



2025/2091

27.10.2025

KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) 2025/2091,

17. oktoober 2025,

**millega kehtestatakse veterinaarravimite hea tootmistava vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu
määrusele (EL) 2019/6**

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 11. detsembri 2018. aasta määrust (EL) 2019/6, mis käsitleb veterinaarravimeid ning millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/82/EÜ⁽¹⁾, eriti selle artikli 93 lõiget 2,

ning arvestades järgmist:

- (1) Määruse (EL) 2019/6 kohaselt peavad tootmisloa hoidjad (edaspidi „tootjad“) järgima head tootmistava. Hea tootmistava järgimist nõutakse nii liidus veterinaarravimite – sealhulgas ekspordiks ette nähtud veterinaarravimite – tootmisel kui ka liitu veterinaarravimite importimisel.
- (2) Komisjon peab võtma vastu liidus kohaldatava veterinaarravimite hea tootmistava. Liidus kohaldatav veterinaarravimite hea tootmistava peaks olema jätkuvalt kooskõlas asjakohaste rahvusvaheliste standarditega.
- (3) Teatavat liiki veterinaarravimite tootmisele tuleb pöörata eraldi tähelepanu. Steriilsete veterinaarravimite tootmisel ja aseptilisel tootmisel tuleks rakendada lisanõudeid. Valmistootede steriilsuse testimine võimaldab tuvastada saastumist vaid piiratud ulatuses. Seevastu protsessisiseste kontrollide ja asjakohaste steriliseerimisparameetrite seire käigus kogutud andmed võivad pakkuda täpsemat ja asjakohasemat toetavat teavet toote steriilsuse tagamiseks. Seepärast ei tohiks steriilsuse tõendamisel olla võimalik tugineda üksnes lõpptestidele.
- (4) Ühtlasi tuleks rakendada lisanõudeid bioloogiliste ja immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel, sealhulgas meetmeid töötajate ja keskkonna kaitseks, samuti konkreetseid kvaliteedi- ja jälgitavusnõudeid seoses bioloogilise päritoluga materjalide kasutamisega. Pideva protsessi puhul, mis algab bioloogilisest materjalist toimeaine saamise või eraldamisega ja lõpeb valmistoota (nt rakke või faage sisaldava veterinaarravimi või viirusepõhise vaktsiini) tootmisega, tuleks toimeainete hea tootmistava nõuete asemel kohaldada kogu tootmisprotsessi suhtes käesolevas määruses sätestatud nõudeid. Käesolevat määrust ei tohiks siiski kohaldada selliste inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, mille tootmiseks kasutatakse konkreetse epidemioloogilise üksuse loomalt või loomadelt saadud patogeene ja antigeene ning mida kasutatakse sama epidemioloogilise üksuse looma või loomade raviks või tõendatult asjaomase üksusega epidemioloogiliselt seotud üksuse looma või loomade raviks.
- (5) Eraldi tähelepanu tuleb pöörata taimsete veterinaarravimite, ravimsöödas kasutamiseks ette nähtud veterinaarravimite, välispidiselt kasutatavate ektoparasiidivastaste veterinaarravimite, vedelike, kreemide ja salvide, meditsiiniliste gaaside ning annustatava inhalatsiooni-aerosoolina manustatavate veterinaarravimite tootmisele. Seepärast on vaja sätestada nende toodete jaoks teatavad hea tootmistava nõuete kohandused ja asjakohasel juhul lisanõuded.

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

- (6) Head tootmistava tuleb järgida selliste homöopaatiliste veterinaarravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse registreerimise korda vastavalt määruse (EL) 2019/6 artikli 86 lõikele 1. Käesolevas määruses sätestatud nõuete kohaldamisel tuleks arvesse võtta asjaolu, et sellistel ravimitel ei ole müügiluba. Sellest tulenevalt tuleks nende ravimite puhul käsitada viiteid müügiloa tingimustele viidetena registreerimistingimustele.
- (7) Vastavalt määrusele (EL) 2019/6 antakse hea tootmistava sertifikaat välja juhul, kui on tõendatud, et käesolevas määruses sätestatud nõuded on täidetud. Selleks, et mitte piirata mis tahes uute kontseptsioonide või tehnoloogialahenduste väljatöötamist, peaks tootjatel olema lubatud rakendada käesolevas määruses sätestatute asemel alternatiivseid lähenemisviise, ent üksnes juhul, kui nad suudavad tõendada, et asjaomase alternatiivse lähenemisviisiga saavutatakse samad eesmärgid ja tagatakse veterinaarravimi kvaliteet, ohutus ja tõhusus ning selle vastavus müügiloa tingimustele.
- (8) Head tootmistava tuleks kohaldada veterinaarravimi kogu olelusringi jooksul, sealhulgas tehnoloogiasiirde käigus ja kuni tootmise lõpetamiseni.
- (9) Selleks, et tootja saaks järgida head tootmistava, peavad tootja ja müügiloa hoidja tegema koostööd. Kui tootja ja müügiloa hoidja on eri juriidilised isikud, tuleks tootja ja müügiloa hoidja kohustused teineteise ees määrata kindlaks nende vahelises tehnilises lepingus.
- (10) Tootjad peaksid tagama, et tooted sobivad ettenähtud viisil kasutamiseks, vastavad müügiloa nõuetele ega põhjusta ebapiisava kvaliteedi tõttu riske ravitavatele loomadele ega kasutajale. Selle eesmärgi saavutamiseks peaksid tootjad rakendama terviklikku ravimikvaliteedi süsteemi.
- (11) Tootjad peaksid tootekvaliteedi analüüsi kaudu tõendama kasutatavate protsesside ühetaolisust ja kehtivate spetsifikatsioonide asjakohasust, tuvastama suundumusi ning tegema kindlaks võimalused toodete ja protsesside täiustamiseks. Selline kontrollimine peaks asjakohasel juhul viima parandus- või ennetusmeetmete rakendamiseni. Samuti tuleks korrapäraselt läbi viia sisekontrollid, et veenduda ravimikvaliteedi süsteemi tulemuslikkuses.
- (12) Veterinaarravimite kvaliteedi tagamiseks peaks tootjatel olema piisav arv pädevaid töötajaid, kellel on selged kohustused. Töötajatele tuleks pakkuda neile määratud ülesannetega seotud esmast ja täiendkoolitust.
- (13) Veterinaarravimite kvaliteedi tagamiseks peaksid tootjatel olema sobivad ruumid ja seadmed veterinaarravimite tootmiseks ja kontrollimiseks ning sobivad ruumid materjalide ja toodete ladustamiseks. Selliseid ruume ja seadmeid tuleks nõuetekohaselt hooldada. Hea tootmistava põhinõudena tuleks ette näha ruumide ja seadmete, sealhulgas veterinaarravimite tootmisel kasutatavate süsteemide ja kommunaaltaristu kvalifitseerimine ja valideerimine.
- (14) Veterinaarravimite kvaliteedi tagamiseks peaksid tootjad kindlustama, et tootmisprotsessi käigus järgitakse alati asjakohaseid hügieenistandardeid.
- (15) Ravimikvaliteedi süsteemi põhiosana tuleks luua terviklik dokumenteerimissüsteem. Dokumenteerimissüsteem peaks võimaldama tagada, et kehtestatakse asjakohased juhised ja spetsifikatsioonid, sealhulgas asjakohane kontrolli- ja seirekord, et tagada veterinaarravimite kvaliteet ja vastavus müügiloa tingimustele. Peale selle tuleks dokumenteerimissüsteemiga tagada, et kõik toimingud, mis võivad otseselt või kaudselt mõjutada veterinaarravimite kvaliteeti, registreeritakse nõuetekohaselt ning et andmete terviklus säilib kogu asjaomase säilitamisperioodi jooksul.
- (16) Tootjad peaksid protsessi valideerimise kaudu tagama tootmisprotsessi kriitiliste aspektide nõuetekohase kontrollimise ja tootmise ühetaolisuse kooskõlas müügiloas esitatud kvaliteedinõuetega.

