula ⁽⁸⁾ a/ nebo banky základních a pracovních buněk ⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ Pro účely této přílohy se „matečným inokulem (MSI)“ rozumí kultura mikroorganismů rozdělená do nádob z jedné várky a zpracovaná společně v jedné operaci takovým způsobem, aby se zajistila stejnorodost a stabilita a nedošlo ke kontaminaci.

Pro účely této přílohy se „pracovním inokulem (WSI)“ rozumí kultura mikroorganismů pocházejících z matečného inokula a určená pro použití ve výrobě.

⁽⁹⁾ Pro účely této přílohy se „bankou základních buněk (MCB)“ rozumí kultura buněk rozdělená do nádob v jedné operaci, zpracovaná společně a skladovaná takovým způsobem, aby se zajistila stejnorodost a stabilita a nedošlo ke kontaminaci.

Pro účely této přílohy se „bankou pracovních buněk (WCB)“ rozumí kultura buněk pocházejících z banky základních buněk a určená pro použití v přípravě kultury produkčních buněk. Banka geneticky modifikovaných / genomově editovaných pracovních buněk se používá ve stejném významu, avšak pro rostliny nebo zvířata, které byly geneticky modifikovány nebo jejichž genom byl editován.

- VI.2 Počet generací (zdvojování, pasáží) mezi inokulem nebo buněčnou bankou, biologickou léčivou látkou a konečným přípravkem se musí shodovat s tím, co je uvedeno v registrační dokumentaci.
- VI.3 Příprava inokula a buněčné banky včetně matečné a pracovní generace musí v rámci řízení životního cyklu přípravku proběhnout za podmínek, u nichž lze doložit, že byly vhodné, včetně náležitě kontrolovaného prostředí, které zajistí ochranu inokula a buněčné banky i pracovníků, kteří s nimi manipulují. Při přípravě inokula a buněčné banky dále nesmí současně docházet k manipulaci s jiným živým nebo infekčním materiálem (např. s viry, buněčnými liniemi nebo buněčnými kmeny) prováděné ve stejném prostoru nebo stejnými osobami.
- VI.4 U fází před vytvořením matečného inokula nebo buněčné banky, kde mohou být použity pouze zásady SVP, musí být v zájmu dohledatelnosti k dispozici dokumentace mimo jiné k otázkám souvisejícím se složkami použitými ve vývoji a případnému dopadu na bezpečnost přípravku (např. zkoumadla biologického původu) v souvislosti s jejich původem a případně genetickým vývojem. U vakcín se požaduje soulad s požadavky monografie Evropského lékopisu 01/2023:0062 „Vaccines for veterinary use“.
- VI.5 Po přípravě banky základních a pracovních buněk a matečného a pracovního inokula musí následovat karanténní a propouštěcí postupy, včetně adekvátní charakterizace a testování na nepřítomnost kontaminantů. Jejich přetrvávající vhodnost k použití musí být nadále prokazována stálostí vlastností a jakostí postupně vyráběných šarží přípravku. Doklady o stabilitě a výtěžnosti inokula a bank musí být zdokumentovány a tyto záznamy musí být uchovávány tak, aby bylo možné hodnotit trend.
- VI.6 Inokula a buněčné banky musí být uchovávány a používány tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace (např. skladovány v hermeticky uzavřených nádobách v plynné fázi kapalného dusíku) nebo změny vlastností. Kontrolní opatření pro uchovávání jednotlivých inokul a/nebo buněk ve stejném prostoru nebo zařízení musí zabránit záměně a přihlížet k infekční povaze materiálů, aby nedošlo ke křížové kontaminaci.
- VI.7 Nádoby pro skladování musí být hermeticky uzavřeny, zřetelně označeny a uloženy při vhodné teplotě. Musí být vedena evidence skladových zásob. Musí se nepřetržitě zaznamenávat skladovací teplota a je-li použit kapalný dusík, musí se sledovat jeho hladina. Musí se zaznamenávat odchylky od stanovených mezí a přijímaná nápravná a preventivní opatření.
- VI.8 Je vhodné zásoby rozdělit a skladovat je odděleně na různých místech, aby se minimalizovalo riziko úplné ztráty. Kontroly v těchto místech musí poskytovat záruky uvedené v předcházejících odstavcích.
- VI.9 Podmínky skladování zásob a manipulace s nimi musí být řízeny na základě shodných postupů a parametrů. Po vyjmutí ze systému jednotné inokulace / buněčných bank se nádoby už nesmí vrátet zpět do skladové zásoby.
- VII. VÝROBA
- VII.1 Ve všech fázích výroby biologických veterinárních léčivých přípravků musí být zavedeny zásady řízení rizik pro jakost s cílem minimalizovat variabilitu procesů a zvýšit reprodukovatelnost. Účinnost zavedených opatření musí být znovu posuzována během přezkoumání jakosti přípravků.
- VII.2 Kritické provozní (procesní) parametry a jiné vstupní parametry, které ovlivňují jakost přípravku, musí být určeny, validovány, zdokumentovány a prokazatelně udržovány v rámci požadovaných parametrů.
- VII.3 Změny zavedené ve výrobním procesu musí být v souladu s požadavky stanovenými v čl. 26 odst. 3. Dále musí být pravidelně vyhodnocovány kumulativní účinky změn zavedených ve výrobním procesu na jakost, bezpečnost a účinnost konečného přípravku.

- VII.4 Pokud se používají výchozí materiály od různých dárců, musí být zavedeny náležité kontroly, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace nebo záměny.
- VII.5 V případě biologických materiálů, které nemohou být sterilizovány (např. filtrací), se musí zpracování provádět asepticky, aby se minimalizovalo zanesení kontaminantů. Musí být zavedeny požadavky na aseptickou výrobu stanovené v příloze I.
- VII.6 V registraci nebo v příslušných případech v lékopisných monografiích musí být stanoveno, zda a do jaké fáze mohou látky a materiály používané při výrobě biologických veterinárních léčivých přípravků mít určitou vymezenou míru biologické zátěže, nebo zda musí být sterilní. Musí být zavedeny náležité kontroly, aby se zajistilo dodržování stanovených limitů.
- VII.7 Ve všech výrobních fázích a kontrolách musí být zavedena náležitá opatření, aby se vyloučil nebo minimalizoval výskyt nežádoucí biologické zátěže a souvisejících metabolitů a endotoxinů.
- VII.8 Na základě zásad řízení rizik pro jakost musí být zavedena kontrolní strategie pro vstup předmětů a materiálů do výrobních prostorů. V příslušných případech musí být zavedena tato opatření:
- a) V případě aseptických procesů musí termostabilní předměty a materiály dopravované do čistého/uzavřeného prostoru ⁽¹⁰⁾ pokud možno projít prokládacím autoklávem nebo prokládacím horkovzdušným sterilizátorem. Termolabilní předměty a materiály musí být dopraveny propustí se vzájemně propojeným uzamykáním dveří, kde musí být podrobeny účinným postupům povrchové sanitace. Předměty a materiály je přípustné i vysterilizovat, v tom případě však musí být zabaleny do několika obalů v závislosti na počtu fází dopravy do čistého prostoru a musí být dopraveny propustí za dodržení náležitých opatření povrchové sanitace.
 - b) Zařízení, skleněné nádoby a pomůcky, vnější povrchy nádob s přípravkem a jiné podobné materiály musí být před vynesemím z uzavřeného prostoru vydezinfikovány za použití validované metody. Do tohoto prostoru lze vnášet nebo z něj vynášet pouze absolutní minimum materiálů.
 - c) Tekuté nebo pevné odpady, jako jsou např. zbytky po sběru vajec, jednorázové kultivační baňky, nežádoucí kultury nebo biologická agens, se musí vysterilizovat nebo vydezinfikovat pokud možno ještě před vynesemím z uzavřeného prostoru. V některých případech je však také možné je vynést ven např. v hermeticky uzavřených nádobách, nebo je vypouštět zvláštním odpadním potrubím.
 - d) Pokud se významné/kritické suroviny (například kultivační média a pufrý) musí odměřovat nebo odvažovat během výrobního procesu (vzhledem k variabilitě), mohou být ve výrobních prostorech skladovány malé zásoby těchto surovin po specifikované době na základě vymezených kritérií (například po dobu trvání výroby dané šarže nebo dané kampaně).
- VII.9 U kultivačních médií se musí prokázat jejich schopnost podporovat požadovaný růst, aby byla vhodná pro zamýšlené použití. Média se musí pokud možno sterilizovat *in situ*.
- VII.10 Přidávání materiálů nebo kultur do fermentorů a jiných nádob a odebrání vzorků musí probíhat za pečlivě kontrolovaných podmínek, aby se zabránilo kontaminaci a v případě živých mikroorganismů k úniku. Musí se dohlížet na to, aby nádoby byly během přidávání látek nebo odebrání vzorků správně propojeny. Plyny, média, kyseliny nebo zásady, odpeňovací činidla a další materiály přidávané do sterilních bioreaktorů musí být v příslušném případě také sterilní.
- VII.11 Může být nutné neustále monitorovat některé výrobní procesy, jako je např. fermentace (např. neustálé monitorování parametrů, jako je teplota, pH, pO₂, CO₂ a rychlost přísunu živného média nebo zdroj uhlíku, pokud jde o růst buněk), a tyto údaje musí být zahrnuty do záznamů o šarži. Při kontinuální kultivaci musí být věnována zvláštní pozornost kontrolám jakosti.

⁽¹⁰⁾ Pro účely této přílohy se „čistým/uzavřeným prostorem“ rozumí prostor konstruovaný a provozovaný způsobem, kterým je současně dosaženo obou cílů – jak čistého prostoru, tak uzavřeného prostoru.

- VII.12 Při výrobních operacích se musí zabránit nebezpečí kapénkového rozprášení nebo vypěnění, nebo se takové nebezpečí musí alespoň minimalizovat. Při odstředování a mísení přípravků může docházet k tvorbě aerosolů. Takové činnosti se proto musí provádět za náležité izolace, aby se minimalizovalo riziko křížové kontaminace nebo případné riziko pro operátory nebo okolní prostředí.
- VII.13 Případy náhodného úniku, zejména živých organismů, se musí vyřešit rychle a bezpečně. Pro každý organismus nebo skupinu příbuzných organismů musí být stanovena validovaná dekontaminační opatření. V případě, že se používají různé kmeny jednoho druhu bakterie nebo velmi podobné typy virů, proces dekontaminace může být validován s jedním reprezentativním kmenem, pokud neexistuje podezření, že se jejich odolnost vůči použitým agens může výrazně lišit.
- VII.14 Pokud dojde ke zjevné kontaminaci výrobních a kontrolních materiálů, včetně písemné dokumentace, například únikem nebo aerosolem, nebo jde-li o potenciálně nebezpečný organismus, musí se tyto materiály a dokumentace náležitě dekontaminovat, nebo musí být dané informace převedeny ven jiným způsobem.
- VII.15 Musí být přijata opatření k zamezení možnosti kontaminace nebo záměň během inkubace. Pro již infikované a dosud neinfikované nádoby a také obecně pro odlišné organismy nebo buňky se musí používat oddělené inkubátory. Připustit, aby se v jednom inkubátoru nacházel více než jeden druh organismu nebo více než jeden typ buněk, je možné jen tehdy, je-li dostatečně zajištěno, aby nádoby byly hermeticky uzavřeny, na povrchu dekontaminovány a odděleny od sebe navzájem. Kultivační nádobky a jakékoli jiné nádoby musí být pečlivě a zřetelně označeny. Pro inkubátory musí být stanoveny zvláštní postupy čištění/dekontaminace.
- VII.16 Pokud během výroby probíhá proces inaktivace nebo odstranění viru, musí se přijmout opatření, aby se zabránilo opětovné kontaminaci ošetřených přípravků přípravky neošetřenými. Nádoby obsahující inaktivované přípravky se nesmí otevírat ani se z nich nesmí odebírat vzorky v místech, kde se vyskytují živá biologická agens. V případě sterilních přípravků a aseptické výroby musí být manipulace prováděna v souladu s přílohou I.
- VII.17 Proces inaktivace živých organismů musí být validován. U přípravků, které se inaktivují přidáním zkoumadla (např. mikroorganismy při výrobě vakcín), musí daný proces zajistit úplnou inaktivaci živých organismů a zabránit jakékoli následné kontaminaci z povrchu zařízení.
- VII.18 Používá-li se chromatografické zařízení v kampaňové výrobě a v prostorách, kde probíhá souběžná výroba různých přípravků, musí být zavedena vhodná strategie kontroly (na základě zásad řízení rizik) pro matrice, kolony a související vybavení. Opětovné použití téže matrice v různých fázích zpracování se nedoporučuje. Pokud k takovému opětovnému použití dojde, musí být podloženo příslušnými validačními údaji. Musí se vymezit kritéria přijatelnosti, provozní podmínky, metody regenerace, doba použitelnosti a metody sanitace nebo sterilizace chromatografických kolon.
- VII.19 Příslušné požadavky v případě použití ozářeného zařízení a materiálů jsou stanoveny v příloze VII.
- VII.20 Rozplnění přípravku musí proběhnout co nejdříve po ukončení výroby. Nádoby, v nichž je shromážděn nerozplněný přípravek před rozplněním, musí být hermeticky uzavřeny, náležitě označeny a skladovány při předepsané teplotě.
- VII.21 Dojde-li k časovému posunu mezi rozplněním přípravku do konečných obalů a jejich označením a zabalením, musí být stanoveny postupy pro uskladnění neoznačených obalů, aby nemohlo dojít k záměnám a aby byly dodrženy uspokojivé skladovací podmínky. Zvláštní pozornost musí být věnována uskladnění přípravků, které jsou termolabilní nebo citlivé na světlo. Musí být specifikovány skladovací teploty.
- VII.22 Musí být zaveden systém, který zajistí neporušenost a uzavřenost naplněných obalů v případě, kdy konečné přípravky nebo meziprodukty představují zvláštní riziko, a musí být stanoveny postupy pro případ úniku nebo rozlítí. Pro plnicí a balicí činnosti musí být rovněž stanoveny postupy, jimiž se zajistí dodržení příslušných stanovených limitů (např. časových a/nebo teplotních) pro daný přípravek

VII.23 Manipulace s lahvičkami (včetně jejich uzavření) obsahujícími živá biologická agens se musí provádět tak, aby nedošlo ke kontaminaci jiných přípravků nebo úniku těchto živých agens na pracovišti nebo do vnějšího prostředí. V rámci řízení těchto rizik se musí přihlížet k životaschopnosti takových organismů a jejich biologické klasifikaci.

VII.24 Musí být zajištěna vhodnost primárních obalových materiálů s ohledem na vlastnosti přípravku a skladovací podmínky (např. přípravky, které by měly být skladovány při velmi nízké teplotě). Při skladování za velmi nízkých teplot se musí ověřit, že použité štítky jsou k takovému skladování vhodné.

VIII. KONTROLA JAKOSTI

VIII.1 Vzhledem k tomu, že kontroly biologických přípravků obvykle zahrnují také biologické analytické techniky, jejichž variabilita je zpravidla větší než u fyzikálně-chemických stanovení, musí se věnovat obzvláštní pozornost průběžným výrobním kontrolám. Průběžné výrobní kontroly musí být prováděny ve vhodných fázích výroby, aby se projevily podmínky, které jsou důležité pro jakost konečného přípravku. Při kontinuální kultivaci musí být věnována zvláštní pozornost kontrolám jakosti.

VIII.2 Může být vyžadováno neustálé monitorování údajů během výrobního procesu, například monitorování fyzických parametrů během fermentace.

VIII.3 Může být nutné uchovávat vzorky meziproduktů v dostatečném množství a za vhodných skladovacích podmínek, aby se dala zopakovat nebo potvrdit kontrola šarží.

VIII.4 V případech, kdy lze skladovat meziprodukty po delší dobu (dny, týdny nebo déle), musí být zvážena možnost zařazení šarží konečných přípravků vyrobených z materiálů skladovaných v rámci procesu po maximální dobu do průběžného programu stability.

VIII.5 Průběžné monitorování stability může vyžadovat zkoušky na zvířatech. V takových případech, kdy nejsou k dispozici žádné alternativní zkušební metody, a s cílem omezit používání zvířat pro zkušební účely lze četnost zkoušení upravit na základě přístupu založeného na posouzení rizik. Lze rovněž použít přístupy „bracketing“ a „matrixing“, je-li to odborně zdůvodněno v protokolu o stabilitě.

VIII.6 U přípravků na buněčné bázi musí být zkoušky na sterilitu prováděny s kulturami buněk nebo buněčnými bankami neobsahujícími antibiotika, aby se tak dokázala absence bakteriální a plísňové kontaminace a bylo možné ve vhodných případech zjistit přítomnost organismů náročných na výživu.

VIII.7 U biologických léčivých přípravků s krátkou dobou použitelnosti (tj. období 14 nebo méně dnů), které vyžadují certifikaci šarže dříve, než jsou hotovy všechny zkoušky kontroly jakosti konečného přípravku (např. zkoušky na sterilitu), musí existovat vhodná strategie kontroly, která musí přihlížet ke specifickým vlastnostem přípravku a výrobního procesu a ke kontrolám a vlastnostem výchozích materiálů a surovin. Vyžaduje se podrobný popis postupu propouštění, včetně povinností jednotlivých pracovníků, kteří se podílejí na hodnocení výrobních a analytických údajů. Musí být prováděno průběžné hodnocení efektivitu systému jistění jakosti včetně uchovávání záznamů tak, aby bylo možné hodnotit trend.