- (17) Tuleks sätestada materjalide ja toodete käitlemise, tarnijate kvalifitseerimise, ristsaastumise ärahoidmise ja pakendamistoimingutega seotud nõuded.
- (18) Tuleks rakendada kvaliteedikontrolli korda, millega tagatakse, et materjale ei lubata kasutada ja tooteid ei lubata tarnida enne, kui nende kvaliteeti on kontrollitud. Kvaliteedikontroll peaks hõlmama proovide võtmist, spetsifikatsioone ja testimist, samuti korralduslikke meetmeid, dokumenteerimist ja vabastamise korda.
- (19) Nõuetekohane proovide võtmine on veterinaarravimite kvaliteedi tagamiseks väga oluline. Valmistootte partiist ning veterinaarravimi tootmisel kasutatud materjalipartiidest tuleks alles jätta võrdlusproovid ja säilitusproovid, mida saab kasutada hindamiseks kvaliteediga seotud uurimise korral.
- (20) Veterinaarravimite kvaliteedi ja müügiloo tingimustele vastavuse tagamiseks peaksid tootjad tegema partii vabastamise eelseid katseid ja protsessisiseseid kontrole. Samuti tuleks rakendada säilivuse seire püsiprogrammi.
- (21) Teatavatel tingimustel tuleks pidada vastuvõetavaks reaajas testimist ja parameetripõhist vabastamist.
- (22) Tuleks sätestada pädeva isiku tehtava sertifitseerimise ja partii vabastamise protsessi üksikasjad. Väljaspool liitu toodetud veterinaarravimite puhul tuleks sertifitseerimisprotsessi käsitada tootmisprotsessi viimase etapina, mis eelneb tegelikule turulelaskmisele.
- (23) Selle tagamiseks, et arvutisüsteemide kasutamine ei suurenda veterinaarravimite kvaliteediga seotud riske, tuleks sätestada teatavad nõuded selliste süsteemide kasutamiseks.
- (24) Tuleks sätestada teatavad nõuded selle tagamiseks, et veterinaarravimite tootmise ja kontrolliga seonduva tegevuse tellimine allhanke korras ei suurenda toote kvaliteediga seotud riske. Eelkõige tuleks allhange vormistada kirjalikult ja iga osalise kohustused peaksid olema selgelt piiritletud.
- (25) Tootjad peaksid kvaliteediprobleemide kiire tuvastamise ja lahendamise tagamiseks looma süsteemi võimalike kvaliteedivigade ja kvaliteediga seotud kaebuste registreerimiseks ja uurimiseks. Peale selle tuleks kehtestada tagasinõudmise kord.
- (26) Tuleks sätestada erinõuded ioniseeriva kiirguse kasutamiseks veterinaarravimite tootmisel.
- (27) Ehkki käesolevas määruses sätestatud hea tootmistava nõuded on jätkuvalt kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ^(?) alusel kohaldatavate nõuetega, tuleks pädevatele asutustele ja asjaomastele sidusrühmadele anda aega käesoleva määruse sätetega tutvumiseks. Seepärast tuleks selle kohaldamist edasi lükata.
- (28) Käesoleva määrusega ette nähtud meetmed on kooskõlas veterinaarravimite alalise komitee arvamusega,

(?) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

I PEATÜKK

ÜLDSÄTTED

Artikkel 1

Reguleerimise ja kohaldamisala

1. Käesolevas määruses on sätestatud veterinaarravimite hea tootmistava nõuded.
2. Steriilsete veterinaarravimite tootmisel ja aseptilisel tootmisel järgitakse I lisas esitatud lisanõudeid.
3. Bioloogiliste ja immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel järgitakse II lisas esitatud lisanõudeid. Käesolevat määrust ei kohaldata siiski selliste inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite puhul, mille tootmiseks kasutatakse konkreetse epidemioloogilise üksuse loomalt või loomadelt saadud patogeene ja antigeene ning mida kasutatakse sama epidemioloogilise üksuse looma või loomade raviks või tõendatult asjaomase üksusega epidemioloogiliselt seotud üksuse looma või loomade raviks.
4. III lisas on esitatud lisanõuded ja käesolevas määruses sätestatud nõuete konkreetsed kohandused järgmiste veterinaarravimite kohta:
 - a) taimsed veterinaarravimid;
 - b) ravimsöödas kasutamiseks ette nähtud veterinaarravimid;
 - c) välispidiselt kasutatavad ektoparasiidivastased veterinaarravimid;
 - d) vedelikud, kreemid ja salvid;
 - e) meditsiinilised gaasid;
 - f) annustatava inhalatsiooniaerosoolina manustatavad tooted.
5. Ehkki veterinaarravimite heale tootmistavale vastavust saab tõendada käesolevas määruses sätestatud nõuete täitmisega, võib käesolevas määruses sätestatud nõuete asemel rakendada alternatiivseid lähenemisviise, kui suudetakse nõuetekohaselt tõendada, et asjaomase alternatiivse lähenemisviisiga saavutatakse samad eesmärgid ja tagatakse veterinaarravimi kvaliteet, ohutus ja tõhusus ning selle vastavus müügiloa tingimustele.

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid:

- 1) „ravimikvaliteedi süsteem“ – kõik tootmisprotsessi osana rakendatavad meetmed, millega tagatakse, et ravim on ettenähtud kasutusotstarbe jaoks nõutava kvaliteediga;
- 2) „kvaliteediriskide juhtimine“ – süstemaatiline protsess, mida viiakse veterinaarravimi kogu olelusringi jooksul nii ennetavalt kui ka tagantjärele läbi veterinaarravimi kvaliteediriskide hindamiseks, kontrollimiseks ja läbivaatamiseks ning nendest teavitamiseks;
- 3) „tootmiskoht“ – koht, kus viiakse läbi mis tahes tegevust, mille jaoks on määruse (EL) 2019/6 artikli 88 lõike 1 kohaselt vaja tootmisluba;

- 4) „partii“ – kindlaksmääratud materjali- või tootekogus, mille puhul kasutatakse sama protsessi või samu protsesse, nii et võib eeldada selle homogeensust. Valmistootte kontrollimisel käsitatakse veterinaarravimi partiina kõiki konkreetse ravimivormi tooteühikuid, mis on toodetud samast algsest materjalikogusest ning läbinud sama tootmistoiimingute jada ja/või sama steriliseerimistoiingu, või pideva tootmisprotsessi puhul kõiki teatava ajavahemiku jooksul valmistatud tooteühikuid. Pideva tootmise puhul loetakse partiiks toodangu kindlaksmääratud osa, mida iseloomustab eeldatav homogeensus;
- 5) „pakendamata toode“ – toode, mis on läbinud kõik töötlemisetapid peale lõpliku pakendamise;
- 6) „vahetood“ – osaliselt töödeldud materjal, mis peab enne pakendamata tooteks saamist läbima täiendavad tootmisetapid;
- 7) „valmistood“ – veterinaarravim, mis on läbinud kõik tootmisetapid, sealhulgas lõpp-pakendisse pakendamise;
- 8) „pakendamine“ – kõik toimingud, mis on vajalikud selleks, et pakendamata tootest saaks valmistood, ning mis muu hulgas hõlmavad täitmist (välja arvatud steriilne täitmine) ja märgistamist;
- 9) „pakendimaterjal“ – veterinaarravimi pakendamiseks kasutatav mis tahes materjal, välja arvatud veoks kasutatav välispakend. Pakendimaterjali puhul võidakse silmas pidada esmapakendit või välispakendit;
- 10) „protsessisisesed kontrollid“ – tootmise ajal tehtavad kontrollid, mille eesmärk on protsessi jälgida ja vajaduse korral seda kohandada, et tagada toote vastavus nõutavale spetsifikatsioonile. Protsessisisesed kontrollid hõlmavad ka keskkonnaseiret ja seadmete kontrolli;
- 11) „kvalifitseerimine“ – protsess, mille tulemusena tõendatakse, et üksused, ruumid, seadmed, kommunaaltaristu, süsteemid või materjalid sobivad kavandatud ülesande täitmiseks ja soovitud tulemuste saavutamiseks;
- 12) „valideerimine“ – protsess, mille tulemusena tõendatakse, et meetod või protsess on kavandatud eesmärgil kasutamiseks sobiv;
- 13) „võrdlusproov“ – veterinaarravimi või valmistootte tootmisel kasutatud materjalipartii proov, mida säilitatakse eesmärgiga analüüsida seda juhul, kui see osutub asjaomase partii säilimisaja jooksul vajalikuks;
- 14) „säilitusproov“ – täielikult pakendatud valmistootte partiist võetud proov, mida säilitatakse samasuse kontrollimise eesmärgil;
- 15) „ümbertöötamine“ – teatavast tootmisetapist pärit vastuvõetamatu kvaliteediga tootepartii või selle osa töötlemine eesmärgiga muuta selle kvaliteet ühe või mitme lisatoiminguga vastuvõetavaks;
- 16) „ala“ – ruum. Hoone konkreetset ruumide kogumit, mis on seotud ühe või mitme toote tootmisega ja millel on sama õhukäitlusseade, käsitatakse ühe alana;
- 17) „puhas ala“ – ala, mille projekteerimisel, hooldamisel ja kontrollimisel on seatud eesmärgiks hoida ära osakeste ja mikroobidega saastumist;
- 18) „isoleeritud ala“ – ala, mille projekteerimisel (sealhulgas õhukäitluse ja filtreerimise puhul), hooldamisel ja kontrollimisel on seatud eesmärgiks hoida ära väliskeskkonna saastumist bioloogiliste ja muude mõjuritega;
- 19) „eraldatud ala“ – tootiskohas asuv ala, kus on eraldi ladustamiskoht ja eraldi tootmisruumid eraldi kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmetega ning seadmetega, mis on ette nähtud ainult teatud kindla riskiprofiiliga ühte liiki toodete tootmiseks, ning kus kehtivad töötajate ja seadmete liikumise piirangud;

- 20) „õhulüüs“ – suletud ruum, millel on vaheldumisi lukustuvad uksed ja mis on ehitatud eesmärgiga säilitada õhurõhkude vahet sellega külgnevates ruumides, kus on üldjuhul eri õhupuhtuse nõuded. Õhulüüsi ülesanne on ära hoida saastumist väiksema puhtusega alalt pärit osakeste ja mikroorganismidega. Läbipääsukamber on sama tähendusega kui õhulüüs, kuid on tavaliselt väiksem;
- 21) „suletud süsteem“ – süsteem, mille kavandamisel ja käitamisel on seatud eesmärgiks hoida ära toote või materjali kokkupuudet ruumikeskkonnaga. Suletud süsteemi võib viia materjale, kuid seda tuleb teha nii, et toode ei puutu kokku ruumikeskkonnaga (nt steriilsete liitmike või ühendussüsteemide abil). Suletud süsteemi võib olla vaja avada (nt filtri paigaldamiseks või ühenduse loomiseks), kuid enne protsessi kasutamist taastatakse desinfitseerimise või steriliseerimise teel selle suletus;
- 22) „ristsaastumine“ – materjali või toote saastumine teise materjali või tootega;
- 23) „isolaator“ – kamber, mille sisemust saab reprodutseeritaval viisil biosaastest puhastada ning mille sisemine töötsoon vastab A-klassi tingimustele ja on väliskeskkonnast (nt ümbritseva puhasruumi õhust ja töötajatest) pidevalt täielikult eraldatud. Isolaatoreid on kahte liiki:
- a) suletud isolaatorisüsteemid, mille puhul isolaatori sisemuse saastumine väljastpoolt hoitakse ära nii, et materjalid liiguvad abiseadmetesse aseptilise ühenduse kaudu, mitte ümbritsevale keskkonnale avatud avade kaudu. Suletud süsteemid jäävad kogu käitamise ajal hermeetiliselt suletuks;
 - b) avatud isolaatorisüsteemid, mis on kavandatud nii, et materjalid saavad käitamise ajal ühe või mitme ava kaudu pidevalt või poolpidevalt sisse ja välja liikuda. Avad on ehitatud nii, et väliste saasteainete liikumine isolaatorisse on välistatud (nt kasutatakse püsivat ülerõhku);
- 24) „järjestiktootmine“ – sama toote eri partiide järjestikune tootmine teatava aja jooksul ning seejärel eelnevalt kindlaks määratud kontrollimeetmete range järgimine enne üleminekut teise toote valmistamisele. Järjestiktootmisel on võimalik kasutada eri toodete jaoks samu seadmeid, kui kohaldatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid;
- 25) „aseptiline töötlemine/tootmine“ – töötlemine või tootmine tingimustes, mille puhul saastumist ei toimu;
- 26) „karantiin“ – materjalide, vahetoodete, pakendamata toodete või valmistoodete füüsiline või muul tõhusal viisil isoleerimine seniks, kuni tehakse otsus nende kasutamiseks vabastamise või selle keelamise kohta;
- 27) „vastavuskontroll“ – toodetud või kasutatud toote või materjali teoreetiliste ja tegelike koguste võrdlus, mille puhul on võetud nõuetekohaselt arvesse tavapärast varieeruvust;
- 28) „äärmusepõhine meetod“ – lähenemisviis, mille puhul testimine või valideerimine hõlmab üksnes teatavate eelnevalt kindlaks määratud tegurite äärmuslike väärtusi. Selle meetodi puhul eeldatakse, et äärmuslike väärtuste juures testimise või valideerimise tulemused kehtivad ka kõikide vahepealsete väärtuste puhul;
- 29) „maatriksipõhine meetod“ – lähenemisviis, mille puhul valitakse kõikide tegurikombinatsioonide puhul võimalikust proovide koguarvust teataval ajahetkel testimiseks üks alamhulk ja järgneval ajahetkel teine alamhulk. Eeldatakse, et iga proovide alamhulgaga saadud tulemused on asjaomase ajahetke puhul kõikide võimalike proovide suhtes representatiivsed;
- 30) „allkiri“ – asjaomase toiminguga või ülevaatusena teinud isiku märg. See märg võib olla kas nimetähed, käsitsi kirjutatud täisallkiri, isiklik pitser või Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EL) nr 910/2014⁽³⁾ artikli 3 punktis 11 määratletud täiustatud e-allkiri.

⁽³⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. juuli 2014. aasta määrus (EL) nr 910/2014 e-identimise ja e-tehingute jaoks vajalike usaldusteenuste kohta siseturul ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 1999/93/EÜ (ELT L 257, 28.8.2014, lk 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*Artikkel 3***Müügiloa hoidja roll seoses hea tootmistavaga**

1. Müügiloa hoidja tagab, et tootjale esitatud spetsifikatsioonid ja juhised on kooskõlas müügiloa tingimustega. Tootjat teavitatakse viivitamata spetsifikatsioonide või juhiste muudatustest, mis on vajalikud müügiloa muudetud tingimustega vastavuse saavutamiseks.
2. Müügiloa hoidja edastab tootjale kiiresti kogu tootmisprotsessi seisukohast olulise teabe, samuti veterinaarravimi kvaliteeti, ohutust või tõhusust mõjutada võiva asjakohase teabe. Tootja omakorda teavitab müügiloa hoidjat veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususe seisukohast olulisest tootmistegevuse käigus kogutud teabest.
3. Kui müügiloa hoidja on tootjast erinev üksus, hindab ta artiklis 6 osutatud tootekvaliteedi analüüsi tulemusi ja kaalub vajadust rakendada mõnda asjakohast meetet.
4. Müügiloa hoidja ja tootja kohustused teineteise ees määratakse kindlaks kirjalikult.

II PEATÜKK**RAVIMIKVALITEEDI SÜSTEEM***Artikkel 4***Ravimikvaliteedi süsteemi rakendamine**

1. Tootjad peavad kasutama terviklikku ravimikvaliteedi süsteemi, mille eesmärk on tagada veterinaarravimite kvaliteet.
2. Ravimikvaliteedi süsteemi oluline osa on hea tootmistava ja müügiloa tingimuste järgimine.

*Artikkel 5***Ravimikvaliteedi süsteemile esitatavad nõuded**

1. Ravimikvaliteedi süsteemi kavandamisel lähtutakse järgmistest riskijuhtimispehõhimõtetest:
 - a) kvaliteediriskide hindamisel lähtutakse teaduspõhistest teadmistest ja protsessi käigus saadud kogemustest ning see on lõppkokkuvõttes seotud kasutajate kaitsmise ja ravitavate loomade ohutusega;
 - b) kvaliteediriskide juhtimise protsessi iseloomustavate jõupingutuste, formaalsuse ja dokumenteerimise määr on vastavuses riskitasemega.
2. Ehkki mõni aspekt võib hõlmata kogu ettevõtet, toimub ravimikvaliteedi süsteemi loomine ja rakendamine tootmiskoha tasandil.
3. Ravimikvaliteedi süsteemi väljatöötamisel või olemasoleva süsteemi muutmisel võetakse arvesse ettevõtte suurust ja asjaomaste tegevuste keerukust. Lõplikku vastutust ravimikvaliteedi süsteemi tõhususe tagamise eest kannab kõrgem juhtkond, kes tagab ka selleks asjakohaste vahendite eraldamise.
4. Ravimikvaliteedi süsteem dokumenteeritakse nõuetekohaselt ja selle tulemuslikkust jälgitakse.