V případech, kde vzhledem ke krátké době použitelnosti nejsou k dispozici zkoušky konečného přípravku, lze zvážit alternativní metody získávání rovnocenných údajů, které umožní počáteční certifikaci šarže (např. rychlé mikrobiologické metody). Postup certifikace a propouštění šarží může probíhat ve dvou nebo více fázích:

- posouzení (provedené pověřenou osobou) zaměřené na záznamy o výrobě šarže, výsledky monitoringu prostředí (jsou-li k dispozici), všechny odchylky od běžných postupů a dostupné analytické výsledky,

- posouzení finálních analytických zkoušek a dalších informací dostupných pro účely konečné certifikace kvalifikovanou osobou. Musí být zaveden postup popisující opatření, která bude nutno přijmout v případě, že výsledky zkoušek nebudou vyhovovat specifikaci. Takové události musí být plně prošetřeny a musí být zdokumentována příslušná nápravná a preventivní opatření, která zabrání jejich opakování.

IX. ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY PRO VYBRANÉ TYPY PŘÍPRAVKŮ

IX.1. Alergenové přípravky

Na alergenové přípravky se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Vstupní materiály musí být dostatečně podrobně popsány, aby byla zajištěna konzistentnost dodávek, např. uvedením běžného a odborného názvu, původu, typu materiálu, limitů kontaminantů, způsobu odběru. Materiály živočišného původu musí pocházet ze zdravých jedinců. U kolonií (např. roztočů či zvířat) používaných pro získávání alergenů musí být prováděny odpovídající kontroly zaměřené na biologickou bezpečnost. Alergenové přípravky musí být skladovány za vymezených podmínek, aby se minimalizovalo snížení jejich jakosti.
- b) Musí být podrobně popsány a validovány jednotlivé fáze výrobního procesu včetně předběžné úpravy, extrakce, filtrace, dialýzy, koncentrace a lyofilizace.
- c) Musí být popsány postupy modifikace pro výrobu modifikovaných alergenových extraktů (např. alergoidy⁽¹⁾, konjugáty). Rovněž musí být identifikovány a kontrolovány meziprodukty v rámci výrobního procesu.
- d) Směsi alergenových extraktů musí být vyrobeny z individuálních extraktů pocházejících z jednoho zdrojového materiálu. Každý individuální extrakt musí být považován za jednu léčivou látku.

Na rekombinantní alergeny se vztahují rovněž doplňkové požadavky v oddíle IV.4.

IX.2 Přípravky z imunosér živočišného původu

Na přípravky z imunosér živočišného původu se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Zvláštní péče se musí věnovat kontrole antigenů biologického původu tak, aby byla zajištěna jejich jakost, konzistentnost a nepřítomnost cizích agens. Příprava materiálů používaných k imunizaci zdrojových zvířat (např. antigeny, nosiče haptenu⁽¹²⁾, adjuvans, stabilizační agens) a skladovací podmínky těchto materiálů bezprostředně před imunizací musí být v souladu s dokumentovanými postupy.
- b) Schémata imunizace, kontrolních odběrů a odběrů krve musí být v souladu s registrací.
- c) Výrobní podmínky pro přípravu subfragmentů protilátek (např. Fab nebo F(ab')₂) a jakékoli další úpravy musí být v souladu s validovanými parametry. Pokud se takové enzymy skládají z několika složek, musí být zajištěna jejich konzistentnost.

IX.3 Vakcíny

Na vakcíny se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Pokud jsou používána vejce, musí být zajištěn odpovídající zdravotní stav všech hejn (tj. buď hejna prostá specifikovaných patogenů, nebo zcela zdravá hejna) použitých k jejich produkci.
- b) Musí být validována neporušenost obalů pro uchovávání meziproduktů a doba skladovatelnosti.
- c) Pořadí, v jakém budou při formulaci meziproduktů nebo konečných přípravků přidávány účinné látky, adjuvans a pomocné látky, musí odpovídat specifikacím.

⁽¹⁾ Alergeny, které byly chemicky upraveny za účelem snížení IgE reaktivity.

⁽¹²⁾ Molekula s nízkou molekulární hmotností, která dokáže vyvolat antigenní odpověď pouze po navázání na molekulární „nosič“.

- d) Pokud se při výrobě nebo zkoušení manipuluje s organismy s vyšší úrovní biologické nebezpečnosti (např. kmeny použité ve vakcínách proti panzootickým onemocněním), musí být zavedena náležitá opatření k jejich izolaci v souladu s příslušnými vnitrostátními požadavky. Příslušná schválení musí být k dispozici pro účely ověření.

IX.4 Rekombinantní přípravky

Na rekombinantní přípravky se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Procesní podmínky růstu buněk, exprese proteinů a purifikace musí odpovídat validovaným parametrům, aby byla zajištěna konzistentní výroba s vymezeným rozsahem nečistot. V závislosti na typu buňky použitým k výrobě mohou být vyžadována další opatření k zajištění virové bezpečnosti. Pokud je při výrobním procesu využívána opakovaná sklizeň, nesmí doba kontinuální kultivace překročit stanovené limity.
- b) Procesy purifikace k odstranění nežádoucích proteinů z hostitelských buněk, nukleových kyselin, sacharidů, virů a jiných nečistot musí splňovat validované limity.

IX.5 Přípravky z monoklonálních protilátek

Na přípravky z monoklonálních protilátek se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Monoklonální protilátky lze vyrábět z hybridomů nebo technologií rekombinantní DNA. Pro zajištění bezpečnosti a jakosti přípravků musí být zavedena kontrolní opatření vhodná pro různé zdrojové buňky (včetně podkladových buněk, pokud jsou využívány) a materiály používané k založení hybridomu / buněčné linie. Musí být ověřeno, že tyto zdrojové buňky a materiály splňují schválené limity. Zvláštní důraz musí být kladen na virovou bezpečnost. Vhodnost materiálu lze prokázat na základě údajů týkajících se přípravků vyrobených stejnou platformou výrobní technologie.
- b) Musí být vymezeny a sledovány výrobní a produktové parametry na konci výrobního cyklu (např. teplota, pH, hustota, kyslík, životaschopnost buněk atd.) a v případě předčasného ukončení výrobních cyklů.
- c) Výrobní podmínky pro přípravu subfragmentů protilátek (např. Fab, F(ab')₂, scFv) a jakékoli další úpravy (např. radioaktivní značení, konjugace, chemické navázání) musí být v souladu s validovanými parametry.

IX.6 Veterinární léčivé přípravky z geneticky modifikovaných / genomově editovaných zvířat

Na veterinární léčivé přípravky z geneticky modifikovaných / genomově editovaných zvířat se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Zvířata používaná k výrobě musí být zřetelně a jednoznačně označena včetně záložního značení pro případ ztráty hlavního identifikačního prvku.
- b) U zakládajících chovných zvířat až po zvířata používaná k výrobě musí být zdokumentována genealogie. Vzhledem k tomu, že geneticky modifikovaná / genomově editovaná linie je vždy odvozena od jediného zakládajícího chovného zvířete, nesmí být materiály získané z různých geneticky modifikovaných / genomově editovaných linií míchány dohromady.
- c) Podmínky, za nichž dochází ke sklizni produktu, musí být v souladu s registrací. Časový rozvrh sklizní a podmínky, za nichž mohou být zvířata stažena z výroby, musí být v souladu se schválenými postupy a limity přijatelnosti.
- d) Zvláštní pozornost musí být věnována prokázání konzistentnosti mezi jednotlivými šaržemi.

IX.7 Veterinární léčivé přípravky z geneticky modifikovaných / genomově editovaných rostlin

Na veterinární léčivé přípravky z geneticky modifikovaných / genomově editovaných rostlin se vztahují tyto doplňkové požadavky:

- a) Mohou být zapotřebí další zvláštní opatření s cílem zabránit kontaminaci banky geneticky modifikovaných / genomově editovaných základních a pracovních buněk vnějšími rostlinnými materiály a relevantními cizími agens. Musí se monitorovat stabilita genu v rámci vymezeného počtu generací.
- b) Rostliny musí být zřetelně a jednoznačně označeny a v průběhu celého kultivačního období musí být ve vymezených intervalech ověřovány jejich klíčové vlastnosti včetně zdravotního stavu, aby byla zajištěna konzistentní kvalita výnosů jednotlivých plodin.
- c) Kdykoli je to možné, musí být vymezena bezpečnostní opatření pro ochranu plodin, aby se minimalizovalo jejich vystavení kontaminaci mikrobiologickými agens a křížové kontaminaci cizími rostlinami. Musí být zavedena opatření bránící kontaminaci přípravku materiály, jako jsou pesticidy a hnojiva. Musí být zaveden monitorovací program a všechny výsledky musí být zdokumentovány. Jakýkoli incident musí být vyšetřen a musí být posouzen jeho vliv na další používání dané plodiny ve výrobním programu.
- d) Musí být vymezeny podmínky, za nichž mohou být rostliny staženy z výroby. Musí být stanoveny limity přijatelnosti pro materiály (např. hostitelské proteiny), které mohou ovlivňovat proces purifikace. Musí být ověřeno, že výsledky odpovídají schváleným limitům.
- e) Musí být vedena dokumentace o podmínkách prostředí (teplota, déšť), které mohou ovlivňovat znaky jakosti a výnos rekombinantních proteinů od fáze výsadby rostlin, během kultivace až po sklizeň a dočasné skladování sklizeného materiálu. Při vypracovávání těchto podmínek musí být zohledněny zásady stanovené v dokumentech, jako je „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin“⁽¹³⁾.
- f) Zvláštní pozornost musí být věnována prokázání konzistentnosti mezi jednotlivými šaržemi.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

PŘÍLOHA III

ZVLÁŠTNÍ POŽADAVKY NA URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tato příloha stanoví doplňkové požadavky a zvláštní úpravy požadavků uvedených v tomto nařízení, které se vztahují na určité typy veterinárních léčivých přípravků.

Není-li uvedeno jinak, použijí se vedle požadavků stanovených v tomto nařízení i požadavky obsažené v této příloze. V případě rozporu mají přednost zvláštní požadavky uvedené v této příloze.

I. ROSTLINNÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

- I.1 Vzhledem k proměnlivému charakteru rostlinných surovin je u rostlinných surovin (rostlinných látek a rostlinných přípravků) používaných při výrobě veterinárních léčivých přípravků obzvláště důležitá jejich kontrola.
- I.2 Rostlinné suroviny používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků musí mít potřebnou jakost. Výběr osiva a podmínky pěstování a sklizně představují důležité faktory jakosti rostlinné látky, které mohou ovlivnit stálost konečného přípravku.
- I.3 Tabulka 1 znázorňuje použití správných postupů v souvislosti s výrobou veterinárních léčivých přípravků.

Tabulka 1

Činnost	Správná zemědělská praxe a správná praxe při sběru	SVP pro léčivé látky používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků, případně SVP pro veterinární léčivé přípravky	SVP pro veterinární léčivé přípravky
Pěstování, sběr a sklizeň rostlin, řas, hub a lišejníků a získávání exudátů	Použije se		
Řezání a sušení rostlin, řas, hub, lišejníků a exudátů ⁽¹⁾	Použije se	Použije se	
Lisování rostlin a destilace ⁽²⁾		Použije se	
Rozdrobňování, zpracování exudátů, extrakce z rostlin, frakcionace, purifikace, zahušťování nebo fermentace rostlinných látek		Použije se	

Činnost	Správná zemědělská praxe a správná praxe při sběru	SVP pro léčivé látky používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků, případně SVP pro veterinární léčivé přípravky	SVP pro veterinární léčivé přípravky
Další zpracování do lékové formy včetně balení jako konečného veterinárního léčivého přípravku			Použije se

- (¹) Výrobci musí tyto kroky provádět v souladu s registrací. Na počáteční kroky, které, pokud je to zdůvodněno v registraci, probíhají v místě pěstování, se vztahují normy správné zemědělské praxe a správné praxe při sběru (GACP) pro výchozí suroviny rostlinného původu. Na další kroky, řezání a sušení, se vztahují zásady správné výrobní praxe.
- (²) Pokud jde o lisování rostlin a destilaci, lze akceptovat jejich provedení v místě pěstování za předpokladu, že pěstování je v souladu s GACP a že tyto činnosti jsou nedílnou součástí sklizně pro to, aby byla udržena kvalita produktu v rámci schválených specifikací. Tento přístup lze akceptovat jen ve výjimečných případech a za předpokladu, že je odsouhlasen v příslušné registraci. Pro činnosti prováděné v místě pěstování musí být zajištěna odpovídající dokumentace, kontrola a validace podle zásad správné výrobní praxe.

I.4 Rostlinné suroviny používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků musí splňovat tyto požadavky:

a) Specifikace musí být stanoveny v souladu s registrací a musí obsahovat:

- binomický vědecký název rostliny (rod, druh, poddruh/odrůda a autor (např. Linnaeus); v příslušném případě musí být poskytnuty další relevantní informace, jako je název kultivaru a chemotyp,
- podrobnosti o původu rostliny (země nebo oblast původu, v příslušném případě způsob pěstování, doba sklizně, technologie sběru, možné použití pesticidů, možné znečištění radioaktivními látkami atd.),
- jaké části rostliny jsou použity,
- je-li použita sušená rostlina, musí být popsán způsob sušení,
- popis rostlinné látky a její makroskopické a mikroskopické zkoušení,
- vhodné zkoušky totožnosti, v příslušném případě včetně zkoušek totožnosti složek se známým léčebným účinkem nebo markerů. Jestliže u rostlinné látky přichází v úvahu falšování/záměna, jsou požadovány specifické rozlišovací zkoušky. Pro účely ověření totožnosti musí být k dispozici autentický referenční vzorek,
- obsah vody v rostlinných látkách stanovený v souladu s Evropským lékopisem,
- stanovení obsahu složek se známým léčebným účinkem nebo v příslušném případě markerů;
- metody vhodné ke stanovení možné kontaminace pesticidy, včetně přijatých limitů, v souladu s postupy Evropského lékopisu nebo, pokud nejsou dány, v souladu s vhodnou validovanou metodou, není-li zdůvodněno jinak,
- v příslušném případě zkoušky ke stanovení kontaminace houbami a/nebo mikroorganismy, včetně aflatoxinů, jiných mykotoxinů, napadení škůdci a přijatých limitů,

- v příslušném případě zkoušky na toxické kovy a pravděpodobné kontaminanty a příměsi,
- v příslušném případě zkoušky na cizí příměsi,
- v příslušném případě jakákoli jiná zkouška podle obecné monografie Evropského lékopisu pro rostlinné látky nebo podle zvláštní monografie pro danou rostlinnou látku.

Musí být specifikován každý postup použitý k potlačení kontaminace houbami/mikroorganismy nebo jiného druhu napadení.

Specifikace musí v příslušném případě zahrnovat podrobnosti o postupech, zkouškách a limitech reziduí.

- b) Dodavatelé rostlinných surovin musí dodržovat správnou zemědělskou praxi a správnou praxi při sběru. Výrobce rostlinného veterinárního léčivého přípravku musí u dodavatelů provést audit v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost. Tyto audity mohou být zadány externímu subjektu.

- I.5 Musí být přijata následující opatření týkající se skladových prostor pro rostlinné suroviny používané při výrobě veterinárních léčivých přípravků:

- a) musí být zavedena účinná opatření proti šíření hmyzu, dalších živočichů nebo mikroorganismů zanesených v rostlinných látkách, aby se zabránilo fermentaci nebo růstu plísní a křížové kontaminaci. Pro rostlinné látky v karanténě a pro rostlinné látky, které již byly schváleny, musí být použity samostatné uzavřené prostory;
- b) skladové prostory musí být dobře větratelné a kontejnery musí být umístěny tak, aby byla umožněna volná cirkulace vzduchu;
- c) v případě potřeby musí být vymezeny a monitorovány zvláštní podmínky vlhkosti, teploty nebo ochrany před světlem.

- I.6 Totožnost a jakost rostlinných surovin a rostlinných léčivých přípravků musí být stanovována v souladu s příslušným aktuálním evropským pokynem pro jakost a specifikace rostlinných léčivých přípravků a tradičních rostlinných léčivých přípravků nebo, kde je to relevantní, s požadavky zvláštních příslušných monografií Evropského lékopisu.

- I.7 Pokyny pro zpracování musí popisovat různé operace prováděné s rostlinnou látkou, jako jsou čištění, sušení, rozdrobňování a síťování, a musí zahrnovat dobu a teplotu sušení a metody použité pro kontrolu velikosti řezu nebo velikosti částic. Musí být vypracovány písemné pokyny a vedeny záznamy zajišťující, že každý kontejner rostlinné látky je pečlivě prohlédnut, aby byly zjištěny falšování/záměna nebo přítomnost cizích příměsí, jako jsou úlomky kovu nebo skla, části živočichů nebo exkrementy, kamínky a písek nebo hniloba či známky rozkladu.

Pokyny pro zpracování musí rovněž popisovat síťování z bezpečnostních důvodů nebo jiné metody odstraňování cizích příměsí a vhodné postupy čištění/třídění rostlinného materiálu před uskladněním schválené rostlinné látky nebo před zahájením výroby.

Pokyny pro výrobu rostlinného přípravku musí zahrnovat podrobnosti o rozpouštědle, době a teplotě extrakce, všech fázích zahušťování a použitých metodách.

- I.8 Vzniká-li při zpracovávání (včetně vzorkování) prach, musí být zváženo odsávání prachu, vyčlenění prostor nebo jiné způsoby zamezení křížové kontaminace.