5. Ravimikvaliteedi süsteemiga tagatakse, et:
- a) on olemas piisav arv vajaliku kvalifikatsiooni ja asjakohase väljaõppega töötajaid ning kohustused, sealhulgas juhtimiskohustused, on selgelt jaotatud;
 - b) ruumid ja seadmed sobivad ettenähtud otstarbel kasutamiseks ja neid hooldatakse nõuetekohaselt;
 - c) on olemas asjakohane dokumenteerimissüsteem, millega tagatakse, et veterinaarravimi, vahetoote, pakendamata toote ja valmistoote tootmisel kasutatavate materjalide kohta on kehtestatud asjakohased spetsifikatsioonid, et tootmiskord ja kvaliteedikontrolli kord on selgelt määratletud ning et asjakohaseid andmeid säilitatakse;
 - d) kehtestatakse tarnijate valimise ja nende üle järelevalve tegemise kord;
 - e) tootmisprotsess vaadatakse süstemaatiliselt läbi, veendumaks, et see võimaldab järjepidevalt valmistada nõutava kvaliteediga toodet kooskõlas asjakohaste spetsifikatsioonide ja müügiloa tingimustega;
 - f) viiakse läbi asjakohaseid vahetoodete kontrolle ning mis tahes muid protsessisisesid kontrolle ja valideerimisi;
 - g) veterinaarravimeid ei müüda ega tarnita enne, kui pädev isik on kinnitanud, et iga tootepartii on toodetud ja kontrollitud vastavalt müügiloa nõuetele ja heale tootmistavale;
 - h) partii vabastamisel ja kõrvalekallete uurimisel võetakse arvesse toote- ja protsessiseire tulemusi;
 - i) kvaliteedivead, kõrvalekalded ja muud probleemid või ebatavalised sündmused, mis võivad mõjutada veterinaarravimi kvaliteeti, tehakse kindlaks võimalikult kiiresti, uuritakse nende põhjusi ning võetakse asjakohaseid parandus- ja/või ennetusmeetmeid. Selliste meetmete tõhusust jälgitakse ja hinnatakse;
 - j) kehtestatakse kord kavandatud muudatuste ettevaatavaks hindamiseks ja nende heakskiitmiseks enne nende rakendamist, kusjuures võetakse arvesse kohaldatavaid regulatiivseid nõudeid, ning samuti kehtestatakse rakendatud muudatuste hindamise (muudatuste haldamise) kord;
 - k) rakendatakse protsesse, mille eesmärk on tagada allhanke korras tellitud tegevuste asjakohane haldamine;
 - l) tootega ja selle tootmisega seotud teadmisi hallatakse nõuetekohaselt kogu veterinaarravimi olulusringi jooksul, eelkõige tegevuse üleviimisel ja tootmisprotsessi või kontrollimiskorra muudatuste rakendamisel;
 - m) rakendatakse sisekontrolli ja/või kvaliteediauditi protsessi, mille käigus hinnatakse korrapäraselt ravimikvaliteedi süsteemi tulemuslikkust.

Artikkel 6

Tootekvaliteedi analüüs

1. Iga veterinaarravimi puhul viiakse igal aastal läbi tootekvaliteedi analüüs ja dokumenteeritakse see ning seejuures võetakse arvesse varasemaid analüüse. Analüüsitakse vähemalt järgmisi elemente:
- a) tootmisprotsessis kasutatavad materjalid, eelkõige uutest allikatest pärit materjalid;
 - b) toimeainete tarneahela jälgitavus;
 - c) kriitilise tähtsusega protsessisisesed kontrollid ja valmistooteid käsitlevad tulemused;
 - d) kõik partiid, mis ei vastanud kehtestatud spetsifikatsiooni(de)le, ja nende uurimine;
 - e) olulised kõrvalekalded ja mittevastavused, nende uurimine ning uurimistulemuste alusel võetud parandus- ja ennetusmeetmete tulemuslikkus;
 - f) tootmisprotsessis või analüüsimeetodites tehtud muudatused;
 - g) kvaliteeti mõjutavad taotletud, heaks kiidetud või tagasi lükatud muudatused müügiloa tingimustes ning kvaliteeti mõjutavate turustamisjärgsete kohustuste, sealhulgas üksnes ekspordiks ette nähtud veterinaarravimitega seotud kohustuste ülevaade;

- h) säilivuse seire programmi tulemused ja võimalikud ebasoodsad suundumused;
 - i) kvaliteediga seotud tagastamised, kaebused ja tagasinõudmised ning sel ajal läbi viidud uurimised;
 - j) tooteid, protsesse või seadmeid käsitlevate mis tahes varasemate parandusmeetmete piisavus;
 - k) asjakohaste seadmete ja kommunaalтарistu, näiteks kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete ning vee- või surugaasitaristu kvalifitseerimisalane staatus;
 - l) kõik allhanke korras tellitud tegevusi käsitlevad lepingud, et tagada nende ajakohasus.
2. Kehtestatakse kord tootekvaliteedi analüüsi läbiviimiseks ja tulemuste hindamiseks ning selle korra tulemuslikkust kontrollitakse artiklis 7 osutatud sisekontrolli käigus. Teaduslikult põhjendatud juhtudel võib tooteid tootekvaliteedi analüüsi jaoks liigiti rühmitada (nt tahked ravimivormid, vedelad ravimivormid, steriilsed tooted).
3. Tootekvaliteedi analüüsi tulemusi hinnatakse ning sellest lähtuvalt kaalutakse, kas on vaja võtta parandus- ja/või ennetusmeetmeid või viia läbi kordusvalideerimine. Vajaduse korral kaalutakse võimalusi kvaliteedi parandamiseks.

Artikkel 7

Sisekontroll

1. Sisekontrolli tehakse selleks, et jälgida, kuidas rakendatakse töötajaid, ruume, seadmeid, dokumenteerimist, tootmist, kvaliteedikontrolli ja partiide vabastamist käsitlevat korda ning kvaliteediga seotud kaebuste käsitlemise ja tagasinõudmiste korda, ning selle eesmärk on veenduda, et selline kord on sobiv selle tagamiseks, et veterinaarravimid vastavad nõutavatele kvaliteedistandarditele, müügiloo tingimustele ja heale tootmistavale.
2. Sisekontrolli viivad eelnevalt kindlaks määratud ajavahemike järel läbi isikud, kes ei ole auditeeritava tegevusega seotud.
3. Sisekontrollid dokumenteeritakse. Sisekontrolli aruannetes esitatakse tehtud tähelepanekud ja vajaduse korral ettepanekud parandusmeetmete võtmiseks. Samuti dokumenteeritakse järgnevalt rakendatud meetmed.

Artikkel 8

Juhtkonna tehtav läbivaatamine

Ravimikvaliteedi süsteemi toimimine vaadatakse kõrgema juhtkonna osalusel korrapäraselt läbi, et teha kindlaks võimalused veterinaarravimite, tootmisprotsessi ja süsteemi enda täiustamiseks.

III PEATÜKK

TÖÖTAJAD

Artikkel 9

Töötajaid käsitlevad üldnõuded

1. Igas tootmiskohas peab olema piisav arv töötajaid, kellel on kavandatud tegevuste läbiviimiseks vajalik kvalifikatsioon ja praktiline töökogemus. Iga töötaja kohustused peavad olema selgelt kindlaks määratud.
2. Vastutavad töötajad, sealhulgas määruse (EL) 2019/6 artiklis 97 osutatud pädevad isikud, tootmisjuhi, kvaliteedikontrolli juhi ja asjakohasel juhul kvaliteedi tagamise üksuse juhi või kvaliteediüksuse juhi nimetab ametisse kõrgem juhtkond. Neile antakse tööülesannete täitmiseks piisavad vahendid.

3. Vastutavate töötajate kohustused määratakse selgelt kindlaks ametijuhendites. Nende alluvussuhted nähakse ette organisatsiooniskeemiga. Selles ei tohi esineda lünki ega seletamatuid kattumisi. Tootmisjuht vastutab VI peatükis kirjeldatud tegevuste, samuti töötajate koolituse ning tootmiseks kasutatavate seadmete ja ruumide kvalifitseerimise ja hooldamise eest. Kvaliteedikontrolli juht vastutab VII peatükis kirjeldatud kvaliteedikontrolli toimingute ja töötajate koolitamise eest.

4. Tootmisjuht ja kvaliteedikontrolli juht on teineteisest sõltumatud. Suurtes organisatsioonides võib olla vaja osa nende ülesannetest delegeerida. Selline ülesannete delegeerimine ei tähenda siiski vastutuse delegeerimist. Peale selle võib sõltuvalt ettevõtte suurusest ja organisatsioonilisest struktuurist nimetada ametisse eraldi kvaliteedi tagamise üksuse juhi või kvaliteediüksuse juhi. Sellisel juhul võib tootmisjuhi ja kvaliteedikontrolli juhi kohustusi täita ka kvaliteedi tagamise üksuse juht või kvaliteediüksuse juht.

5. Konsultandid peavad olema piisava hariduse, väljaõppe ja töökogemusega, et anda nõu valdkonnas, millega seoses nad on tööle võetud. Konsultantide kvalifikatsioon ja nende osutatavate teenuste liik dokumenteeritakse.

Artikkel 10

Koolitus

1. Kõik töötajad peavad läbima neile määratud ülesannetest lähtuva esmase ja täiendkoolituse. Töötajad, kes käivad oma tööülesannete täitmiseks tootmis- ja ladustamisaladel või kontrollilaborites, ning muud töötajad, kelle tegevus võib mõjutada toodete kvaliteeti, läbivad ravimikvaliteedi süsteemi ja hea tootmistava alase koolituse. Töötajatele, kes töötavad saastumisohuga aladel, näiteks puhastel aladel või aladel, kus käideldakse väga aktiivseid, mürgiseid, nakkusohutlikke või sensibiliseerivaid materjale, korraldatakse eriväljaõpe. Koolitus hõlmab ka artiklis 11 osutatud hügieeniprogramme.

2. Koolituse praktilist tulemuslikkust hinnatakse korrapäraselt. Koolitused dokumenteeritakse.

Artikkel 11

Hügieen

1. Kehtestatakse tootmiskohaga seotud eri vajaduste jaoks kohandatud üksikasjalikud hügieeniprogrammid. Need programmid hõlmavad töötajate tervise, hügieenitavade ja riietusega seotud korda. Erilist tähelepanu pööratakse steriilsete ja bioloogiliste preparaatide tootmiseks vajalikele hügieenimeetmetele. Iga tootmisalale või kvaliteedikontrolli alale sisenev isik peab rangelt järgima hügieeninõudeid.

2. Töötajatele pakutakse võimalust teha töölevõtmisel tervisekontroll ja seejärel jälgida tervises seisundit proportsionaalselt toodetava toote konkreetsetest omadustest ja töötaja tööülesannetest tulenevate riskidega. Töötajaid julgustatakse teavitama tootjat toodete kvaliteeti mõjutada võivatest terviseprobleemidest.

3. Kui see on vähegi võimalik, ei kaasata veterinaarravimite tootmisse ühtki isikut, kes põeb nakkushaigust või kelle katmata kehapiinnal on lahtised haavad.

4. Iga tootmisalale sisenev isik kannab läbiviidavate toimingute jaoks asjakohast kaitseriietust, mida vajaduse korral vahetatakse. Riietus ja selle kvaliteet peavad olema asjaomase protsessi ja tööala puhtusklassi jaoks sobivad. Riietust kantakse nii, et töötajat ega toodet ei ohusta saastumise risk.

5. Töötaja käsi ei tohi puutuda vahetult kokku lahtise tootega ega ühegi seadmeosaga, mis on tootega kokkupuutes.

6. Söömine, joomine, närimine ja suitsetamine ning toidu, joogi, suitsetamistarvete ja isiklike ravimite hoidmine tootmis- või ladustamisalal on keelatud. Samuti on keelatud igasugune ebahügieeniline tegevus tootmisalal ja mis tahes muul alal, kus see võib mõjuda tootele kahjulikult.

7. Külatajaid ja väljaõppeta töötajaid ei viida üldjuhul tootmisalale ega kvaliteedikontrolli alale. Kui see on vältimatult vajalik, jagatakse külatajatele või väljaõppeta töötajatele eelnevalt teavet eelkõige isikliku hügieeni ja ettenähtud kaitseriistade kohta ning neid jälgitakse hoolikalt.

IV PEATÜKK

RUUMID JA SEADMED

Artikkel 12

Üldnõuded ruumidele

1. Veterinaarravimite tootmiseks või importimiseks kasutatavad ruumid peavad olema kavandatud tegevuse jaoks sobivad. Eelkõige seatakse ruumide projekteerimisel või kohandamisel, seadmestamisel, kasutamisel, puhastamisel ja hooldamisel eesmärgiks minimeerida väljastpoolt saastumise ja ristsaastumise võimalust, vigade tegemise riski ja toodete kvaliteedile mis tahes kahjuliku mõju avaldamise võimalust.
2. Ruumid projekteeritakse ja seadmestatakse nii, et on tagatud parim võimalik kaitse putukate ja muude loomade sissetungi vastu. Rakendatakse meetmeid, millega takistatakse volitamata isikute sisenemist ruumidesse.
3. Töötajad, kes ei tööta tootmis- ja ladustamisaladel ega kvaliteedikontrolli aladel, ei tohi kasutada neid alasid läbikäigulana.

Artikkel 13

Tootmisalad

1. Ruumid projekteeritakse ja neid kasutatakse asjakohasel viisil eesmärgiga hoida ära ristsaastumist. Ristsaastumise ärahoidmise meetmed peavad olema vastavuses riskidega. Riskide hindamiseks ja vähendamiseks kasutatakse kvaliteediriskide juhtimise põhimõtteid.
2. Sõltuvalt riskitasemest ja kvaliteediriskide juhtimist käsitleva hindamise tulemustest võib olla vaja ette näha, et teatavaid tootmis- või pakendamistoiminguteks vajalikke ruume ja seadmeid kasutatakse vaid ühe konkreetse toote või tootekategooria jaoks. Sihtotstarbeliste ruumide kasutamine on nõutav juhul, kui teatavat riski ei ole võimalik korralduslike või tehniliste meetmetega piisavalt ohjata.
3. Ruumide paigutus peab võimaldama viia tootmistegevust läbi nii, et tootmisalad on ühendatud loogilises järjekorras, mis vastab toimingute järjestusele ja nõutavale puhtusastmele.
4. Tööala ja protsessi kestel ladustamise ala peavad paiknema sobivalt, nii et eri toodete või nende koostisosade segiajamise risk oleks võimalikult väike, puuduks ristsaastumise oht ning mõne tootmis- või kontrollietapi ärajätmise või valesti rakendamise risk oleks minimeeritud.
5. Kui veterinaarravimi, vahetoote või pakendamata toote tootmisel kasutatavad materjalid puutuvad kokku keskkonnaga, peavad ala sisepinnad (seinad, põrandad ja laed) olema siledad, pragudeta ja lahtiste liitekohtadeta, neilt ei tohi eralduda osakesi ning neid peab saama lihtsalt ja tõhusalt puhastada ja vajaduse korral desinfitseerida.

6. Torustik, valgustid, ventilatsiooniavad ja muud teenindava taristu elemendid projekteeritakse ja paigutatakse nii, et ei tekiks raskesti puhastatavaid süvendeid. Võimaluse korral peavad need olema hoolduseks ligipääsetavad väljastpoolt tootmisala.
7. Äravoolutorud peavad olema piisava suurusega ja neil peavad olema vesilukud. Võimaluse korral hoidutakse avatud kanalite kasutamisest, kuid kui need on vajalikud, peavad need olema madalad, et hõlbustada puhastamist ja desinfitseerimist.
8. Tootmisalasid ventileeritakse tõhusalt õhukäitlusseadmetega, mis võimaldavad muu hulgas temperatuuri ja vajaduse korral niiskuse reguleerimist ning filtreerimist ja mis on käideldavate toodete, ruumides tehtavate toimingute ja väliskeskkonna jaoks sobivad.
9. Kui tekitatakse tolmu, näiteks proovivõtu, kaalumise, segamise, töötlemise või kuivtoodete pakendamise ajal, rakendatakse ristsaastumise ärahoidmiseks ja puhastamise hõlbustamiseks erimeetmeid.