- I.9 Zařízení a filtrační materiály, které se používají ve výrobním procesu, musí být kompatibilní s extrakčním rozpouštědlem, aby se zabránilo jakémukoli uvolňování nebo nežádoucí absorpci látky, které by mohly ovlivnit přípravek.

I.10 Vzhledem k tomu, že léčivé rostliny / rostlinné látky jsou heterogenní povahy, musí být pro jejich vzorkování zavedena tato opatření:

- a) každá šarže musí být charakterizována vlastní dokumentací;
- b) je nutný referenční vzorek rostlinného materiálu, zejména v případech, kdy rostlinná látka není popsána v Evropském lékopise nebo v jiném lékopise některého členského státu. V případě použití práškovaných látek jsou požadovány vzorky nerozdrobněného rostlinného materiálu.

I.11 Pracovníci kontroly jakosti musí mít zvláštní odborné znalosti a zkušenosti v oblasti rostlinných látek, rostlinných přípravků a/nebo rostlinných léčivých přípravků, aby mohli provádět zkoušky totožnosti a mohli rozpoznat případné falšování, přítomnost plísní, napadení a nestejnorodost dodané suroviny atd.

II. VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY URČENÉ K ZAPRACOVÁNÍ DO MEDIKOVANÝCH KRMIV

II.1 Vzhledem k tomu, že při výrobě medikovaných krmiv je nezbytné pracovat s velkými objemy rostlinných materiálů, které snadno přitahují hmyz a hlodavce, je obzvláště důležité zajistit, aby prostory byly řešeny, zařízeny a provoz v nich byl organizován tak, aby se minimalizovalo riziko jejich vniknutí na dané pracoviště. Musí být zavedeny systémy zesílené ochrany proti škůdcům s cílem monitorovat a minimalizovat vniknutí škůdců a v případě potřeby musí být přijata opatření.

II.2 Vzhledem ke značnému množství prachu vznikajícího při výrobě volně loženého materiálu pro premixy se musí zvláště dbát na to, aby nedocházelo ke křížové kontaminaci a aby se prostory daly snadno udržovat v čistotě, např. nainstalovat všude, kde je to možné, utěsněné dopravníkové systémy a odsávače prachu. Instalace takových systémů však nemůže nahradit pravidelné čištění výrobních prostor.

II.3 Ty části procesu, které mohou mít zvláště nepříznivý vliv na stabilitu účinné složky / účinných složek (například použití páry při výrobě pelet), musí být prováděny v každé šarži jednotným způsobem.

II.4 Je-li to možné, musí výroba premixů probíhat ve vyhrazených prostorách, které – je-li to možné – tvoří součást hlavního výrobního závodu. Alternativně se takové vyhrazené prostory musí obklopit nárazníkovou zónou, aby se co nejvíce omezilo riziko kontaminace ostatních výrobních prostor.

III. VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PROTI EKTOPARAZITŮM

Veterinární léčivé přípravky proti ektoparazitům k vnějšímu použití u zvířat smějí být vyráběny a rozplňovány kampaňově v prostorách vyhrazených pro pesticidy. Jiné kategorie veterinárních léčivých přípravků se však v těchto prostorách vyrábět nesmějí.

IV. TEKUTÉ LÉKOVÉ FORMY, KRÉMY A MASTI

Vzhledem k tomu, že tekuté lékové formy, krémy a masti mohou být během výroby zvláště citlivé na mikrobiologickou i jinou kontaminaci, musí být zvážena tato opatření:

- a) pro zpracování a přenos se doporučuje používat uzavřené systémy. V případech, kdy jsou přípravky nebo otevřené čisté obaly vystaveny působení okolního prostředí, musí být účinné větrání filtrovaným vzduchem;
- b) nádrže, kontejnery, potrubí a čerpadla musí být konstruovány a instalovány tak, aby byly snadno čistitelné. Zařízení musí zejména minimalizovat nečistitelná místa (tzv. mrtvá místa), na kterých by mohlo docházet k hromadění reziduí a pomnožení mikroorganismů;
- c) používání zařízení ze skla musí být co nejvíce omezeno. Pro části zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem je často vhodným materiálem nerezavějící ocel vysoké jakosti;

- d) musí být stanovena a sledována chemická a mikrobiologická jakost vody používané ve výrobě. Aby se zabránilo pomnožení mikroorganismů, musí být věnována péče údržbě vodních systémů. Po jakékoli chemické sanitaci vodních systémů musí následovat oplach validovaným postupem, aby se zajistilo účinné odstranění dezinfekčního přípravku;
- e) materiály, u nichž je pravděpodobnost, že budou uvolňovat vlákna nebo jiné kontaminanty, jako např. kartonáž nebo dřevěné palety, nesmí vstupovat do prostor, kde jsou přípravky nebo čisté obaly vystaveny působení okolního prostředí;
- f) při rozplňování se musí dbát na to, aby směsi nebo suspenze zůstávaly homogenní. Postupu rozplňování musí být věnována obzvláštní péče na jeho počátku, po přerušeních a na konci, aby bylo zajištěno zachování homogenity;
- g) pokud není konečný přípravek bezodkladně balen, musí se stanovit a dodržovat a maximální doba uchovávání a podmínky uchovávání.

V. MEDICINÁLNÍ PLYNY

V.1 Oblast působnosti

Tento oddíl stanoví doplňkové požadavky, které se vztahují na výrobu veterinárních léčivých přípravků obsahujících medicínální plyny. Pro účely tohoto oddílu se „plynem“ rozumí jakákoliv látka, která je zcela v plynném stavu při tlaku 1,013 baru a teplotě +20 °C nebo má tlak par vyšší než 3 bary při teplotě +50 °C.

Ve výjimečném případě kontinuální výroby, kdy není možný mezisklad plynu mezi výrobou léčivé látky a výrobou léčivého přípravku, spadá do oblasti působnosti tohoto nařízení celý proces (od výchozích surovin léčivé látky po konečný léčivý přípravek).

V.2 Pracovníci

Pracovníci musí být speciálně vyškoleni v oblasti specifických rizik vyplývajících z těchto přípravků; školicí programy musí zahrnovat řidiče kamionů (cisteren) a pracovníky subdodavatelů, kteří by mohli mít vliv na jakost medicínálních plynů (např. pracovníci zodpovědní za údržbu lahví ⁽¹⁾ nebo ventilů).

V.3 Prostory

V.3.1 Lahve a mobilní kryogenní nádoby ⁽²⁾ musí být kontrolovány, připraveny, plněny a skladovány v zónách oddělených od nemedicínálních plynů a nesmí docházet k výměně lahví / mobilních kryogenních nádob mezi těmito zónami. Lze však akceptovat, aby kontrola, příprava, plnění a skladování jiných plynů probíhaly ve stejných zónách za předpokladu, že tyto operace jsou prováděny podle správné výrobní praxe.

V.3.2 Prostory musí být navrženy tak, aby v nich byly samostatné označené zóny pro různé plyny a jednoznačná identifikace a oddělení lahví / mobilních kryogenních nádob v různých fázích zpracování (např. „čeká na kontrolu“, „čeká na plnění“, „karanténa“, „certifikováno“, „zamítnuto“, „připravené dodávky“). Způsob, jakým lze těchto různých úrovní oddělení dosáhnout, bude záviset na povaze, rozsahu a složitosti celkového provozu. Lze využít dělicí čáry vyznačené na podlaze, příčky, závary, značky, etikety nebo jiné vhodné prostředky.

V.3.3 Lahve / kryogenní nádoby pro domácí péči ⁽³⁾ (bez ohledu na to, zda jsou prázdné po vytrídění nebo údržbě, či naplněné) musí být skladovány v krytém prostoru a chráněny před nepříznivými povětrnostními podmínkami. Naplněné lahve / mobilní kryogenní nádoby musí být skladovány takovým způsobem, který zajistí, že budou dodány v čistém stavu, v souladu s prostředím, ve kterém budou použity.

⁽¹⁾ Pro účely tohoto oddílu se „lahví“ rozumí nádoba obvykle válcovitého tvaru vhodná pro stlačený, zkapalněný nebo rozpuštěný plyn, vybavená zařízením k regulaci spontánního odtoku plynu za atmosférického tlaku a pokojové teploty.

⁽²⁾ Pro účely tohoto oddílu se „mobilní kryogenní nádobou“ rozumí mobilní tepelně izolovaná nádoba určená k udržení obsahu v kapalném stavu. Tento pojem nezahrnuje cisterny.

⁽³⁾ Pro účely tohoto oddílu se „kryogenní nádobou pro domácí péči“ rozumí mobilní kryogenní nádoba určená k uchovávání kapalného kyslíku a uvolnění plynného kyslíku pro pacienty v domácí péči.

- V.3.4 Musí být zajištěny specifické podmínky skladování v souladu s registrací (např. pro směsi plynů, kde za mrazu dochází k oddělení fází).

V.4 Zařízení

- V.4.1 Zařízení musí být navrženo tak, aby bylo zajištěno, že správný plyn je naplněn do správné nádoby ⁽⁴⁾. Mezi potrubími, jimiž jsou jednotlivé plyny přiváděny, nesmí obvykle existovat žádné křížové propojení. Pokud je křížové propojení zapotřebí (např. plnicí zařízení pro směsi), musí být v rámci procesu kvalifikace zajištěno, že neexistuje žádné riziko křížové kontaminace mezi jednotlivými plyny. Kromě toho musí být rozdělovací potrubí ⁽⁵⁾ vybaveno specifickými přípojkami. Použití přípojek podle různých norem na stejném plnicím místě musí být pečlivě kontrolováno, stejně jako použití adaptérů nutných v některých situacích pro obejití konkrétních systémů plnicího připojení.
- V.4.2 Zásobníky ⁽⁶⁾ a cisterny ⁽⁷⁾ musí být určeny pouze pro jeden plyn o vymezené jakosti. Medicinální plyny nicméně mohou být skladovány nebo přepravovány ve stejných zásobnících/nádobách používaných pro mezisklad / cisternách jako stejný nemedicinální plyn za předpokladu, že jeho jakost je přinejmenším rovnocenná jakosti medicinálního plynu, jsou dodržovány normy správné výrobní praxe a tento přístup je odůvodněný v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost.
- V.4.3 Společný systém dodávání plynu do rozdělovacího potrubí pro medicinální a nemedicinální plyn je přijatelný pouze tehdy, pokud existuje validovaná metoda pro zabránění zpětného toku z potrubí pro nemedicinální plyn do potrubí pro medicinální plyn.
- V.4.4 Plnicí rozdělovací potrubí musí být určeno pro jednosložkový medicinální plyn nebo pro určitou směs medicinálních plynů. Ve výjimečných případech může být přijatelné plnění plynů používaných pro nemedicinální účely na plnicím rozdělovacím potrubí používaném pro medicinální plyny, pokud je to náležitě odůvodněno a prováděno pod kontrolou. V těchto případech musí být jakost nemedicinálního plynu přinejmenším rovnocenná požadované jakosti medicinálního plynu a musí být dodržovány normy správné výrobní praxe. Kromě toho se v takových případech plnění musí provádět kampaňovitě.
- V.4.5 Operace opravy a údržby (včetně čištění a proplachování ⁽⁸⁾) zařízení nesmí mít nepříznivý vliv na jakost medicinálních plynů. Postupy musí zejména popisovat opatření, která mají být přijata po operacích opravy a údržby zahrnujících porušení integrity systému. Konkrétně musí být prokázáno, že zařízení je bez jakékoliv kontaminace, která by mohla mít nepříznivý vliv na jakost konečného přípravku před jeho propuštěním k použití. Musí být vedeny záznamy.
- V.4.6 Postup má popsat opatření, která mají být přijata v případě, kdy se cisterna vrátí zpět do servisu pro medicinální plyny (po přepravě nemedicinálního plynu za podmínek uvedených v oddíle V.4.2, nebo po údržbě) a která musí zahrnovat vhodné analytické zkoušky.

V.5 Dokumentace

- V.5.1 Údaje obsažené v záznamech o každé šarži medicinálních plynů musí zajistit, aby byla každá naplněná nádoba dohledatelná podle významných hledisek příslušné plnicí operace. V příslušném případě musí být zaznamenány tyto položky:
- název přípravku,
 - číslo šarže,

⁽⁴⁾ Pro účely tohoto oddílu se „nádobou“ rozumí kryogenní nádoba (zásobník, cisterna nebo jiný typ mobilní kryogenní nádoby), lahev nebo svazek lahví nebo jakýkoliv jiný obal, který je v přímém kontaktu s plynem.

⁽⁵⁾ Pro účely tohoto oddílu se „multi-lahvovým plněním (rozdělovacím potrubím)“ rozumí zařízení nebo aparatura, které umožňují, aby jedna nebo více nádob na plyn byly současně vyprázdněny a plněny.

⁽⁶⁾ Pro účely tohoto oddílu se „zásobníkem“ rozumí statická tepelně izolovaná nádoba určená pro uchovávání zkapalněného nebo kryogenního plynu. Kromě názvu „zásobník“ se také používá název „fixní kryogenní nádoba“.

⁽⁷⁾ Pro účely tohoto oddílu se „cisternou“ rozumí tepelně izolovaná nádoba upevněná na vozidle pro přepravu zkapalněného nebo kryogenního plynu.

⁽⁸⁾ Pro účely tohoto oddílu se „proplachem“ rozumí odstranění zbytkového plynu z nádoby/systému tím, že se provede nejprve natlakování a potom odvzdušnění plynu používaného pro proplach na 1,013 baru.

- datum a čas plnicí operace,
- identifikace osob provádějících každý významný krok (např. příprava linky, příjem, příprava před plněním, plnění atd.),
- odkazy na šarže plynů použitých pro plnicí operaci, včetně stavu,
- použité zařízení (např. plnicí rozdělovací potrubí),
- množství lahví / mobilních kryogenních nádob před plněním, včetně individuálních identifikačních čísel a vodních kapacit,
- operace prováděné před plněním,
- klíčové parametry, které jsou potřebné k zajištění správného naplnění za standardních podmínek,
- výsledky příslušných kontrol zajišťujících, že lahve / mobilní kryogenní nádoby jsou naplněny,
- vzorek štítku šarže,
- specifikace konečného přípravku a výsledky zkoušek kontroly jakosti (včetně odkazu na stav kalibrace zkušebního zařízení),
- množství zamítnutých lahví / mobilních kryogenních nádob s individuálními identifikačními čísly a důvody pro zamítnutí,
- podrobnosti o jakýchkoli problémech či neobvyklých událostech a podepsané povolení k odchylce od plnicích pokynů,
- prohlášení kvalifikované osoby o certifikaci, datum a podpis.

V.5.2 Musí být vedeny záznamy pro každou šarži plynu, která má být dodána do zásobníků ve zdravotnických zařízeních. Tyto záznamy musí zahrnovat následující položky:

- název přípravku,
- číslo šarže,
- identifikační číslo zásobníku,
- datum a čas plnicí operace,
- identifikace osob provádějících plnění zásobníku (cisterny),
- odkaz na dodávající cisternu (zásobník), odkaz na zdroj plynu, v příslušném případě,
- příslušné podrobnosti o plnicí operaci,
- specifikace konečného přípravku a výsledky zkoušek kontroly jakosti (včetně odkazu na stav kalibrace zkušebního zařízení),
- podrobnosti o jakýchkoli problémech či neobvyklých událostech a podepsané povolení k odchylce od plnicích pokynů,
- prohlášení kvalifikované osoby o certifikaci, datum a podpis.

V.6 Výroba

V.6.1 Přečerpávání a dodávky kryogenního a zkapalněného plynu ⁽⁹⁾ se musí provádět v souladu s těmito požadavky:

- a) Přečerpávání kryogenních nebo zkapalněných plynů z primárního zásobníku, včetně kontrol před přečerpáváním, musí být prováděno v souladu s validovanými postupy, které jsou navrženy tak, aby se zabránilo možnosti kontaminace. Přečerpávací potrubí musí být vybaveno zpětnými ventily ⁽¹⁰⁾ nebo jiným vhodným řešením. Ohebné přípojky, spojovací hadice a koncovky musí být před použitím propláchnuty příslušným plynem.
- b) Spojovací hadice sloužící k naplnění zásobníků a cisteren musí být vybaveny připojením pro konkrétní přípravek. Použití adaptérů umožňujících připojení zásobníků a cisteren, které nejsou vyhrazeny pro stejné plyny, musí být náležitě kontrolováno.
- c) Dodávky plynu mohou být přidány do zásobníků obsahujících plyn o stejné vymezené jakosti za předpokladu, že vzorek je zkoušen, aby se potvrdilo, že jakost dodaného plynu je přijatelná. Tento vzorek může být odebrán z plynu před jeho přidáním do zásobníku nebo ze zásobníku po přidání plynu.
- d) Plnění zásobníků, které jsou v držení zákazníků v jejich prostorech, se má provádět podle oddílu V.7.3.