Artikkel 14

Kvaliteedikontrolli alad

1. Kvaliteedikontrolli alad eraldatakse üldjuhul tootmisaladest. Samuti eraldatakse üksteisest bioloogiliste ravimite, mikrobioloogiliste ravimite ja radioisotoopide kontrollimise laborid. Tootmisalal võib siiski läbi viia protsessisisesed kontrollid, kui nendest ei tulene riske toodetele.
2. Kvaliteedikontrolli alad projekteeritakse nii, et need sobiksid neil aladel läbi viidavate toimingute jaoks. Tagatakse piisava ruumi olemasolu, hoidmaks ära segiajamist ja ristsaastumist katsete ajal. Proovide ja dokumentatsiooni jaoks peab olema piisavalt säilitusruumi. Samuti võib olla vaja eraldi ruume selleks, et kaitsta tundlikke seadmeid vibratsiooni, elektriliste häirete, niiskuse või mis tahes muude nähtuste eest, mis võivad nende tööd negatiivselt mõjutada.
3. Kvaliteedikontrolli aladel, kus käideldakse ohtlikke aineid, näiteks bioloogilisi proove, rakendatakse eriettevaatusabinõusid.

Artikkel 15

Ladustamisalad

1. Ladustamisalad peavad olema piisava mahutavusega, et võimaldada korrapäraselt ladustada eri kategooriate materjale ja tooteid, sealhulgas karantiinis olevaid tooteid ning vabastatud, tagasilükatud, tagastatud ja tagasinõutud tooteid.
2. Materjalid ja tooted peavad vastuvõtu- ja väljasaatmisaladel olema kaitstud ilmastikunähtuste eest. Vastuvõtualad peavad olema projekteeritud ja seadmetatud nii, et saabuva materjali mahuteid saaks enne ladustamist vajaduse korral puhastada.
3. Materjale ja tooteid, millest tuleneb konkreetne risk, ladustatakse ohututel ja turvalistel aladel.
4. Kui karantiininoorte järgimine tagatakse ladustamisega eraldi alal, märgistatakse selline ala selgelt ja piiratakse sellele juurdepääsu nii, et see on lubatud üksnes volitatud töötajatele. Iga füüsilist karantiini asendav süsteem peab võimaldama tagada samaväärse turvalisuse.
5. Tagasilükatud, tagasinõutud ja tagastatud materjalide ja toodete ladustamiseks nähakse ette eraldi alad. Ladustamisalal proovide võtmise korral tehakse seda nii, et hoitakse ära saastumine ja ristsaastumine.

Artikkel 16

Abialad

1. Puhke- ja söögiroomid peavad olema tootmis- ja ladustamisaladest ning kvaliteedikontrolli aladest eraldatud. Tualettruumid ei tohi avaneda vahetult tootmis- ega ladustamisalale ega kvaliteedikontrolli alale.

2. Hooldustöökojad peavad võimaluse korral paiknema tootmisaladest eraldi. Kõiki tootmisalal olevaid osi ja tööriistu hoitakse selleks ette nähtud ruumides või hoiukappides.
3. Loomi peetakse eraldatud aladel, millel on eraldi sissepääs ja õhukäitlusseadmed.

Artikkel 17

Temperatuur ja muud keskkonnatingimused

1. Valgustus, temperatuur, niiskus ja ventilatsioonitingimused peavad olema sobivad ega tohi otseselt ega kaudselt avaldada kahjulikku mõju veterinaaravimitele nende tootmise ja ladustamise ajal ega seadmete toimimise täpsusele. Kui on vaja eritingimusi (nt temperatuur, niiskus), määratakse need kindlaks ja jälgitakse neid.
2. Tootmiskohas kohaldatakse asjakohaseid meetmeid peamiste keskkonnanäitajate seireks.

Artikkel 18

Seadmed

1. Tootmis- või kontrollitegevuse käigus kasutatavad seadmed peavad olema ettenähtud otstarbeks sobivad ega tohi olla toote jaoks ohtlikud. Tootega kokku puutuvatel tootmisseadme osadel ei tohi olla soovimatuid reaktsiooni, ainete lisandumist, adsorptsiooni või absorptsiooni põhjustavaid omadusi, mis võiksid mõjutada toote kvaliteeti.
2. Toodete kvaliteedi jaoks kriitilise tähtsusega seadmed peavad olema asjakohaselt kvalifitseeritud.
3. Kaalud ja mõõteseadmed peavad kaalumistäpsuse tagamiseks olema sobiva mõõtepiirkonna ja täpsusega.
4. Seadmeid käitatakse ja hooldatakse nii, et vearisk oleks võimalikult väike ning ei tekiks saastumist, ristsaastumist ega üldiselt mingit kahjulikku mõju toote kvaliteedile.
5. Seadmeid kalibreeritakse, vaadatakse üle või kontrollitakse vastavalt vajadusele kindlaksmääratud ajavahemike järel, et tagada nende nõuetekohane toimimine. Arvutisüsteemide puhul hõlmab kontroll ka selle hindamist, kas süsteem suudab tagada andmete tervikluse. Kõnealused kontrollid dokumenteeritakse asjakohaselt. Arvutisüsteemide kasutamisega seotud lisanõuded on esitatud IV lisas.
6. Seadmeid puhastatakse nõuetekohaselt, et ennetada toodete saastumise riski. Puhastamise või saaste kõrvaldamise üksikasjalik kord esitatakse kirjalikult ning tagatakse, et puhastusseadmed ei kujune saasteallikaks. Seadmeid säilitatakse üksnes puhta ja kuivana.
7. Seadmed paigutatakse ja paigaldatakse sobival viisil selliselt, et vearisk ja saastumisrisk oleksid minimaalsed. Üldjuhul ei viida seadmeid, sealhulgas laboriseadmeid, ühelt suure riskiga alalt teisele. Kui seda siiski tehakse, kohaldatakse asjakohaseid meetmeid ristsaastumise riski ärahoidmiseks. Vajaduse korral hinnatakse uuesti ka teiseldatavate seadmete kvalifitseerimisalast staatust.
8. Kohtkindel torustik märgistatakse selgelt, et anda teavet selle sisu ja asjakohasel juhul voolusuuna kohta.
9. Farmaatsiatoodete jaoks kasutatav vesi ja vajaduse korral muud veetorud desinfitseeritakse vastavalt kirjalikule korrale, milles on üksikasjalikult kirjeldatud mikrobioloogilise saaste piirnorme, mille ületamine tingib meetmete võtmise, ning rakendatavaid meetmeid.
10. Rikkis seadmed eemaldatakse tootmisaladelt ja kvaliteedikontrolli aladelt, või kui nende eemaldamine ei ole võimalik, märgistatakse need selgelt rikkis olevana.

*Artikkel 19***Ruumide ja seadmete kvalifitseerimine**

1. Veterinaarravimite tootmiseks kasutatavad ruumid ja seadmed, sealhulgas kommunaaltaristu ja süsteemid, peavad olema asjakohaselt kvalifitseeritud, et tagada nende sobivus kavandatud toimingute jaoks. Kvalifitseerimine toimub kooskõlas V lisas esitatud nõuetega.
2. Kvalifitseerimise määra ja ulatust käsitlevad otsused põhinevad riskihindamisel, mis dokumenteeritakse.
3. Enne uut liiki veterinaarravimi tootmise alustamist ruumides, mis on juba kvalifitseeritud, hindab tootja, kas uue tootmisprotsessi või uue toote konkreetsetest omadustest või sellega seotud riskidest tulenevalt on vaja läbi viia korduskvalifitseerimine.
4. Ruume ja seadmeid hinnatakse asjakohaste ajavahemike järel uuesti, et teha kindlaks, kas need on kavandatud toiminguteks jätkuvalt sobivad.