V.6.2 Plnění a označování lahví a mobilních kryogenních nádob se musí provádět v souladu s těmito požadavky:

- a) Před plněním lahví a mobilních kryogenních nádob musí být stanoveny šarže plynu (plynů) a musí být zkontrolovány podle specifikací a schváleny pro plnění.
- b) V případě kontinuálních procesů musí být zavedeny náležité průběžné výrobní kontroly, aby se zajistilo, že plyn vyhovuje specifikacím.
- c) Lahve, mobilní kryogenní nádoby a ventily musí splňovat příslušné technické specifikace a příslušné požadavky registrace. Musí být určeny pro jednosložkový medicínální plyn nebo pro určitou směs medicínálních plynů. Lahve musí být barevně označeny podle příslušných norem. Musí být přednostně opatřeny ventily na zbytkový tlak ⁽¹¹⁾ s nevratným mechanismem, aby poskytovaly odpovídající ochranu proti kontaminaci.
- d) Lahve, mobilní kryogenní nádoby a ventily musí být před prvním použitím ve výrobě zkontrolovány a musí být řádně udržovány. V případě, že jsou používány zdravotnické prostředky se značkou CE, musí být údržba prováděna podle návodu výrobce.
- e) Operace kontroly a údržby nesmí mít vliv na jakost a bezpečnost léčivého přípravku. Voda používaná pro tlakovou vodní zkoušku, která se provádí u lahví, musí být alespoň v kvalitě pitné vody.
- f) Jako součást operací kontroly a údržby musí být lahve před montáží ventilu předmětem vnitřní vizuální kontroly, aby se potvrdilo, že nejsou kontaminovány vodou nebo jinými kontaminanty. Specificky se to vyžaduje, když jsou lahve nové a jsou prvotně předány do servisu pro medicínální plyny, po jakékoli zákonné tlakové vodní zkoušce nebo rovnocenné zkoušce, kdy je odstraněn ventil, nebo kdykoliv se ventil nahrazuje.

⁽⁹⁾ Pro účely tohoto oddílu se „zkapalněným plynem“ rozumí plyn, který je v obalu pro přepravu částečně kapalný (nebo pevný) při teplotě nad -50 °C.

⁽¹⁰⁾ Pro účely tohoto oddílu se „zpětným ventilem“ rozumí ventil umožňující průtok pouze v jednom směru.

⁽¹¹⁾ Pro účely tohoto oddílu se „zbytkový tlak“ rozumí ventil lahve, který udržuje tlak plynu v plynové lahvi oproti atmosférickému tlaku po použití lahve, aby se zabránilo vnitřní kontaminaci lahve.

- g) Po montáži musí být ventil uzavřen, aby se zabránilo jakékoli kontaminaci vstupující do lahve. Pokud existuje sebemenší pochybnost o vnitřním stavu lahve, musí být ventil odstraněn a lahev vnitřně zkontrolována, zda nebyla kontaminována.
- h) Za operace údržby a opravy lahví, mobilních kryogenních nádob a ventilů nese odpovědnost výrobce léčivého přípravku. V případě subdodávek musí být tyto činnosti prováděny pouze schválenými subdodavateli a musí být uzavřeny smlouvy včetně technických specifikací. U subdodavatelů se musí provést audit, aby se zajistilo, že jsou dodržovány příslušné normy.
- i) Musí být zaveden systém pro zajištění dohledatelnosti lahví, mobilních kryogenních nádob a ventilů.
- j) Kontroly, které mají být provedeny před plněním, zahrnují:
- v případě lahví kontrolu provedenou v souladu s vymezeným postupem, aby se zajistilo, že v každé lahvi je zbytkový přetlak.
- Pokud je lahev opatřena ventilem na zbytkový přetlak a není zjištěn signál o zbytkovém přetlaku, musí být zkontrolována správná funkce ventilu. Pokud je prokázáno, že ventil nefunguje správně, musí se lahev zaslat k údržbě.
- Pokud lahev není opatřena ventilem na zbytkový přetlak a není zjištěn zbytkový přetlak, musí být lahev odložena stranou pro další opatření, aby se potvrdilo, že není kontaminována vodou nebo jinými kontaminanty; lze zvážit další opatření, např. vnitřní vizuální kontrolu, po které následuje čištění pomocí validované metody,
- ověření, že všechny štítky předchozí šarže byly odstraněny,
 - ověření, že každé poškozené označení přípravku bylo odstraněno a nahrazeno,
 - vnější vizuální kontrolu každé lahve, mobilní kryogenní nádoby a ventilu na mechanické poškození, na vady způsobené při elektrickém svařování nebo na jiné poškození a kontaminaci olejem nebo tukem; v případě potřeby musí být provedeno čištění,
 - kontrolu výstupního průřezu u každé lahve nebo mobilní kryogenní nádoby určující, že se jedná o správný typ pro konkrétní daný plyn,
 - kontrolu data příští zkoušky, která má být provedena na ventilu (v případě ventilů, které je třeba pravidelně zkoušet),
 - kontrolu lahví nebo mobilních kryogenních nádob, aby se ověřilo, že všechny zkoušky požadované vnitrostátními nebo mezinárodními předpisy (např. tlaková vodní zkouška nebo rovnocenná zkouška u lahví) byly provedeny a jsou stále platné,
 - kontrolu, že každá lahev je barevně označena v souladu s registrací (barevné označení podle příslušných vnitrostátních/mezinárodních norem).
- k) Lahve, které byly vráceny k opětovnému naplnění, musí být připraveny s péčí tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace, v souladu s postupy stanovenými v registraci. Tyto postupy, které musí zahrnovat operace evakuace ⁽¹²⁾ a/nebo proplachování, musí být validované ⁽¹³⁾.
- l) Mobilní kryogenní nádoby, které byly vráceny k opětovnému naplnění, musí být připraveny s péčí tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace, v souladu s postupy stanovenými v registraci. Zejména mobilní nádoby bez zbytkového tlaku musí být připravovány validovanou metodou.

⁽¹²⁾ Pro účely tohoto oddílu se „evakuací“ rozumí odstraňování zbytku plynu z nádoby/systému dosažením tlaku nižšího než 1,013 baru s použitím vakuového systému.

⁽¹³⁾ U stlačených plynů má být maximální teoretický obsah nečistot 500 ppm v/v získaných při plnicím tlaku 200 barů a teplotě 15 °C (a ekvivalentní pro jiné plnicí tlaky).

- m) Musí být vhodným způsobem zkontrolováno, že každá lahev / mobilní kryogenní nádoba byla řádně naplněna.
- n) U každé naplněné lahve se musí provést zkouška těsnosti za použití vhodné metody dříve, než se lahev vybaví označením zajišťujícím originalitu. Zkušební metoda nesmí do výstupu z ventilu vnášet žádné kontaminanty a zkouška musí být případně provedena po každém odběru vzorku pro kontrolu jakosti.
- o) Po naplnění musí být ventily lahví vybaveny kryty k ochraně výstupů proti kontaminaci. Lahve a mobilní kryogenní nádoby musí být vybaveny označením zajišťujícím originalitu.
- p) Každá lahev nebo mobilní kryogenní nádoba musí být označena. Číslo šarže a datum expirace mohou být na samostatném štítku.
- q) V případě medicínálních plynů získaných smícháním dvou nebo více různých plynů (v potrubí před plněním nebo přímo v lahvích) musí být proces míchání validovaný, aby se zajistilo, že plyny jsou v každé lahvi řádně promíchány a směs je homogenní.

V.7 Kontrola jakosti

V.7.1 Není-li v registraci stanoveno jinak, plán odběru vzorků a analýzy, které mají být provedeny, musí být v případě lahví v souladu s těmito požadavky:

- a) V případě plnění jednosložkového medicínálního plynu do lahví na multi-lahvovém plnění musí být u plynu z nejméně jedné lahve z každého plnicího cyklu na stojanu provedena zkouška na totožnost a obsah vždy, když jsou na plnicím stojanu měněny lahve.
- b) V případě postupného plnění jednosložkového medicínálního plynu do lahví musí být zkouška na totožnost a obsah provedena u plynu z nejméně jedné lahve naplněné v nepřerušném plnicím cyklu. Za nepřerušný plnicí cyklus se považuje např. plnění prováděné během jedné směny stejnou obsluhou na stejném zařízení a ze stejné šarže nerozplněného plynu.
- c) V případě plnění medicínálního plynu připraveného smícháním dvou nebo více plynů v lahvi ze stejného rozdělovacího potrubí musí být zkouška na totožnost a obsah provedena u každého plynu z každé lahve. U pomocných látek, pokud existují, by mohly být zkoušky na totožnost provedeny u jedné lahve z plnicího cyklu na stojanu (nebo z nepřerušného plnicího cyklu v případě lahví plněných postupně). V případě validovaného automatizovaného plnicího systému lze akceptovat zkoušení menšího počtu lahví.
- d) Předem připravené směsi plynů se musí řídit stejnými zásadami jako v případě jednosložkových plynů, pokud je prováděno kontinuální in-line zkoušení směsi určené k plnění. Předem připravené směsi plynů se musí řídit stejnými zásadami jako medicínální plyny připravované směřováním plynů v lahvích, pokud není prováděno kontinuální in-line zkoušení směsi určené k plnění.

Pokud to není odůvodněno, musí být provedena zkouška na obsah vody.

V.7.2 Není-li v registraci stanoveno jinak, závěrečné zkoušení u mobilních kryogenních nádob musí zahrnovat zkoušku na obsah a totožnost každé nádoby. Zkoušení šarží lze akceptovat pouze v případě, když bylo prokázáno, že byly zachovány kritické parametry plynu zůstávajícího v každé nádobě před opětovným naplněním.

V.7.3 Kryogenní nádoby v držení zákazníků (zásobníky ve zdravotnických zařízeních nebo kryogenní nádoby pro domácí péči), které jsou doplňovány na místě z vyhrazených cisteren, nemusí být po naplnění vzorkovány za předpokladu, že součástí dodávky je osvědčení o analýze obsahu cisterny. Musí být však prokázáno, že v průběhu následných opětovných naplnění je udržována specifikace plynu v nádobách.

V.7.4 Pokud není uvedeno jinak, referenční a retenční vzorky nejsou vyžadovány. Průběžné studie stability se nevyžadují v případě, že původní studie stability byly nahrazeny bibliografickými údaji ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Pokyn CPMP/QWP/1719/00.

VI. AEROSOLOVÉ PŘÍPRAVKY PRO INHALAČNÍ POUŽITÍ**VI.1 Obecně**

VI.1.1 Výroba aerosolových veterinárních léčivých přípravků pro inhalační použití s dávkovacími ventily musí probíhat za podmínek, které minimalizují možnost mikrobiální a částicové kontaminace.

VI.1.2 Obzvláště důležité je zajišťovat jakost součástí ventilu a u suspenzí dodržovat homogenitu.

VI.2 Prostory a zařízení

VI.2.1 Je-li to možné, musí výroba a plnění probíhat v uzavřeném systému.

VI.2.2 Jsou-li přípravky nebo čisté součástky vystaveny působení okolního prostředí, musí být daný prostor zásobován filtrovaným vzduchem, musí splňovat alespoň požadavky na třídu čistoty D a musí se do něj vstupovat propustmi.

VI.3 Výroba a kontrola jakosti

VI.3.1 Specifikace, vzorkování a zkoušení dávkovacích ventilů musí patřičně odrážet jejich složitost.

VI.3.2 U výrobce ventilů se musí provést audit, zda dodržuje požadavky na jakost.

VI.3.3 Všechny tekutiny (např. kapalné nebo plynné hnací plyny) musí být filtrovány s cílem odstranit částice větší 0,2 mikrometru. Je-li to možné, musí být bezprostředně před naplněním zvažena další filtrace.

VI.3.4 Nádobky a ventily musí být čistěny validovaným postupem vhodným pro použití přípravku, který zaručuje nepřítomnost kontaminantů, jako jsou pomocné látky (např. maziva) nebo nadměrné mikrobiální kontaminanty. Po vyčištění musí být ventily ponechány v uzavřených čistých obalech a musí být přijata opatření, aby nebyly kontaminovány při následné manipulaci, např. při odběru vzorků. Nádobky musí být dodávány na plnicí linku v čistém stavu nebo musí být vyčištěny na lince bezprostředně před naplněním.

VI.3.5 Musí být přijata opatření k dodržení homogenity suspenzí v místě plnění po celou dobu plnění.

VI.3.6 Používá-li se proces dvojího nástřiku, je potřebné ověřovat, zda mají oba nástřiky správnou hmotnost, aby bylo dosaženo správného složení. Za tímto účelem se doporučuje v obou stupních provádět 100% kontrolu vážením.

VI.3.7 Kontroly prováděné po naplnění musí ověřovat těsnost balení. Každá zkouška těsnosti musí být provedena tak, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci nebo zbytkové vlhkosti.

PŘÍLOHA IV
SYSTÉMY ŘÍZENÉ POČÍTAČEM

I. OBLAST PŮSOBNOSTI

Požadavky stanovené v této příloze se vztahují na systémy řízené počítačem používané v souvislosti s výrobou veterinárních léčivých přípravků, pokud takové použití spadá do oblasti působnosti správné výrobní praxe. Požadavky v této příloze se nevztahují na používání počítačových systémů ve výrobních závodech pro účely nesouvisející s farmaceutickým systémem jakosti (např. personální záležitosti, obchodní záležitosti atd.).

II. OBECNÉ POŽADAVKY

II.1 IT infrastruktura ⁽¹⁾ používaná při výrobě veterinárních léčivých přípravků musí být kvalifikována. Jakákoli související softwarová aplikace musí být rovněž validována. Rozsah validace musí být založen na zásadách řízení rizik s ohledem na potřebu zajistit jakost přípravků a integritu dat.

II.2 Externí zajišťování úkolů/operací souvisejících s instalací, konfigurací, validací, údržbou, změnou systému řízeného počítačem nebo jakékoli jiné související služby nebo pro zpracování dat se musí provádět prostřednictvím písemné smlouvy, která stanoví jasné vymezení odpovědností každé strany.

II.3 Vhodnost dodavatele (i prostřednictvím auditů, kde je to vhodné) se musí posuzovat na základě zásad řízení rizik.

II.4 Výrobce musí dokumentaci dodanou s běžnými komerčními produkty přezkoumat za účelem ověření, že jsou splněny uživatelské požadavky.

II.5 Dodavatelé softwaru speciálně vyvinutého/přizpůsobeného pro použití ve výrobním procesu musí být kvalifikováni. V případě potřeby a na žádost inspektorů musí být výrobce veterinárních léčivých přípravků schopen poskytnout informace ze systému jakosti dodavatelů nebo projektantů takového speciálního softwaru. Smluvní ujednání mezi dodavatelem softwaru a výrobcem veterinárních léčivých přípravků musí za tímto účelem obsahovat odpovídající ustanovení.

III. FÁZE PROJEKTU

III.1 Výrobce musí přijmout veškerá přiměřená opatření, aby zajistil, že systém je vhodný k zajištění jakosti přípravku, konzistentnosti výrobního procesu a souladu s cíli farmaceutického systému jakosti.

III.2 Specifikace uživatelských požadavků musí popsat požadované funkce systému řízeného počítačem a musí být založeny na zásadách posouzení rizik. Specifikace uživatelských požadavků musí být dohledatelné po celou dobu celého životního cyklu systému řízeného počítačem.

III.3 Standardy, protokoly, kritéria přijatelnosti, postupy a záznamy musí být odůvodněny na základě posouzení rizik.

III.4 Validací dokumentace a zprávy musí zahrnovat relevantní kroky v celém životním cyklu. Validací dokumentace musí zahrnovat záznamy o řízení změn (pokud je to aplikovatelné) a zprávy o případných odchylkách pozorovaných při validačním procesu.

III.5 Pro validaci systémů řízených počítačem vytvořených na zakázku nebo vlastních musí být zaveden postup, který zajišťuje formální hodnocení a podávání zpráv o kvalitativních a výkonnostních parametrech v průběhu všech fází životního cyklu systému.

⁽¹⁾ Pro účely této přílohy se „IT infrastrukturou“ rozumí hardware a software, který je nezbytný pro fungování systému (např. softwarové sítě a operační systémy).

- III.6 Musí být prokázána vhodnost zkušebních metod a scénářů. Musí být řádně vzaty v úvahu limity parametrů systému (procesu), datové limity a řešení chyb. Při použití automatizovaných zkušebních přístrojů se vyžaduje posouzení jejich přiměřenosti, včetně zkušebního prostředí.
- III.7 Pokud jsou data převáděna na jiný datový formát nebo systém, musí se ověřit, že během tohoto procesu přenosu nedochází ke změně (hodnoty nebo významu) dat.
- IV. OPERAČNÍ FÁZE
- IV.1 Musí být veden aktuální seznam (inventář) všech relevantních systémů a jejich funkcí. Pro kritické systémy musí být k dispozici popis systému podrobně popisující fyzické a logické uspořádání, toky dat a rozhraní s jinými systémy nebo procesy, veškeré základní požadavky na hardware a software a bezpečnostní opatření.
- IV.2 Systémy řízené počítačem, které si vyměňují data elektronicky s jinými systémy, musí zahrnovat vhodné vestavěné kontroly pro správné a bezpečné zadávání a zpracování dat.
- IV.3 Pokud se kritická data zadávají ručně, musí být provedena další kontrola jejich správnosti. Tato kontrola může být provedena druhým operátorem nebo validovanými elektronickými prostředky. Kritičnost a možné následky chybných nebo nesprávně zadaných dat musí být pokryty zásadami řízení rizik.
- IV.4 Data musí být zajištěna jak fyzickými, tak elektronickými prostředky proti poškození. Srozumitelnost a správnost uložených dat i přístup k nim musí být zajištěn po celou dobu jejich uchovávání.
- IV.5 Musí být prováděno pravidelné zálohování všech relevantních dat. Integrita a správnost zálohovaných dat a schopnost je obnovit musí být kontrolovány během validace a pravidelně monitorovány.
- IV.6 Elektronicky uložená data musí být možné vytisknout. Pro záznamy, které jsou podporou pro propuštění šarže, musí být možné vytvořit tiskové výstupy udávající, zda byl některý z údajů oproti původnímu záznamu změněn.
- IV.7 Na základě posouzení rizik může být vhodné do systému zabudovat vytváření záznamů o všech změnách, které jsou relevantní pro prokázání souladu se správnou výrobní praxí, a o odstranění dat (systémem vygenerovaná „revizní stopa“). V případě změny nebo odstranění relevantních dat musí být zdokumentován důvod. Revizní stopy musí být dostupné a převeditelné do obecně srozumitelné formy a musí být pravidelně přezkoumávány.
- IV.8 Změny systému řízeného počítačem, včetně jeho konfigurací, se smí provádět pouze kontrolovaným způsobem v souladu s vymezeným postupem.
- IV.9 Systémy řízené počítačem musí být pravidelně vyhodnocovány, aby se potvrdilo, že zůstávají ve validním stavu a jsou v souladu s požadavky stanovenými v této příloze. Kde je to vhodné, musí taková hodnocení zahrnovat současný rozsah funkčnosti, záznamy o odchylkách, incidenty, problémy, historii aktualizací, fungování, spolehlivost, bezpečnost a zprávy o stavu jejich validací.
- IV.10 Musí být zavedeny fyzické nebo logické kontroly omezující přístup k systémům řízeným počítačem a prostoru pro uchovávání dat pouze na oprávněné osoby. Musí být zavedeny vhodné metody zabráňující neoprávněnému vstupu do systému, které jsou úměrné kritičnosti daného systému řízeného počítačem.
- IV.11 Vytvoření, změna nebo zrušení povolení přístupu musí být zaznamenány.
- IV.12 Musí být zaznamenávána totožnost operátorů, kteří vkládají data, provádějí jejich změny, potvrzení nebo odstranění, včetně zaznamenávání data a času těchto úkonů.

- IV.13 Všechny incidenty, a to nejen selhání systému a chyby v datech, musí být hlášeny a vyhodnoceny. Hlavní příčina kritického incidentu musí být objasněna a musí tvořit základ pro provedení příslušných nápravných a preventivních opatření.
- IV.14 Elektronické záznamy mohou být podepsány elektronicky. Elektronické podpisy musí být trvale propojeny s jejich příslušným záznamem a musí zahrnovat i čas a datum jejich použití.
- IV.15 Pokud je systém řízený počítačem používán pro zaznamenání certifikace, musí být navržen/kontrolován tak, aby bylo zajištěno, že certifikovat šarže může pouze kvalifikovaná osoba.
- IV.16 Kontinuita operací prováděných systémy řízenými počítačem, které podporují kritické procesy, musí být v případě poruchy systému zajištěna (např. pomocí manuálního nebo jiného alternativního systému). Doba potřebná k zavedení alternativních opatření do provozu musí být úměrná rizikům. Zavedená opatření musí být zdokumentována a otestována.
- IV.17 Data mohou být archivována. Tato data musí být kontrolována z hlediska jejich přístupnosti, srozumitelnosti a integrity. Pokud mají být v systému provedeny relevantní změny (např. počítačové vybavení nebo programy), musí být zajištěna a otestována schopnost tato data získat.
-

PŘÍLOHA V
KVALIFIKACE A VALIDACE

I. OBLAST PŮSOBNOSTI

Požadavky stanovené v této příloze se vztahují na kvalifikaci zařízení, prostor, médií a systémů používaných k výrobě veterinárních léčivých přípravků a na validaci výrobního procesu. Systémy řízené počítačem používané ve výrobě veterinárních léčivých přípravků musí být validovány v souladu s požadavky stanovenými v příloze IV.

II. OBECNÉ POŽADAVKY

II.1 Rozhodování o rozsahu a šíři kvalifikace/validace musí vycházet ze zdokumentovaného posouzení rizik. Retrospektivní kvalifikace/validace není přijatelná. Data dokládající kvalifikační/validační studie, která byla získána ze zdrojů mimo vlastní programy výrobců, lze použít za předpokladu, že byl tento přístup zdůvodněn a že existuje dostatečná záruka jejich spolehlivosti pro doložení zamýšlené kvalifikace/validace.

II.2 Činnosti kvalifikace a validace musí zohledňovat životní cyklus příslušného (příslušných) zařízení, prostor, médií, systémů a veterinárního léčivého přípravku.

II.3 Veškeré plánované změny zařízení, prostor, médií, systémů nebo výrobního procesu, které mohou ovlivnit jakost veterinárního léčivého přípravku, musí být formálně zdokumentovány a musí být posouzen jejich dopad na validovaný stav nebo kontrolní strategii.

II.4 Činnosti kvalifikace a validace mohou provádět pouze patřičně vyškolení pracovníci, kteří dodržují schválené postupy, včetně postupů pro podávání zpráv. Celý životní cyklus validace musí být podroben patřičnému dohledu.

II.5 Klíčové prvky programu kvalifikace a validace daného pracoviště musí být jasně vymezeny a zdokumentovány v řídicím plánu validace nebo v ekvivalentním dokumentu, který musí zahrnovat alespoň následující body nebo na ně odkazovat:

- a) obecná kvalifikační a validační koncepce uplatňovaná výrobcem;
- b) organizační struktura, včetně úloh a odpovědností za činnosti kvalifikace a validace;
- c) přehled zařízení, prostor, médií, systémů, výrobních procesů daného pracoviště a jejich stav kvalifikace/validace;
- d) strategie pro provádění změn („systém řízení změn“) a řízení odchylek pro kvalifikaci a validaci;
- e) pokyny ke stanovení kritérií přijatelnosti;
- f) odkazy na dokumenty dokládající/zaznamenávající kvalifikaci a validaci;
- g) strategie/plán kvalifikace a validace zařízení, prostor, médií, systémů nebo procesů, včetně případné rekvalifikace.

II.6 Při činnostech kvalifikace a validace se musí uplatňovat přístup řízení rizik pro jakost. Podle potřeby se posouzení rizik s ohledem na rozšířené znalosti získané během životního cyklu musí opakovat. Způsob, jakým se posouzení rizik používá pro doložení činností kvalifikace a validace, musí být zdokumentován.

II.7 Do činností kvalifikace a validace musí být zahrnuty náležité kontroly, aby se zajistila integrita všech získaných dat.

III. DOKUMENTACE

- III.1 Všechny dokumenty vytvořené během kvalifikace a validace musí být schváleny a autorizovány příslušnými pracovníky tak, jak je vymezeno ve farmaceutickém systému jakosti.
- III.2 Ve složitých projektech kvalifikace/validace musí být jasně stanoven vzájemný vztah mezi dokumenty.
- III.3 Musí se vytvářet protokoly kvalifikace/validace vymezující kritické systémy, znaky a parametry a související kritéria přijatelnosti.
- III.4 Kvalifikační dokumenty lze v případech, kde je to vhodné, spojovat dohromady, např. instalační kvalifikace a operační kvalifikace.
- III.5 V případě, že protokoly kvalifikace/validace a další dokumentaci dodává třetí strana poskytující služby validace, musí příslušní pracovníci daného místa výroby před schválením potvrdit vhodnost a shodu s interními postupy. Protokoly dodavatele lze před použitím doplnit o další dokumentaci/protokoly zkoušek.
- III.6 Veškeré významné změny ve schváleném protokolu při provádění (např. kritéria přijatelnosti, provozní parametry apod.) musí být zdokumentovány jako odchylka a odborně zdůvodněny.
- III.7 Výsledky, které nesplňují předem vymezená kritéria přijatelnosti, musí být zaznamenány jako odchylka a kompletně vyšetřeny. Důsledky pro stav kvalifikace/validace musí být rozebrány ve zprávě.
- III.8 Ve zprávě musí být uvedeno přezkoumání a závěry kvalifikace/validace a získané výsledky musí být sumarizovány v porovnání s kritérii přijatelnosti. Veškeré následné změny v kritériích přijatelnosti musí být odborně zdůvodněny a k výsledku kvalifikace/validace musí být podáno konečné doporučení.
- III.9 Formální postup do další fáze procesu kvalifikace/validace musí autorizovat příslušní oprávnění pracovníci buď v rámci schválení zprávy z kvalifikace/validace, nebo formou samostatného souhrnného dokumentu. Podmínečné schválení postupu do další fáze kvalifikace/validace lze udělit v případě, kdy určitá kritéria přijatelnosti nebo odchylky nebyly plně dorešeny a kdy existuje zdokumentovaný posudek, podle nějž nehrozí žádný významný dopad na následující činnost.

IV. FÁZE KVALIFIKACE PRO ZAŘÍZENÍ, PROSTORY, MÉDIA A SYSTÉMY

- IV.1 Činnosti kvalifikace musí zohlednit veškeré fáze od počátečního vývoje specifikací uživatelských požadavků až po vyřazení zařízení, prostor, médií nebo systémů. Hlavní fáze a některá kritéria, která lze zařadit do každé fáze, jsou pro orientaci uvedena v oddílech IV.2 až IV.7, přičemž specifické fáze / specifická kritéria se přizpůsobí okolnostem jednotlivých projektů.

IV.2 **Specifikace uživatelských požadavků (URS)**

Specifikace pro zařízení, prostory, média nebo systémy musí být vymezeny ve specifikaci uživatelských požadavků nebo v dokumentu funkčních specifikací. V této fázi musí být zapracovány základní prvky jakosti a veškerá rizika musí být zmírněna na přijatelnou úroveň. Specifikace uživatelských požadavků slouží jako referenční bod v průběhu celého životního cyklu validace.

IV.3 **Kvalifikace návrhu (DQ)**

Kvalifikace návrhu je zdokumentované ověření toho, že předložený návrh zařízení, prostor, médií nebo systémů vyhovuje zamýšlenému účelu. Prostřednictvím kvalifikace návrhu musí být rovněž prokázána a zdokumentována shoda návrhu se správnou výrobní praxí. Při kvalifikaci návrhu musí být ověřeny požadavky specifikace uživatelských požadavků.

IV.4 Funkční zkoušky na straně dodavatele (FAT) / Funkční zkoušky na straně pracoviště (SAT)

V případě potřeby může být zařízení před dodáním hodnoceno u dodavatele. To může být obzvláště relevantní v případě nových nebo komplexních technologií.

V případě potřeby musí být před instalací u dodavatele potvrzeno, že zařízení vyhovuje specifikaci uživatelských požadavků / funkční specifikaci.

Pokud je to vhodné a odůvodněné, lze provést revizi dokumentace a některé zkoušky ve fázi funkční zkoušky na straně dodavatele nebo v dalších fázích, aniž by bylo nutné opakovat je na pracovišti při instalační kvalifikaci nebo operační kvalifikaci, jestliže lze prokázat, že přepravou a instalací nedošlo k ovlivnění funkčnosti.

Funkční zkoušky na straně dodavatele lze doplnit provedením funkčních zkoušek na straně pracoviště po obdržení zařízení v místě výroby.

IV.5 Instalační kvalifikace (IQ)

Instalační kvalifikace je zdokumentované ověření toho, že zařízení, prostory, média nebo systémy, jak jsou instalovány nebo upraveny, vyhovují schválenému návrhu a doporučením výrobce.

Instalační kvalifikace musí mimo jiné zahrnovat následující body:

- a) ověření správnosti instalace dílů, přístrojové techniky, zařízení, potrubí a inženýrských sítí podle inženýrských výkresů a specifikací;
- b) ověření správnosti instalace podle předem vymezených kritérií;
- c) sběr a porovnání provozních a pracovních pokynů dodavatele a požadavků údržby;
- d) kalibraci přístrojové techniky;
- e) ověření konstrukčních materiálů.

IV.6 Operační kvalifikace (OQ)

Operační kvalifikace je zdokumentované ověření toho, že zařízení, prostory, média nebo systémy, jak jsou instalovány nebo upraveny, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném provozním rozmezí. Operační kvalifikace běžně následuje po instalační kvalifikaci, avšak v závislosti na komplexnosti zařízení ji lze uskutečnit jako kombinovanou instalační/provozní kvalifikaci.

Operační kvalifikace musí mimo jiné zahrnovat následující body:

- zkoušky, které byly vyvinuty na základě znalosti procesů, systémů a zařízení, aby se zajistila provozní funkčnost systému podle návrhu,
- zkoušky potvrzující horní a dolní provozní meze a/nebo podmínky nejhoršího případu.

IV.7 Procesní kvalifikace (PQ)

Procesní kvalifikace je zdokumentované ověření toho, že zařízení, prostory, média nebo systémy mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schválených specifikací a výrobního postupu. Tento krok má běžně následovat po úspěšném dokončení instalační a operační kvalifikace, v některých případech však může být vhodné jej provést ve spojení s operační kvalifikací nebo s validací procesů.

Procesní kvalifikace musí zahrnovat zkoušky s použitím výrobních materiálů, kvalifikovaných náhražek nebo simulovaného přípravku, u nichž je prokázáno, že se za běžných provozních podmínek chovají stejně jako velikosti šarže nejhoršího případu. Četnost odběru vzorků uplatňovaná pro potvrzení kontroly procesu musí být zdůvodněna.

Zkoušky musí pokrývat provozní rozmezí zamýšleného procesu, pokud není z fází vývoje k dispozici zdokumentovaný průkaz potvrzující provozní rozmezí.

Další požadavky

- IV.8 Jakost páry, vody, vzduchu, dalších plynů musí být potvrzena po instalaci v souladu s výše uvedeným přístupem. Období a rozsah kvalifikace musí zohlednit veškeré sezónní odchylky (pokud přicházejí v úvahu) a zamýšlený účel použití média.
- IV.9 V případech, kde by mohlo docházet k přímému kontaktu s přípravkem (např. u systémů vytápění, větrání a klimatizace (HVAC)) nebo k nepřímému kontaktu (např. prostřednictvím tepelných výměníků), se musí provést posouzení rizik, aby se zmírnila veškerá rizika selhání.
- IV.10 Kvalifikace zařízení používaného pro primární balení se musí provádět v minimálním a maximálním provozním rozmezí stanoveném pro kritické parametry procesu, jako je teplota, rychlost stroje a tlak vyvíjený při uzavírání.

V. REKVALIFIKACE

- V.1 Zařízení, prostory, média a systémy musí být opětovně hodnoceny v odpovídající četnosti, aby se potvrdilo, že jsou neustále vhodné pro zamýšlené operace.
- V.2 Nutnost rekvalifikace (např. po změnách zařízení/systémů) musí být hodnocena na základě zásad řízení rizik pro jakost.

VI. VALIDACE PROCESŮ

VI.1 **Obecné požadavky**

- VI.1.1 Validace procesu je zdokumentovaný průkaz toho, že proces provozovaný v rámci stanovených parametrů může účinně a reprodukovatelně vyrábět veterinární léčivý přípravek v rámci požadovaných specifikací a znaků jakosti a v souladu s registrací.
- VI.1.2 Validací procesu se musí prokázat, že proces je schopen konzistentně splňovat všechny znaky jakosti a parametry procesu, které jsou významné pro zajištění požadované jakosti přípravku. Musí být provedena klasifikace parametrů procesu a znaků jakosti jako kritických, či nekritických, přičemž se zohlední dostupné znalosti o přípravku a procesu ⁽¹⁾ a vychází se z výsledků posouzení rizik; toto je třeba řádně zdokumentovat.
- VI.1.3 Před uvedením veterinárních léčivých přípravků na trh musí být prokázáno, že výrobní postupy jsou schopny zajistit konzistentní výrobu přípravku v požadované jakosti a v souladu s požadavky stanovenými v registraci. Retrospektivní validace není přijatelná.
- VI.1.4 Validace procesů u nových přípravků musí pokrývat všechny síly, které mají být uvedeny na trh, a všechna místa výroby. U nových přípravků lze uplatnit přístup „bracketing“ na základě rozsáhlých znalostí o procesech z vývojové fáze ve spojitosti s příslušným programem průběžného ověřování.
- VI.1.5 U validace procesů pro přípravky, které se převádějí z jednoho pracoviště na druhé nebo v rámci jednoho pracoviště, lze počet validačních šarží snížit uplatněním přístupu „bracketing“. Tento přístup musí být odborně zdůvodněn na základě stávajících znalostí o přípravku. Přístup „bracketing“ lze v odůvodněných případech použít také pro různé síly, velikosti šarží a velikosti balení / typy obalů.
- VI.1.6 Šarže používané pro validaci procesu musí být obvykle téže velikosti jako šarže pro zamýšlenou komerční výrobu; použití jakýchkoliv jiných velikostí šarží musí být řádně zdůvodněno.

⁽¹⁾ Náležitě znalosti o procesech jsou obzvláště relevantní v případech, kdy se uplatňuje koncept rozsahu hodnot parametru (design space), a pro vývoj jakýchkoli matematických modelů.

VI.1.7 Zařízení, prostory, média a systémy používané pro validaci procesů musí být kvalifikovány. Kromě toho musí být zkušební metody použité pro validaci procesů validovány pro daný účel jejich použití.

VI.1.8 Validační šarže mohou být propouštěny na trh pouze tehdy, je-li to předem vymezeno a jsou-li v souladu se správnou výrobní praxí (včetně kritérií přijatelnosti validace nebo kritérií kontinuálního ověřování procesů) a s registrací.

VI.2 Tradiční validace procesů

VI.2.1 Při tzv. tradičním přístupu se řada šarží konečného přípravku vyrábí za běžných podmínek, aby se potvrdila reprodukovatelnost.