*V PEATÜKK***DOKUMENTEERIMINE***Artikkel 20***Dokumenteerimissüsteem**

1. Luuakse ravimikvaliteedi süsteemi eesmärkide saavutamiseks sobiv dokumenteerimissüsteem ning hallatakse seda.
2. Dokumenteerimissüsteem hõlmab põhjalikke juhiseid ja spetsifikatsioone ning muid ravimikvaliteedi süsteemiga seotud dokumente ning sellega tagatakse andmete säilitamine toimingute kohta, mis võivad otseselt või kaudselt mõjutada veterinaarravimite kvaliteeti.
3. Dokumentide sisu peab olema üheselt mõistetav ja ajakohastatud.
4. Dokumente võib säilitada eri vormides ja käesolevas peatükis sätestatud nõuded on kohaldatavad konkreetsest vormist sõltumata. Kui kasutatakse elektroonilisi foto- või videosalvestussüsteeme või muid andmetöötlussüsteeme, valideeritakse asjaomased süsteemid esmalt, tagamaks, et need on piisavad andmete nõuetekohaseks säilitamiseks nõutava säilitusaja jooksul.

*Artikkel 21***Spetsifikatsioonid ja juhised**

1. Spetsifikatsioonid ja juhised koostatakse nõuetekohaselt ja need peavad olema selgelt sõnastatud.
2. Veterinaarravimi tootmisel kasutatavate materjalide ja valmistoote spetsifikatsioonid ning tootmisjuhised peavad olema piisavad selleks, et tagada vastavus müügiloo tingimustele ja nõutavale kvaliteeditasemele. Eelkõige tuleb nõuetekohaselt dokumenteerida järgmine teave:
 - a) veterinaarravimi tootmisel kasutatavate toimeainete ja muude ainete ning esmapakendi materjalide spetsifikatsioonid, sealhulgas järgmised andmed:
 - kasutatud toimeainete ja muude ainete kirjeldus, sealhulgas kogu asjakohane teave, mis on vajalik veariski ärahoidmiseks (nt sisekoodide kasutamine), ning heakskiidetud tarnija(te) identifitseerimisandmed. Vajaduse korral esitatakse viide asjaomasele farmakopöa monograafiale;

- vajaduse korral kvaliteedinõuded ja kvantitatiivsed nõuded ning vastuvõetavuskriteeriumid;
 - vajaduse korral proovivõtu- ja analüüsijuhised;
 - säilitustingimused ja vajaduse korral käitlemisega seotud eriettevaatusabinõud;
 - maksimaalne säilitusaeg;
- b) vahetoodete ja pakendamata toodete spetsifikatsioonid, sealhulgas vabastamise kriteeriumid ja maksimaalne säilitusaeg, mis määratakse kindlaks kriitilise tähtsusega etappide jaoks ning seoses nende toodete ostmise ja väljasaatmisega;
- c) valmistoodete spetsifikatsioonid, eelkõige:
- toote nimetus või identifitseerimistunnus ja vajaduse korral viitekood;
 - ravimivormi ja pakendi kirjeldus;
 - proovivõtu- ja analüüsijuhised;
 - kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed nõuded koos vastuvõetavaks tunnistamisel kasutatavate piirmääradega;
 - säilitustingimused ja vajaduse korral käitlemisega seotud eriettevaatusabinõud;
 - säilimisaeg;
- d) tootmisjuhised (sealhulgas peamiste kasutatavate seadmete kirjeldus) ja protsessisisesed kontrollid, sealhulgas järgmised andmed:
- toote nimetus koos toote spetsifikatsioonile vastava viitekoodiga;
 - ravimivormi, toote toimeainesisalduse ja partii suuruse kirjeldus;
 - kõikide kasutatavate materjalide loetelu ja iga materjali asjaomased kogused;
 - eeldatav lõppsaagis koos vastuvõetavaks tunnistamisel kasutatavate piirmääradega ning vajaduse korral asjaomased vahesaagised;
 - koht, kus asjaomane etapp tuleks läbi viia, ning peamised kasutatavad seadmed;
 - kriitilise tähtsusega seadmete ettevalmistamiseks kasutatavad meetodid (nt puhastamine, kokkupanemine, kalibreerimine, steriliseerimine) või viide nendele;
 - üksikasjalikud etapiviisilised tegevusjuhised (nt selles veendumine, et seadmed ja töökoht on eelnevatest toodetest puhtad, materjalide kontroll, eeltöötlemine, materjalide lisamise järjekord ning sellised kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid nagu aeg, temperatuur jne);
 - juhised protsessisisesestest kontrollide kohta koos vastavate piirnormidega;
 - vajaduse korral nõuded pakendamata toodete ladustamise, sealhulgas mahuti, märgistuse ja asjakohasel juhul ladustamise eritingimuste kohta;
 - vajalikud eriettevaatusabinõud;
- e) pakendamisjuhised iga veterinaarravimi ja pakendisuuruse jaoks, sealhulgas:
- toote nimetus ning pakendamata toote ja valmistoote partii number;
 - ravimivormi ja vajaduse korral toimeainesisalduse kirjeldus;
 - pakendi suurus, väljendatuna tooteühikute arvuna või toote kaalu või mahuna lõpp-pakendis;
 - ammendav loetelu kõikidest vajalikest pakendimaterjalidest, sealhulgas nende kogused, suurused ja liigid, samuti iga pakendimaterjali spetsifikatsiooniga seotud kood või viitenumber;

- asjakohased juhised koos teabega kasutatavate seadmete kohta ning asjakohased ettevaatusabinõud, sealhulgas vajadus ala ja seadmed hoolikalt üle vaadata, et veenduda enne toimingute alustamist selles, et liin on vaba;
- protsessiseste kontrollide üksikasjad koos proovivõttu ja vastuvõetavaks tunnistamisel kasutatavaid piirmäärasid käsitlevate juhistega.

3. Volitatud isikud peavad spetsifikatsioone ja juhiseid sisaldavad dokumendid, sealhulgas nende muudatused, heaks kiitma ja allkirjastama ning lisama kuupäeva; samuti tuleb kindlaks määrata nende kasutuselevõtu kuupäev. Võetakse meetmeid selle tagamiseks, et kasutatakse üksnes dokumendi kehtivat versiooni.

Artikkel 22

Dokumenteerimine

1. Säilitatakse piisavalt andmeid, et võimaldada kindlaks teha kõik partiiga seotud varasemad toimingud. Dokumenteeritakse vähemalt järgmine teave:

- a) andmed veterinaarravimite tootmisel, sealhulgas pakendamata toodete, vahetoodete ja pakendite jaoks kasutatud materjalide iga tarne vastuvõtmise kohta. Vastuvõtuandmed sisaldavad järgmist teavet:
 - saatelehele märgitud materjali nimetus ja mahutid ning asjakohasel juhul ettevõttesisene nimetus või sisekood;
 - tarnija ja tootja nimi;
 - tarnija partii- või viitenumber;
 - vastuvõetud mahutite arv ja üldkogus;
 - vastuvõtmise kuupäev;
 - partiile pärast vastuvõtmist määratud number;
 - kõik asjakohased märkused;
- b) partii töötlemise andmed, mis hõlmavad järgmist teavet:
 - toote nimetus ja partii number;
 - tootmise alustamise, kriitilise tähtsusega vaheetappide ja tootmise lõpetamise kuupäevad ja kellaajad;
 - partii number või analüütilise kontrolli number ja iga kasutatud materjali tegelikud kaalutud kogused;
 - iga olulise etapi läbi viinud töötaja ja vajaduse korral asjaomaseid toiminguid kontrollinud isiku identifitseerimisandmed (nt nimetähed või muu sobiv tuvastamissüsteem);
 - protsessiseste kontrollide andmed ja kontrolle läbi viinud töötaja nimetähed;
 - läbi viidud tootmistoimingute üksikasjad ja peamiste kasutatud seadmete identifitseerimisandmed;
 - toote saagis asjakohastes tootmisetappides;
 - märkused kõikide probleemide ja ebatavaliste sündmuste kohta, mis võivad mõjutada toote kvaliteeti, sealhulgas vastavad asjakohased üksikasjalikud andmed, ning tootmisjuhistest kõrvalekaldumisel sellekohane allkirjastatud luba;
 - töötlemistoimingute eest vastutava isiku heakskiit partii töötlemise andmetele;

kui valideeritud protsessi jälgitakse ja kontrollitakse pidevalt, võib partii andmete puhul piirduda automaatselt koostatavate aruannetega, mis sisaldavad nõuetele vastavuse kokkuvõtteid ning andmeid erandite ja spetsifikatsioonile mittevastavuste kohta;