VI.2.2 Ačkoli se považuje obecně za přijatelné, že validaci procesu mohou představovat minimálně tři po sobě následující šarže vyrobené za běžných podmínek, počet šarží použitých pro validaci procesu musí být odůvodněn na základě posouzení rizik, které zohledňuje složitost procesu a variabilitu výsledků z procesu, jakož i další relevantní faktory.

Lze zdůvodnit i jiný počet šarží, přičemž se zohlední, zda se používají standardní metody výroby a zda se na pracovišti již používají podobné přípravky nebo procesy. Původní postup validace s použitím třech šarží může vyžadovat doplnění o další data získaná z následných šarží v rámci průběžného ověřování procesu.

VI.2.3 Musí se připravit protokol validace procesů, kde jsou vymezeny kritické parametry procesu (tj. parametry procesu, jejichž variabilita má vliv na kritické znaky jakosti, a tudíž musí být monitorovány nebo kontrolovány, aby se zajistila požadovaná jakost přípravku), kritické znaky jakosti (tj. fyzikální, chemické, biologické nebo mikrobiologické charakteristiky, které musí být kontrolovány, aby se zajistila požadovaná jakost přípravku) a související kritéria přijatelnosti vycházející z dat z vývojové fáze nebo znalostí o procesu.

VI.2.4 Protokoly validace procesů musí mimo jiné zahrnovat následující body:

- a) stručný popis procesu a odkaz na příslušný záznam o výrobě šarže;
- b) funkce a odpovědnosti;
- c) souhrn kritických znaků jakosti, které mají být zkoumány;
- d) souhrn kritických parametrů procesu a s nimi souvisejících mezí;
- e) souhrn dalších (nekritických) znaků a parametrů, které mají být zkoumány nebo monitorovány během činnosti validace, a důvody jejich zahrnutí;
- f) seznam zařízení/prostor, které mají být použity (včetně měřicího/monitorovacího/záznamového zařízení) společně se stavem kalibrace;
- g) seznam analytických metod a validace metod, podle potřeby;
- h) navržené průběžné výrobní kontroly s kritérii přijatelnosti, včetně důvodů, proč byla každá z těchto kontrol zvolena;
- i) další zkoušky, které se mají provést, s kritérii přijatelnosti;
- j) plán odběru vzorků a jeho odůvodnění;
- k) metody záznamu a hodnocení výsledků;
- l) proces propouštění a certifikace šarží (přichází-li v úvahu).

VI.3 Kontinuální ověřování procesů

VI.3.1 U přípravků vyvinutých na základě přístupu plánovaného řízení jakosti (quality by design), kde bylo během fáze vývoje vědecky dokázáno, že zavedená kontrolní strategie poskytuje vysoký stupeň zajištění jakosti přípravků, lze jako alternativu k tradiční validaci procesů použít kontinuální ověřování procesů.

VI.3.2 Musí být vymezena metoda, jejíž pomocí bude proces ověřen. Musí existovat odborně podložená kontrolní strategie pro požadované znaky pro vstupní materiály, kritické znaky jakosti a kritické parametry procesu. Kontrolní strategie musí být pravidelně hodnocena. Jako nástroje lze využít procesní analytickou technologii (PAT) a kontrolu procesu využívající multivariační statistiku.

VI.3.3 Počet šarží nutný pro prokázání toho, že proces je schopen konzistentně dodávat přípravek v požadované jakosti a v souladu s registrací, musí být stanoven případ od případu s ohledem na zvláštnosti přípravku a s uplatněním zásad řízení rizik pro jakost.

VI.4 Hybridní přístup

VI.4.1 Pokud existují rozsáhlé znalosti o přípravku a procesu získané na základě zkušeností z výroby a z historických dat o šaržích, lze použít kombinaci tradičního přístupu a kontinuálního ověřování procesů.

VI.4.2 Tento přístup lze rovněž uplatnit při jakýchkoliv činnostech validace po změnách nebo během průběžného ověřování procesů, i když byl přípravek původně validován tradičním přístupem.

VI.5 Průběžné ověřování procesů během životního cyklu

VI.5.1 Průběžné ověřování procesů je zdokumentovaný průkaz toho, že výrobní proces je schopen zajistit konzistentní výrobu přípravku v požadované jakosti a v souladu s požadavky stanovenými v registraci. Průběžné ověřování procesů lze uplatnit bez ohledu na zavedený přístup k validaci procesu (tradiční, kontinuální nebo hybridní).

VI.5.2 Rozsah a četnost průběžného ověřování procesů se musí pravidelně revidovat s ohledem na aktuální úroveň pochopení procesu a výkonnosti procesu.

VI.5.3 Průběžné ověřování procesů se musí provádět podle schváleného protokolu nebo ekvivalentních dokumentů a musí být vypracována zpráva, v níž se doloží získané výsledky. Je-li to vhodné, musí se pro doložení jakýchkoliv závěrů využívat statistické nástroje.

VI.5.4 Průběžné ověřování procesů se musí používat v průběhu celého životního cyklu přípravku, aby se doložil validovaný stav přípravku, s přihlédnutím k výsledku přezkoumání jakosti přípravku. Dále se musí zohlednit přírůstkové změny během času a musí se posoudit potřeba jakýchkoliv dalších kroků, např. rozšířený odběr vzorků.

VI.6 Souběžná (konkurentní) validace

VI.6.1 Za výjimečných okolností, kdy existuje silný poměr přínosů a rizik pro léčené zvíře, může být přijatelné nedokončit program validace před zahájením rutinní výroby a využít souběžnou validaci. Rozhodnutí o provedení souběžné validace však musí být odůvodněné, zdokumentované a musí jej schválit oprávnění pracovníci.

VI.6.2 Pokud byl zvolen přístup souběžné validace, musí existovat dostatečná data pro doložení závěru, že jakákoliv daná šarže přípravku je uniformní a splňuje vymezená kritéria přijatelnosti. Výsledky a závěry musí být formálně zdokumentovány a k dispozici kvalifikované osobě před certifikací šarže.

VII. VALIDACE ZKUŠEBNÍCH METOD

- VII.1 Analytické metody, které se používají pro výrobu nebo kontrolu veterinárních léčivých přípravků (včetně metod pro doložení validace a kvalifikace), musí být validovány. Validace musí prokázat vhodnost analytických metod pro zamýšlený účel.
- VII.2 Analytické postupy, které jsou buď popsány v Evropském lékopisu, lékopisu členského státu, nebo jsou spojeny s monografií konkrétního přípravku a jsou podle této monografie prováděny, se obecně považují za validované. V takových případech se ověří vhodnost validované zkoušky pro zamýšlený účel.
- VII.3 Pokud se provádí mikrobiální zkoušení přípravku, musí se tato metoda validovat, aby se potvrdilo, že přípravek neovlivňuje schopnost oživení mikroorganismů.
- VII.4 Pokud se provádí mikrobiální zkoušení povrchů v čistých místnostech, musí se tato metoda validovat, aby se potvrdilo, že dezinfekční přípravky neovlivňují schopnost oživení mikroorganismů.

VIII. VALIDACE ČISTĚNÍ

- VIII.1 Validace čistění je zdokumentovaný průkaz toho, že daný postup čistění reprodukovatelně odstraní kontaminanty, rezidua předchozího přípravku a čisticí prostředky pod předem vymezenou úroveň. Validace čistění je vyžadována k potvrzení účinnosti postupů čistění pro veškerá zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem.
- VIII.2 Je-li to odborně zdůvodněno, lze používat simulační látky (tj. materiály, které blíže napodobují specifickou charakteristiku příslušného přípravku).
- VIII.3 Je-li to řádně zdůvodněno, lze validaci čistění pro podobné typy zařízení seskupit.
- VIII.4 Optická kontrola čistoty sice tvoří součást kritérií přijatelnosti pro validaci čistění, avšak toto kritérium samotné obecně není dostatečné. Za přijatelný přístup se nepovažuje ani opakované čistění a přezkušování, dokud nejsou získány přijatelné výsledky reziduí.
- VIII.5 Je zřejmé, že dokončení validace čistění může určitou dobu trvat, a v takových případech je vyžadováno ověření⁽²⁾ po každé šarži. Je-li zvolen tento přístup, musí být z ověření k dispozici dostatečná data pro doložení závěru, že zařízení je čisté a připravené k dalšímu použití.
- VIII.6 Validace musí brát v úvahu úroveň automatizace procesu čistění. Pokud se používá automatický proces, musí se validovat specifikované normální provozní rozmezí médií a zařízení.
- VIII.7 Musí se provést posouzení s cílem stanovit proměnlivé faktory, které ovlivňují účinnost a výkonnost postupu čistění (např. obsluha a úroveň rozpracování postupů, jako jsou doby oplachu apod.). Pokud byly proměnlivé faktory identifikovány, musí se při studiích validace čistění vycházet ze situací nejhoršího případu.

⁽²⁾ Pro účely této přílohy se „ověření čistění“ rozumí shromažďování důkazů prostřednictvím chemické analýzy po každé šarži/kampani s cílem prokázat, že rezidua předchozího přípravku nebo čisticích prostředků byla snížena pod vědecky stanovenou maximální přípustnou úroveň.

- VIII.8 Limity pro přenos reziduí přípravku musí vycházet z toxikologického vyhodnocení⁽³⁾. Odůvodnění zvolených limitů musí být zdokumentováno v posouzení rizik včetně veškerých podpůrných zdrojů. Musí být rovněž stanoveny limity pro odstranění použitých čisticích prostředků. Kritéria přijatelnosti musí zohledňovat potenciaální kumulativní účinek různých položek používaného zařízení. Je však možné provést tyto úpravy:
- a) je známo, že terapeutické makromolekuly a peptidy podléhají degradaci a denaturaci, jsou-li vystaveny extrémním hodnotám pH a/nebo teploty, a mohou ztratit svou farmakologickou účinnost. Za těchto okolností proto toxikologické vyhodnocení nemusí být použitelné;
 - b) pokud není možné provést zkoušky na rezidua konkrétního přípravku, lze zvolit jiné reprezentativní parametry, např. celkový organický uhlík (TOC) a vodivost.
- VIII.9 Při přípravě protokolů validace čištění se musí zohlednit riziko, které představuje mikrobiální kontaminace a kontaminace endotoxiny.
- VIII.10 Vliv doby od výroby do čištění a doby od čištění do použití se musí zohlednit při stanovení doby, po kterou je zařízení ve znečištěném a čistém stavu pro účely procesu čištění.
- VIII.11 Probíhá-li kampaňová výroba, musí se brát v úvahu vliv na snadnost vyčištění na konci kampaně, přičemž postupy validace čištění musí vycházet z maximální délky kampaně (v čase a/nebo počtu šarží).
- VIII.12 Pokud se jako model validace čištění uplatňuje přístup nejhoršího případu, musí se poskytnout odborné zdůvodnění výběru přípravku nejhoršího případu a musí být posouzen vliv nových přípravků. Kritéria pro stanovení nejhoršího případu mohou zahrnovat rozpustnost, čistitelnost, toxicitu a účinnost.
- VIII.13 Protokoly validace čištění musí uvádět přímo nebo formou odkazu místa, z nichž je třeba odebírat vzorky, odůvodnění výběru těchto míst a vymezit kritéria přijatelnosti.
- VIII.14 Odběr vzorků může probíhat formou otěru, oplachu nebo jinými prostředky v závislosti na výrobním zařízení. Materiály pro odběr vzorků a použitá metoda odběru nesmí ovlivnit výsledek. Výtěžnost musí prokázat, že použitými vzorkovacími metodami je možné odebrat vzorek ze všech materiálů přicházejících do kontaktu s přípravkem v daném zařízení.
- VIII.15 Postup čištění se musí opakovat tolikrát, kolikrát je to vhodné podle posouzení rizik, přičemž musí být splněna kritéria přijatelnosti, aby bylo možné prokázat, že metoda čištění je validována.
- VIII.16 Pokud je proces čištění neúčinný nebo není pro určitá zařízení vhodný, musí se pro každý přípravek používat vyhrazené zařízení nebo uplatnit jiná vhodná opatření.
- VIII.17 Pokud se provádí ruční čištění zařízení, musí být účinnost ručního procesu v odůvodněných intervalech potvrzována.

⁽³⁾ Viz pokyn agentury EMA „Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“.

PŘÍLOHA VI

Šablona základního dokumentu o místě výroby

Poznámka 1: Základní dokument o místě výroby se týká farmaceutických činností prováděných v konkrétním místě výroby. Pokud v daném místě výroby probíhá pouze část výrobního procesu, postačí, když se základní dokument o místě výroby bude týkat pouze takových operací (např. analýzy, balení).

Poznámka 2: Základní dokument o místě výroby musí obsahovat příslušné informace, avšak jeho rozsah by pokud možno neměl překročit 25–30 stran plus dodatky. Dokument musí být čitelný při vytištění na papíře formátu A4.

Poznámka 3: Základní dokument o místě výroby musí být aktualizován a musí být reprezentativní pro probíhající činnosti. Základní dokument o místě výroby musí mít číslo vydání, datum účinnosti a datum, do něhož musí provedena jeho revize. Každý dodatek může mít individuální datum účinnosti a může pro něj být stanoveno specifické datum revize.

1. VŠEOBECNÉ INFORMACE O VÝROBCI

1.1. Kontaktní informace výrobce

- Název a sídlo výrobce.
- Název a uliční adresa místa výroby, budov a výrobních jednotek v místě výroby.
- Kontaktní informace výrobce, včetně telefonního čísla pracovníků, kteří mají být kontaktováni v případě závad nebo stahování přípravků (toto číslo musí být nepřetržitě funkční, a to i mimo pracovní dobu).
- Identifikační číslo místa výroby pomocí geografického lokačního systému, jako je např. Galileo nebo GPS. Kromě toho je pro podání v EHP povinný systém OMS ⁽¹⁾.

1.2. Povolené farmaceutické výrobní činnosti v místě výroby

- Jako dodatek 1 se poskytne kopie platného povolení k výrobě vydaného příslušným orgánem. Alternativně lze poskytnout odkaz na databázi EudraGMDP (je-li to relevantní). Pokud příslušný orgán povolení k výrobě nevydal, musí být tato skutečnost vysvětlena.
- Stručný popis výroby, kontroly, skladování, dovozu, vývozu, přepravy nebo dalších činností povolených příslušným orgánem (příslušnými orgány), včetně zahraničních orgánů, s odkazem na povolené léčivé formy / farmaceutické činnosti, pokud nejsou uvedeny v povolení k výrobě.
- Jako dodatek 2 se poskytne seznam s druhem přípravků vyráběných v současnosti v místě výroby, pokud nejsou zahrnuty v dodatku 1 nebo v záznamu EudraGMDP.
- Seznam inspekci SVP v místě výroby během posledních pěti let, včetně dat a názvu/země příslušného orgánu, který inspekci provedl.
- Jako dodatek 3 se poskytne kopie platného certifikátu SVP nebo alternativně odkaz na databázi EudraGMDP.

1.3. Veškeré jiné výrobní činnosti prováděné v místě výroby

- Popis případných nefarmaceutických činností v místě výroby.

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

2. SYSTÉM ŘÍZENÍ JAKOSTI VÝROBCE

2.1. Systém řízení jakosti výrobce

- Stručný popis systémů řízení jakosti, které má daná společnost zavedeny, a odkaz na použité normy.
- Odpovědnosti vztahující se k udržování systému jakosti včetně odpovědností vrcholného vedení.
- Informace o činnostech, pro něž je místo výroby akreditováno a certifikováno, včetně dat a rozsahů akreditací a názvů certifikačních orgánů.

2.2. Postup propouštění konečných přípravků

- Podrobný popis kvalifikačních předpokladů (vzdělání a pracovní praxe) oprávněné osoby (oprávněných osob) / kvalifikované osoby (kvalifikovaných osob) odpovědné (odpovědných) za postup certifikace a propouštění šarží.
- Obecný popis postupu certifikace a propouštění šarží.
- Stručný popis postupu propouštění šarží včetně konkrétních úkolů oprávněné osoby / kvalifikované osoby a opatření pro zajištění souladu s registrací (je-li to relevantní).
- Dohody mezi oprávněnými osobami / kvalifikovanými osobami, jestliže je do činnosti zapojeno několik oprávněných osob / kvalifikovaných osob.
- Informace o tom, zda se v rámci kontrolní strategie aplikuje procesní analytická technologie (PAT), nebo propouštění v reálném čase, nebo parametrické propouštění.

2.3. Řízení dodavatelů a smluvních partnerů

- Stručný souhrn dodavatelského řetězce a programu externích auditů.
- Stručný popis systému kvalifikace smluvních partnerů, výrobců farmakologicky účinných látek a jiných dodavatelů kritických materiálů.
- Opatření přijatá k zajištění toho, aby vyráběné přípravky byly v souladu s pokyny pro zabránění přenosu transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE), je-li to relevantní.
- Opatření přijatá v případě podezření na padělané/falšované přípravky, nerozplněné přípravky (tj. nezabalené tablety), farmakologicky účinné látky nebo pomocné látky nebo při jejich identifikaci.
- Použití externí vědecké, analytické nebo další technické pomoci ve vztahu k činnostem výroby nebo kontroly.
- Jako dodatek 4 se poskytne seznam smluvních výrobců a laboratoří, včetně adres a příslušných kontaktních informací, a diagramy dodavatelských řetězců pro externě zadávané činnosti výroby a kontroly jakosti (např. sterilizace primárního obalového materiálu pro aseptické procesy, testování výchozích surovin atd.).
- Stručný přehled rozdělení odpovědností mezi objednatelem a příjemcem smlouvy, pokud jde o soulad s registrací (není-li to již zahrnuto do bodu 2.2).

2.4. Řízení rizik pro jakost

- Stručný popis metodik řízení rizik pro jakost používaných výrobcem.
- Rozsah a zaměření řízení rizik pro jakost, včetně stručného popisu všech činností, které jsou prováděny na podnikové (korporátní) úrovni, a činností, které jsou prováděny lokálně. Musí být uvedeno každé použití systému řízení rizik pro jakost mající za účel zabránit narušení dodávek v důsledku výrobních problémů.

2.5. Přezkoumání jakosti přípravku

- Stručný popis používaných metodik.

3. PRACOVNÍCI

- Jako dodatek 5 se poskytne organizační schéma znázorňující uspořádání pozic/funkcí řízení jakosti, výroby a kontroly jakosti včetně vrcholného vedení a kvalifikované osoby (kvalifikovaných osob).
- Počet zaměstnanců zaměstnaných v řízení jakosti, výrobě, kontrole jakosti a skladování.

4. PROSTORY A ZAŘÍZENÍ**4.1. Prostory**

- Stručný popis závodu včetně velikosti místa výroby a soupisu budov. Pokud v místě výroby probíhá výroba pro různé země v různých budovách, uvedou se tyto budovy společně s identifikovanými cílovými trhy (není-li to již uvedeno v bodě 1.1).
- Jednoduchý plán nebo popis výrobních prostor s uvedením měřítka (nepožadují se architektonické nebo inženýrské výkresy).
- Jako dodatek 6 se poskytnou uspořádání a diagramy výrobních prostor znázorňující klasifikaci místností a tlakové rozdíly mezi sousedními prostory a označující výrobní činnosti (tj. tabletování, plnění, skladování, balení atd.) v jednotlivých místnostech.
- Jako součást dodatku 6 se poskytnou uspořádání skladů a skladovacích prostor s identifikací speciálních prostor pro skladování vysoce toxických, nebezpečných a senzibilizujících materiálů a zacházení s nimi, je-li to relevantní.
- Stručný popis speciálních skladovacích podmínek, je-li to relevantní, pokud již nejsou uvedeny na uspořádáních.

4.1.1. Stručný popis topných, vzduchotechnických a klimatizačních systémů (HVAC):

- Zásady pro vymezení přívodu vzduchu, teploty, vlhkosti, tlakových rozdílů a rychlosti výměny vzduchu, politika recirkulace vzduchu (%).

4.1.2. Stručný popis vodních systémů:

- Údaje o kvalitě vyráběné vody.
- Jako dodatek 7 se poskytnou schematické výkresy těchto systémů.

4.1.3. Stručný popis dalších relevantních médií, jako je např. pára, stlačený vzduch, dusík atd.**4.2. Zařízení****4.2.1. Jako dodatek 8 se poskytne seznam hlavního výrobního a kontrolního laboratorního zařízení včetně identifikace kritických součástí tohoto zařízení.****4.2.2. Čištění a sanitace:**

- Stručný popis metod čištění a sanitace povrchů přicházejících do kontaktu s přípravky (tj. manuální čištění, automatické čištění na místě – CIP atd.).

4.2.3. Systémy řízené počítačem kritické pro SVP:

- Popis systémů řízených počítačem kritických pro SVP (kromě programovatelných logických automatů – PLC specifických pro dané zařízení).

5. DOKUMENTACE

- Stručný popis systému dokumentace (tj. elektronický, papírový).
- V příslušném případě se poskytne seznam typů dokumentů/záznamů uchovávaných nebo archivovaných mimo místo výroby (včetně farmakovigilančních dat, je-li to relevantní), název a adresa místa jejich uložení a odhad času požadovaného k získání dokumentů z archivu nacházejícího se mimo místo výroby.

6. VÝROBA

6.1. Typ přípravků ^(?):

- Typ vyráběných přípravků včetně seznamu lékových forem.
- Používané toxické nebo nebezpečné látky (např. s vysokou farmakologickou účinností a/nebo se senzibilizujícími vlastnostmi).
- Typy přípravků vyráběné ve vyhrazeném zařízení nebo v kampaních, je-li to relevantní.
- Používaná procesní analytická technologie (PAT), je-li to relevantní: obecné informace o příslušné technologii a souvisejících systémech řízených počítačem.

6.2. Validace procesů:

- Stručný popis obecné politiky pro validaci procesů.
- Stručný popis politiky pro opětovné zpracování nebo přepracování.

6.3. Zacházení s materiály a jejich skladování

- Stručný popis opatření pro zacházení s materiály používanými při výrobě, včetně obalových materiálů, a s nerozplněnými a konečnými přípravky. Rovněž je třeba popsat vzorkování, karanténu, propouštění a uchovávání.
- Stručný popis opatření pro zacházení se zamítnutými materiály a přípravky.

7. KONTROLA JAKOSTI (QC)

- Stručný popis činností kontroly jakosti prováděných v místě výroby v rozsahu fyzikálních, chemických, mikrobiologických a biologických zkoušek.

8. PŘEPRAVA, REKLAMACE, ZÁVADY A STAHOVÁNÍ PŘÍPRAVKŮ

8.1. Přepavní opatření (v rozsahu odpovědnosti výrobce):

- Typy (držitelé velkoobchodních licencí, držitelé výrobních licencí atd.) a umístění (EU/EHP, USA atd.) společností, do nichž jsou přípravky z místa výroby odesílány.
- Popis systému používaného k ověření toho, že každý zákazník/odběratel je ze zákona oprávněn k odběru přípravků od výrobce.
- Stručný popis systému zajištění vhodných podmínek prostředí během přepravy, např. monitoring/řízení teploty.
- Opatření pro distribuci přípravků a metody zajištění dohledatelnosti přípravků.
- Opatření proti vstupu přípravků výrobců do ilegálního dodavatelského řetězce.

^(?) Lze uvést křížový odkaz na informace poskytnuté v dodatku 1 nebo 2.

8.2. **Reklamace, závady a stahování přípravků**

- Stručný popis systému vyřizování reklamací, závad a stahování přípravků.

9. VNITŘNÍ INSPEKCE

- Stručný popis systému vnitřních inspekcí se zaměřením na kritéria používaná pro výběr oblastí, které mají být během plánovaných inspekcí zkontrolovány, praktická opatření a následné činnosti.

Dodatky

- Dodatek 1: Kopie platného povolení k výrobě.
 - Dodatek 2: Seznam vyráběných lékových forem včetně názvů INN nebo běžného názvu (existuje-li) používaných farmakologicky účinných látek (API).
 - Dodatek 3: Kopie platného certifikátu SVP.
 - Dodatek 4: Seznam smluvních výrobců a laboratoří, včetně adres a kontaktních informací, a diagramy dodavatelských řetězců pro tyto externě zajišťované činnosti.
 - Dodatek 5: Organizační schémata.
 - Dodatek 6: Uspořádání výrobních prostor, včetně toku materiálu a pohybu pracovníků a obecných diagramů výrobních procesů všech typů přípravků (lékových forem), a uspořádání skladů a skladovacích prostor.
 - Dodatek 7: Schematické výkresy vodních systémů.
 - Dodatek 8: Seznam hlavního výrobního a laboratorního zařízení.
-

PŘÍLOHA VII

POUŽÍVÁNÍ IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ PŘI VÝROBĚ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

I. OBEČNÁ USTANOVENÍ

Požadavky stanovené v této příloze se vztahují na používání ionizujícího záření při výrobě veterinárních léčivých přípravků. Zvláštní požadavky stanovené v této příloze se vztahují pouze na proces ionizujícího záření, ostatní aspekty výrobního procesu musí splňovat požadavky stanovené v tomto nařízení pro příslušné případy.

Požadovaná dávka záření, která má být aplikována, včetně příslušných mezí, musí být uvedena v registraci.

II. PROSTORY

Prostory a provoz v nich musí být vyřešeny tak, aby obaly s materiálem ozářeným a neozářeným zůstávaly od sebe odděleny, aby tak nemohlo dojít k jejich křížové kontaminaci. Pokud se ozařuje materiál, který zůstává uvnitř kontejnerů, není třeba trvat na tom, aby materiály určené k použití při výrobě léčivých přípravků byly oddělovány od jiného typu materiálů, pokud neexistuje riziko, že by se mohly tímto jiným typem materiálů zkontaminovat. Musí být vyloučena jakákoli možnost, že by se přípravky zkontaminovaly radionuklidem pocházejícím ze zdroje.

III. ZAŘÍZENÍ

III.1 Dozimetry

III.1.1 Používané dozimetry musí být okalibrovány podle příslušných norem. Délka intervalu kalibrace musí být písemně zdokumentována s náležitým odůvodněním a musí být dodržována.

III.1.2 Při proměřování kalibrační křivky dozimetrů a pro zjišťování změn jejich absorpance po ozáření se principiálně musí používat tentýž přístroj. Pokud se používá jiný přístroj, musí být u obou přístrojů stanovena absolutní hodnota naměřených absorpací.

III.1.3 Podle typu používaných dozimetrů se musí brát v úvahu možné zdroje nepřesnosti, k nimž patří změny v obsahu vlhkosti, změny teploty, doba uplynulá mezi ozářeními a měřeními nebo dávkový příkon.

III.1.4 U přístrojů používaných k proměřování změny absorpance dozimetrů a u přístrojů používaných k měření jejich tloušťky se musí pravidelně přezkušovat kalibrace vlnové délky v intervalech stanovených podle stability, účelu a četnosti měření.

III.2 Ozařovací zařízení

III.2.1 Kvalifikace

III.2.1.1 Pomocí náležité dokumentace musí být prokázáno, že ozařovací zařízení jsou při provozu v souladu s procesními specifikacemi schopna trvale plnit svou funkci v předem stanovených mezích. V této souvislosti se předem stanovenými mezemi rozumí maximální a minimální dávka, jakou by měl podle předpokladu vždy dostat ozařovací kontejner. Nesmí docházet ke kolísání funkce ozařovacího zařízení přesahujícímu tyto meze pro dávku dodanou kontejneru, aniž by to obsluha postřehla.

III.2.1.2 Dojde-li ke změně v procesu nebo na ozařovacím zařízení, která by mohla ovlivnit rozdělení dávky uvnitř ozařovacího kontejneru (např. po výměně článků zdroje), musí se znovu posoudit, zda ozařovací zařízení nadále trvale plní svou funkci v předem stanovených mezích. Rozsah potřebného posouzení závisí na závažnosti změny na ozařovacím zařízení nebo ve způsobu exponování materiálů.

III.2.2 Ozařovací zařízení pracující s gama paprskem

III.2.2.1 Technické provedení

Při technickém provedení ozařovacího zařízení musí být přihlédnuto k tomu, že absorbovaná dávka, kterou dostane určitá část ozařovacího kontejneru nacházejícího se v určitém místě ozařovacího prostoru, závisí na těchto faktorech:

- účinnost a geometrie zdroje,
- vzdálenost mezi zdrojem a kontejnerem,
- doba ozáření daná buď nastavením časového spínače, nebo rychlostí posunu dopravníkového pásu,
- složení a hustota materiálu, včetně jiných přípravků, nacházejících se mezi zdrojem a daným místem v kontejneru,
- dráha, po které kontejnery procházejí kontinuálním ozařovacím zařízením, nebo prostorové uspořádání kontejnerů v šaržovém ozařovacím zařízení,
- počet ozařovacích cyklů.

III.2.2.2 Mapování rozdělení dávky

Výsledkem mapování rozdělení dávky musí být znalost absorbovaných minimálních a maximálních dávek uvnitř přípravku a na povrchu kontejneru pro danou sestavu parametrů ozařovacího zařízení, hustoty přípravku a prostorového uspořádání.

Pro účely mapování rozdělení dávky platí tato pravidla:

- a) Do ozařovacího zařízení se vloží ozařovací kontejnery naplněné napodobeninami přípravku nebo skutečným vzorovým přípravkem o stejnoměrné hustotě. Uvnitř nejméně tří naplněných ozařovacích kontejnerů se rozmístí dozimetry a tyto kontejnery se nechají projít ozařovacím zařízením, obklopeny podobnými kontejnery nebo napodobeninami přípravku. Není-li přípravek rozložen rovnoměrně, musí se dozimetry rozmístit do většího počtu kontejnerů.
- b) Rozmístění dozimetrů závisí na rozměrech ozařovacího kontejneru. Například u kontejnerů o rozměrech do $1 \times 1 \times 0,5$ m lze za vyhovující pokládat rozmístění v uzlových bodech prostorové sítě nacházejících se ve vzdálenostech 20 cm od sebe po celém kontejneru včetně vnějších povrchů. Pokud je z předchozích provozních zkušeností s ozařovací zařízením známo, ve kterých místech dochází k maximálnímu a k minimálnímu ozáření, je možné přemístit část dozimetrů z míst, kde lze očekávat průměrné ozáření, do míst předpokládaných krajních hodnot ozáření tak, aby zde tvořily síť se vzdáleností od sebe jen 10 cm.
- c) V ideálním případě by se měly používat referenční dozimetry, které jsou přesnější. Je přípustné použít rutinní dozimetry, doporučuje se však založit kromě nich i několik referenčních dozimetrů do míst, kde dochází k maximálnímu a k minimálnímu ozáření, a v místě rutinního monitoringu v každém z analogických ozařovacích kontejnerů. Naměřené hodnoty dávky budou zatíženy určitou nejistotou, kterou bude možné odhadnout z variability výsledků v opakovaných měřeních.
- d) Nejmenší pozorováním zjištěná dávka, při níž lze – podle výsledků získaných pomocí rutinních dozimetrů – pokládat za ověřené, že všechny ozářené kontejnery dostaly dávku, jež byla předem určena jako minimální, se pak stanoví s tím, že se vezme v úvahu zjištěná variabilita výsledků měření rutinními dozimetry.
- e) Během mapování rozdělení dávky musí být parametry ozařovacího zařízení udržovány na konstantní hladině a musí být monitorovány a zaznamenávány. Tyto záznamy spolu s výsledky dozimetrických měření a všemi dalšími vytvořenými záznamy se musí archivovat.

III.2.3 Ozařovací zařízení pracující s elektronovým paprskem

III.2.3.1 Technické provedení

Při technickém provedení ozařovacího zařízení musí být přihlédnuto k tomu, že absorbovaná dávka, kterou dostane určitá část ozařovaného přípravku nacházejícího se v určitém místě ozařovacího prostoru, závisí na těchto faktorech:

- charakteristiky paprsku, tj.: energie elektronů, průměrný paprskový proud, dráha, kterou paprsek při svém vychylování opisuje, a stejnoměrnost tohoto vychylování,
- rychlost dopravníkového pásu,

- složení a hustota přípravku,
- složení, hustota a tloušťka materiálu, jímž musí paprsek projít na cestě mezi výstupním okénkem zdroje a příslušným místem v přípravku,
- vzdálenost mezi výstupním okénkem zdroje a kontejnerem.

III.2.3.2 Mapování rozdělení dávky

Výsledkem mapování rozdělení dávky musí být znalost absorbovaných minimálních a maximálních dávek uvnitř přípravku a na povrchu kontejneru pro danou sestavu parametrů ozařovacího zařízení, hustoty přípravku a prostorového uspořádání.

Pro účely mapování rozdělení dávky se dozimetry rozmístí mezi plošné vrstvy homogenně absorbujícího materiálu, napodobujícího daný přípravek, nebo mezi vrstvy skutečného vzorového přípravku o stejnoměrné hustotě tak, aby bylo možné provést nejméně deset měření uvnitř maximálního rozmezí elektronů. Použijí se rovněž požadavky stanovené v oddíle III.2.2.2 písm. b) až d).

IV. DOKUMENTACE

- IV.1 Počty dodaných, ozářených a vrácených kontejnerů musí být sesouhlaseny mezi sebou a s průvodní dokumentací. Jakákoliv nesrovnalost se musí ohlásit a objasnit.
- IV.2 Provozovatel ozařovacího zařízení musí dodat písemný certifikát o rozmezí dávek, jaké dostal každý ozářený kontejner určité šarže nebo dodávky.
- IV.3 Procesní a kontrolní záznamy o každé ozářené šarži musí překontrolovat a podepsat určená zodpovědná osoba a tyto záznamy se musí archivovat.
- IV.4 Dokumentace vztahující se k validaci/kvalifikaci ozařovacího zařízení se musí uchovávat alespoň jeden rok po uplynutí data expirace nebo alespoň pět let po propuštění posledního přípravku zpracovaného na daném ozařovacím zařízení, přičemž platí ta z dob, která je delší.

V. ZPRACOVÁNÍ

V.1 Obecná ustanovení

- V.1.1 Ozařovací kontejnery se musí plnit v takovém prostorovém uspořádání, k jakému se dospělo během validace.
- V.1.2 Během procesu se musí dávka záření, již jsou ozařovací kontejnery vystaveny, monitorovat validovaným dozimetrickým měřením. Vztah mezi touto dávkou a dávkou pohlcenou přípravkem nacházejícím se uvnitř kontejneru musí být zjištěn během validace procesu a v rámci kvalifikace ozařovacího zařízení.
- V.1.3 Jako pomůcka k rozlišení ozářených kontejnerů od neozařených se musí používat radiační indikátory. Nelze je však používat jako jediný prostředek k tomuto rozlišení ani jako důkaz toho, že ozáření proběhlo patřičným způsobem.
- V.1.4 Současné ozařování různých kontejnerů v téže ozařovací komoře je přípustné jen v případě, existují-li důkazy o tom, že dávka záření, kterou dostanou jednotlivé kontejnery, zůstává ve specifikovaných mezích.

V.1.5 Pokud se ve vypracovaném plánu ozařovacího postupu už počítá s tím, že bude nutno použít více než jednu expozici nebo více než jeden průchod ozařovacím zařízením, musí to být specifikováno ve smlouvě, včetně příslušných podrobností ohledně předem stanoveného intervalu. Neplánovaná přerušení během ozařovací doby, jimiž se ozařovací proces protáhne nad rámec specifikací stanovených ve smlouvě, musí být oznámena objednateli, který na tuto skutečnost musí upozornit kvalifikovanou osobu.

V.1.6 Neozářené přípravky musí neustále zůstat odděleny od ozářených. K metodám zajištění tohoto cíle patří používání radiačních indikátorů a vhodné rozvržení prostor.

V.2 Ozařovací zařízení pracující s gama paprskem

V.2.1 Pro kontinuální způsoby zpracování ⁽¹⁾ platí toto:

- a) dozimetry musí být rozmístěny tak, aby v každé chvíli byly v oblasti záření exponovány alespoň dva z nich;
- b) musí existovat pozitivní indikace toho, že zdroj je správně nastaven, a mezi polohou zdroje a posunem dopravníku musí být vzájemné blokování. Rychlost dopravníkového pásu musí být průběžně monitorována a zaznamenávána.

V.2.2 Pro šaržové způsoby ⁽²⁾ platí toto:

- a) nejméně dva dozimetry musí být exponovány v místech odpovídajících místu minimální dávky;
- b) pohyb zdroje a doby expozice každé šarže musí být monitorovány a zaznamenávány.

V.2.3 Pro dodržení požadované dávky se musí nastavení časového spínače nebo rychlost dopravníkového pásu upravovat úměrně tomu, jak se zdroj vyzářil nebo jak byl doplněn. Doba platnosti nastavení nebo rychlosti posunu musí být zaznamenávána a dodržována.

V.3 Ozařovací zařízení pracující s elektronovým paprskem

V.3.1 Na každém kontejneru musí být umístěn dozimetr.

V.3.2 Musí vznikat průběžný záznam průměrného paprskového proudu, energie elektronů, šířky vychylování paprsku a rychlosti dopravníkového pásu. U těchto proměnných, až na rychlost dopravníkového pásu, se musí kontrolovat, zda se nacházejí v rámci předem stanovených rozmezí určených podle oddílu III.2.1.

VI. VALIDACE PROCESU

VI.1 Validaci procesu musí být prokázáno, že dodání požadované dávky, kterou má přípravek absorbovat, vede k předpokládaným výsledkům.

VI.2 Součástí validace musí být i zmapování toho, jak se rozdělí absorbovaná dávka uvnitř ozařovacího kontejneru, pokud se do něj přípravek ukládá v určité konfiguraci.

VI.3 Specifikace pro proces ozařování musí obsahovat alespoň tyto údaje:

- a) podrobný údaj o tom, jak je přípravek balen;
- b) popis prostorového uspořádání, v jakém je přípravek ukládán do ozařovacího kontejneru. Pokud se do ozařovacího kontejneru plní směs různých přípravků, musí se obzvláště dbát na to, aby nedošlo k poddávkování u přípravků o vyšší hustotě nebo také u jiných přípravků, jež by se ocitly v jejich stínu. Každé uspořádání kombinace více přípravků musí být specifikováno a validováno;

⁽¹⁾ Pro účely této přílohy se „kontinuálním způsobem zpracování“ rozumí typ ozařovacího procesu, při němž jsou přípravky dopravovány automatickým systémem do ozařovací komory, procházejí po určené dráze a patřičnou rychlostí kolem odkrytého zdroje záření a poté z komory vycházejí ven.

⁽²⁾ Pro účely této přílohy se „šaržovým způsobem“ rozumí typ ozařovacího procesu, při němž se přípravek ukládá v určitém uspořádání kolem zdroje záření a v době, kdy je zdroj záření odkryt, již přípravek nelze doplňovat ani odebírat.

- c) popis prostorového uspořádání, v jakém mají být ozařovací kontejnery naskládány kolem zdroje (při šaržovém způsobu), nebo dráha jejich průchodu komorou (při kontinuálním způsobu);
 - d) maximální a minimální mez pro absorbovanou dávku, kterou dostane přípravek, a související rutinní dozimetrie;
 - e) maximální a minimální mez pro absorbovanou dávku, jakou ozařovací kontejner dostane, a zjišťování této dávky rutinními dozimetrii;
 - f) další parametry procesu, včetně dávkového příkonu, nejdelší přípustné doby expozice, počtu expozic atd.
- Je-li ozařování zajišťováno externě třetí stranou, musí být položky v písmenech d) a e) součástí smlouvy.

VII. MIKROBIOLOGICKÝ MONITORING

Za mikrobiologický monitoring je odpovědný výrobce veterinárního léčivého přípravku. Podle toho, co je specifikováno v registraci, může být před ozářením vyžadován monitoring prostředí a monitoring biologické zátěže.

VIII. ZADÁNÍ SUBDODAVATELI

VIII.1 Je-li ošetření ozářením zadáno subdodavateli, musí být subdodavatel držitelem příslušného povolení k výrobě.

VIII.2 Výrobce veterinárního léčivého přípravku je odpovědný za jakost přípravku i za to, zda se dosáhlo účelu ozáření. Subdodavatel ozařovacího procesu musí zajistit, aby byl ozařovací kontejner (tj. nejzevnější kontejner, v němž jsou přípravky ozářeny) vystaven dávce záření, jakou výrobce požadoval.

—

PŘÍLOHA VIII

I. Vzor potvrzení částečné výroby

[HLAVIČKOVÝ PAPIR VÝROBCE, KTERÝ VÝROBNÍ ČINNOST PROVEDL]

1. Název přípravku a popis výrobní fáze (např. paracetamol tablety, primární balení do blistrů).
2. Číslo šarže.
3. Název a adresa místa provádějícího částečnou výrobu.
4. Odkaz na písemnou dohodu mezi oběma stranami s podrobným popisem povinností (v souladu s článkem 43).
5. Prohlášení o potvrzení:
Tímto potvrzuji, že výrobní fáze uvedené v písemné dohodě uvedené v oddíle 4 byly provedeny plně ve shodě s požadavky správné výrobní praxe platnými v EU a s podmínkami popsány v dohodě, které stanovil [objednatel / výrobce, který provádí certifikaci a propuštění šarže].
6. Jméno kvalifikované osoby potvrzující částečnou výrobu.
7. Podpis kvalifikované osoby potvrzující částečnou výrobu.
8. Datum podpisu.

II. Vzor certifikátu o propuštění šarže

[HLAVIČKOVÝ PAPIR VÝROBCE, KTERÝ PROVÁDÍ CERTIFIKACI A PROPUŠTĚNÍ ŠARŽE]

1. Název, síla/účinnost, léčivá forma a velikost balení (stejný text jako na obalu konečného přípravku).
2. Číslo šarže konečného přípravku.
3. Název cílové země / cílových zemí šarže, alespoň pokud se jedná o rámec EU.
4. Prohlášení o certifikaci:
Tímto osvědčuji, že veškeré výrobní fáze této šarže konečného přípravku byly provedeny plně ve shodě s požadavky správné výrobní praxe platnými v EU a s požadavky registrace [přidává se pouze při vývozu šarže: v cílové zemi / cílových zemích].
5. Jméno kvalifikované osoby provádějící certifikaci šarže.
6. Podpis kvalifikované osoby provádějící certifikaci šarže.
7. Datum podpisu.

PŘÍLOHA IX

ZKOUŠKY PROPOUŠTĚNÍ V REÁLNÉM ČASE A PARAMETRICKÉ PROPOUŠTĚNÍ

I. ZKOUŠKY PROPOUŠTĚNÍ V REÁLNÉM ČASE

I.1 V rámci přístupu založeného na propouštění v reálném čase mohou být zkoušky konečného přípravku v kontextu propouštění šarží nahrazeny kombinací monitoringu a kontrol v průběhu výrobního procesu. Tento přístup lze uplatnit pouze v případě, že je povolen v registraci.

I.2 Při navrhování strategie zkoušek propouštění v reálném čase se musí zohlednit nejméně tato kritéria:

- navrhované měření a kontrola relevantních vlastností materiálu v průběhu výrobního procesu a parametrů procesu v reálném čase musí přesně predikovat odpovídající vlastnosti konečného přípravku,
- vhodnost kombinace relevantních posuzovaných vlastností materiálu a kontrol procesu pro nahrazení zkoušek konečného přípravku musí být vědecky prokázána,
- kombinovaná procesní měření (parametry procesu a vlastnosti materiálu) a jakákoli další data ze zkoušek získané během výrobního procesu musí poskytnout spolehlivý základ pro rozhodnutí o propuštění šarže.

I.3 Strategie zkoušek propouštění v reálném čase musí být integrována a kontrolována jako součást farmaceutického systému jakosti, zejména pokud jde o:

- a) pracovníky: provádění zkoušek propouštění v reálném čase vyžaduje vstupy od mezifunkčního/víceoborového týmu s relevantními zkušenostmi v oblastech, jako je inženýrství, analytika, chemometrické modelování nebo statistika;
- b) kontrolní strategii: při provádění zkoušek propouštění v reálném čase je nanejvýš důležité zajistit spolehlivost kontrol používaných během výrobního procesu a jejich vhodnost k zajištění jakosti přípravku a konzistentní výroby. Kontrolní strategie musí být během celého životního cyklu přizpůsobována na základě získaných poznatků a v souladu se zásadami řízení rizik pro jakost;
- c) řízení změn: při provádění zkoušek propouštění v reálném čase jsou obzvláště relevantní požadavky stanovené v čl. 26 odst. 3;
- d) politiku validace a kvalifikace: při provádění zkoušek propouštění v reálném čase je obzvláště relevantní kvalifikace a validace in-line⁽¹⁾ a on-line⁽²⁾ analytických metod, zejména pokud se používají pokročilé analytické metody. Zvláštní pozornost je třeba věnovat místu, kde je ve výrobním zařízení umístěna odběrná sonda;
- e) každá odchylka nebo selhání procesu musí být důkladně prošetřeny a na veškeré nepříznivé trendy naznačující změnu stavu kontroly procesu, zařízení nebo prostor musí být náležitě reagováno;
- f) důležité je neustálé získávání poznatků prostřednictvím sběru a analýzy dat během celého životního cyklu přípravku. Výrobci musí data (včetně datových trendů) vědecky vyhodnocovat s cílem posoudit příležitosti ke zlepšení jakosti a/nebo konzistentnosti. Na provádění změn se vztahuje čl. 26 odst. 3.

⁽¹⁾ Zkušební zařízení je integrováno do výrobní linky, kde je analýza prováděna za provozních podmínek. Po měření se vzorek neustále pohybuje dopředu podél toku. Jedná se o původní metodu analýzy v reálném čase.

⁽²⁾ Vzorek se statisticky reprezentativním způsobem extrahuje z výrobní linky a vloží se do měřicí zóny. Podmínky měření jsou podobné podmínkám výrobní linky. Po měření může být vzorek odčerpán jako odpad, nebo může být vložen zpět do výrobní linky.

- I.4 Pokud byly v registraci schváleny zkoušky propouštění v reálném čase, musí se tento přístup rutinně používat pro propouštění šarží a nesmí být nahrazen zkouškami konečného přípravku (s výjimkou případu změny registrace). Pokud výsledky zkoušek propouštění v reálném čase selhávají nebo směřují k selhání, musí to být důkladně prošetřeno. Výsledky šetření musí být při rozhodnutí o propuštění šarže řádně zohledněny (propuštění se může uskutečnit pouze tehdy, pokud je zaručeno, že přípravek je v souladu s registrací a správnou výrobní praxí). Na trendy musí být náležitě reagováno.
- I.5 Znak (např. jednotnost obsahu), které jsou nepřímě kontrolovány schválenými zkouškami propouštění v reálném čase, se musí uvést v certifikátu analýzy pro šarže. Musí se uvést schválená metoda pro zkoušky konečného přípravku a výsledky se musí uvést jako „Při zkouškách v souladu“ s poznámkou pod čarou: „Zkontrolováno schválenými zkouškami propouštění v reálném čase“.
- II. PARAMETRICKÉ PROPOUŠTĚNÍ
- II.1 Parametrickým propouštěním terminálně sterilizovaných přípravků je propouštění šarže na základě přezkumu kritických parametrů kontroly procesu namísto provádění zkoušek sterility konečného přípravku. Použijí se požadavky stanovené v příloze I týkající se terminální sterilizace.
- II.2 Při zkoušce sterility konečného přípravku lze odhalit kontaminaci jen v omezeném rozsahu, protože se při ní využívá pouze malý počet vzorků ve vztahu k celkové velikosti šarže a protože kultivační média mohou stimulovat růst pouze některých, nikoli všech mikroorganismů. Zkouškami sterility konečného přípravku lze proto odhalit pouze závažné selhání systému zabezpečení sterility (tj. selhání, které vede ke kontaminaci velkého počtu jednotek přípravku nebo ke kontaminaci specifickými mikroorganismy, jejichž růst je podporován předepsanými médii). Naproti tomu data získaná z průběžných výrobních kontrol (např. biologická zátěž přípravku před sterilizací nebo monitoring prostředí) a monitoringem relevantních parametrů sterilizace mohou poskytnout přesnější a relevantnější informace na podporu zabezpečení sterility přípravku.
- II.3 Parametrické propouštění lze použít pouze u přípravků sterilizovaných v jejich konečných obalech za použití vlhkého tepla, suchého tepla nebo ionizujícího záření (dozimetrické propouštění) v souladu s požadavky Evropského lékopisu. Kromě toho se vyžaduje, aby měl výrobce uspokojivou historii dodržování správné výrobní praxe a spolehlivý program zabezpečení sterility za účelem prokázání konzistentní kontroly procesu a jeho pochopení.
- II.4 Program zabezpečení sterility musí být zdokumentován a musí zahrnovat alespoň identifikaci a monitoring kritických parametrů procesu, vývoj cyklu sterilizátoru a jeho validaci, validaci neporušenosti nádoby/obalu, kontrolu biologické zátěže, program monitoringu prostředí a relevantní aspekty týkající se pracovníků, prostor, zařízení a médií.
- II.5 Zásadním aspektem parametrického propouštění je řízení rizik, které se zaměřuje se na redukcí faktorů, jež zvyšují riziko selhání, za účelem dosažení a udržení sterility v každé jednotce každé šarže. Pokud se pro parametrické propouštění zvažuje nový přípravek nebo proces, musí se během vývoje procesu provést posouzení rizik, případně včetně vyhodnocení dat z výroby stávajících přípravků. Pokud se zvažuje stávající přípravek nebo proces, musí posouzení rizik zahrnovat vyhodnocení historických dat.
- II.6 Pracovníci zapojení do procesu parametrického propouštění musí mít zkušenosti v těchto oblastech: mikrobiologie, zabezpečení sterility, inženýrství, výroba a sterilizace. Kvalifikace, zkušenosti a výškolení pracovníků zapojených do procesu parametrického propouštění musí být zdokumentovány.
- II.7 Každou navrhovanou změnu, která by mohla mít dopad na zabezpečení sterility, musí v souladu s čl. 26 odst. 3 posoudit příslušní pracovníci, kteří jsou kvalifikováni a mají zkušenosti v oblasti zabezpečení sterility.

- II.8 Na podporu parametrického propouštění se pro přípravku a primární obalový materiál musí vypracovat program monitoringu biologické zátěže před sterilizací. Monitoring musí proběhnout u každé šarže a místa vzorkování naplněných jednotek před sterilizací musí vycházet ze scénáře nejhoršího případu a musí být pro danou šarži reprezentativní. Veškeré nalezené organismy musí být identifikovány, aby se potvrdilo, že u nich nedochází ke tvorbě spor, které by mohly být odolnější vůči sterilizačnímu procesu.
 - II.9 V programu parametrického propouštění je zásadním požadavkem vhodné měření kritických parametrů procesu během sterilizace. Musí být specifikovány normy použité pro procesní měřicí přístroje a kalibrace musí odpovídat vnitrostátním nebo mezinárodním normám.
 - II.10 Kritické parametry procesu musí být stanoveny, vymezeny a pravidelně přehodnocovány. Provozní rozmezí musí být vypracována na základě sterilizačního procesu, procesní kapacity, mezních hodnot tolerance při kalibraci a kritičnosti parametrů.
 - II.11 Rutinní monitoring sterilizátoru musí prokázat, že v každém cyklu je docíleno validovaných podmínek nezbytných k dosažení specifikovaného procesu. Kritické procesy musí být obzvláště monitorovány během sterilizační fáze.
 - II.12 O sterilizaci musí být uchováván záznam, který obsahuje všechny kritické parametry procesu. U záznamů o sterilizaci se splnění specifikací musí kontrolovat nejméně dvěma nezávislými systémy. Tyto systémy mohou tvořit dva lidé nebo validovaný počítačový systém a jeden člověk.
 - II.13 Jakmile je parametrické propouštění schváleno jako součást registrace, musí rozhodnutí o propuštění, či zamítnutí šarže vycházet ze schválených specifikací a přezkumu kritických dat o kontrole procesu. Rutinní kontroly sterilizátoru, změny, odchylky, neplánované a rutinní plánované činnosti údržby musí být před propuštěním přípravků na trh zaznamenány, posouzeny a schváleny. Nesplnění specifikace parametrického propouštění nemůže být zvráceno vyhovující zkouškou sterility.
-