- c) partii pakendamise andmed, mis hõlmavad järgmist:
- toote nimetus ja partii number;
 - pakendamistoimingute kuupäevad ja kellaajad;
 - iga olulise etapi läbi viinud töötaja ja vajaduse korral asjaomaseid toiminguid kontrollinud isiku identifitseerimisandmed (nt nimetähed või muu sobiv tuvastamissüsteem);
 - andmed pakendamisjuhistele vastavuse kontrollimise kohta, sealhulgas protsessisisesest kontrollide tulemused;
 - läbi viidud pakendamistoimingute üksikasjad ning peamiste kasutatud seadmete ja pakendamisliinide identifitseerimisandmed;
 - võimaluse korral kasutatud pakendimaterjalide näidised, millele on trükitud partii kood, säilimisaja lõppkuupäev ja mis tahes muu ületrikk;
 - märkused kõikide probleemide ja ebatavaliste sündmuste kohta, mis võivad mõjutada toote kvaliteeti, sealhulgas vastavad üksikasjalikud andmed, ning pakendamisjuhistest kõrvalekaldumisel sellekohane allkirjastatud luba;
 - kõikide väljastatud, kasutatud, hävitatud või lattu tagasi viidud trükitud pakendimaterjalide ja pakendamata toote kogused ja viitenumbrid või identifitseerimisandmed ning saadud toote kogused, et võimaldada nõuetekohast võrdlust. Selle teabe võib jätta dokumenteerimata, kui kasutatakse elektroonilist kontrolli;
 - pakendamistoimingute eest vastutava isiku heakskiit partii pakendamise andmetele.
2. Dokumendid koostatakse või täidetakse iga toimingute tegemise ajal nii, et kõik olulised veterinaarravimite tootmisega seotud tegevused oleksid jälgitavad.
3. Oluliste või kriitilise tähtsusega analüüside, tootmiseseadmete ja toote töötlemiseks kasutatud alade kohta peetakse logiraamatuid. Neid kasutatakse asjaomase ala, seadme või meetodi kasutuse, samuti kalibreerimise ning hooldus-, puhastus- ja remonditööde registreerimiseks kronoloogilises järjekorras ning muu hulgas märgitakse sinna selliste toimingute kuupäevad ja neid teinud isikute identifitseerimisandmed.
4. Kõnealuste asjakohaste andmete alusel hinnatakse, kas konkreetne partii on sertifitseerimiseks ja vabastamiseks sobiv.

Artikkel 23

Muud dokumendid

1. Toote kvaliteedi tagamiseks kohaldatavad põhimõtted ja kord dokumenteeritakse nõuetekohaselt; see hõlmab muu hulgas järgmist:
- a) väljaõpe;
 - b) tootmisprotsessi ja asjakohaste analüüsimeetodite valideerimine;
 - c) ruumide ja seadmete (sealhulgas kommunaaltaristu ja süsteemide) kvalifitseerimine;
 - d) materjalide ja toodete käitlemise kord või juhised;
 - e) materjalide ja toodete puhul kohaldatav vabastamise ja tagasilükkamise kord;
 - f) puhastamise kord ja selle valideerimine, mis peab vastama V lisas esitatud nõuetele;
 - g) kvaliteedikontrolliga seotud kord;
 - h) seadmete hooldus ja kalibreerimine;

- i) keskkonnaseire;
 - j) kõrvalekallete ja mittevastavuste uurimine;
 - k) kvaliteediga seotud kaebuste käsitlemise ning toodete tagasinõudmise ja tagastamise kord;
 - l) tootmisprotsessi muudatuste käsitlemise kord (muudatuste haldamine);
 - m) siseauditid ning tarnijate ja alltöövõtjate auditeerimine;
 - n) tehnoloogiaseire, kui see on asjakohane.
2. Peamiste tootmis- ja katseadmete jaoks peab olema olemas selge kasutuskord.
3. Iga veterinaaravimite tootmisega seotud tootmiskoha kohta koostatakse tegevuskoha põhitoomik, milles on esitatud ruumide, tootmiskohas toimuva tegevuse ja rakendatava kvaliteedisüsteemi ülevaatlik kirjeldus. Näidismvorm on esitatud VI lisas.

Artikkel 24

Säilitamistähtajad

1. Partii dokumentatsiooni säilitatakse üks aasta alates partii säilimisaja lõppemisest või vähemalt viis aastat pärast seda, kui pädev isik on partii sertifitseerinud, olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.
2. Müügiloo esitatud teavet toetavaid kriitilise tähtsusega dokumente, sealhulgas asjakohaseid toorandmeid, näiteks valideerimise või säilivusega seotud andmeid säilitatakse kogu müügiloo kehtivusaja jooksul. Teatavate dokumentide, näiteks valideerimisaruannet või säilivusaruannet toetavate toorandmete säilitamisest loobumist võib pidada vastuvõetavaks, kui asjaomased andmed on tervikuna asendatud uute andmetega. Säilitamisest loobumise põhjendus dokumenteeritakse ja selles võetakse arvesse partii dokumentatsiooni säilitamise nõudeid. Protsessi valideerimise andmete puhul säilitatakse asjaomaseid toorandmeid vähemalt sama kaua kui andmeid kõikide partiide kohta, mille vabastamisel on tuginetud asjaomase valideerimise tulemustele.
3. Muud liiki dokumentide puhul sõltub säilitamistähtaeg äritegevusest, mida asjaomase dokumendiga toetatakse.

Artikkel 25

Andmete terviklus

1. Andmete tervikluse tagamiseks alates andmete tekkimisest kuni asjaomase säilitamistähtaja lõpuni rakendatakse sobivaid meetmeid, sealhulgas:
- a) meetmeid, mille puhul kaitstakse andmeid juhusliku kaotsimineku või kahjustumise eest selliste asjakohaste meetoditega nagu dubleerimine või varundamine ja teise salvestussüsteemi viimine;
 - b) meetmeid, millega kaitstakse andmeid omavolilise muutmise või loata manipuleerimise eest. Arvutisüsteemide puhul kasutatakse sobivaid kontrollimeetmeid, et tagada juurdepääs üksnes volitatud isikutele, näiteks võtmeid, pääsukaarte, isiklikke koode koos salasõnaga, biomeetriat või arvutiseadmetele ja andmesalvestusaladele juurdepääsu piiramist. Turvameetmete liik valitakse lähtuvalt sellest, kui kriitilise tähtsusega on arvutisüsteem;
 - c) meetmeid, millega tagatakse dokumentide täpsus, täielikkus, kättesaadavus ja loetavus kogu säilitamistähtaja jooksul. Käsitsi kirjutatud kanded peavad olema selged, loetavad ja kustutatamatud.

Rakendatavad meetmed peavad olema vastavuses riskidega ja sellega, kui kriitilise tähtsusega on asjaomased andmed.

2. Selleks, et tagada iga dokumendi väljastamise, muutmise, asendamise ja eemaldamise jälgitavus, registreeritakse kõik muutmistoimingud (muudatuste register).
3. Dokumendiga seotud kande iga muudatus allkirjastatakse ja lisatakse muudatuse kuupäev. Muudatus tehakse nii, et säilib algse teabe lugemise võimalus. Asjakohasel juhul registreeritakse muudatuse põhjus.

VI PEATÜKK

TOOTMINE

Artikkel 26

Tootmise üldnõuded

1. Tootmistoiimingute (sealhulgas pakendamistoiimingute) ja kontrollide puhul järgitakse selgelt määratletud korda, mille eesmärk on tagada toote kvaliteet ning vastavus asjaomases tootmisloas ja müügiloas esitatud nõuetele.
2. Tootmise kvaliteeti või korratavust mõjutada võivad tootmisetapid ja nende olulised muudatused tuleb valideerida. Selle tagamiseks, et selliste tootmisprotsessidega on võimalik jätkuvalt saavutada soovitud tulemusi, tuleb teha korrapäraseid kordusvalideerimisi. Protsessi valideerimisel järgitakse V lisas esitatud nõudeid.
3. Tootmisprotsessid dokumenteeritakse nõuetekohaselt ning neid vaadatakse korrapäraselt läbi ja vajaduse korral täiustatakse. Enne tootmisprotsessis mis tahes muudatuse tegemist kaalutakse muudatuse mõju valmistoote kvaliteedile, samuti selle mõju seoses vajadusega tagada tootmise ühetaolisus. Müügiloa aluseks olevas toimikus kirjeldatud spetsifikatsioonide ja protsesside muudatusi ei rakendata enne, kui pädevad asutused on andnud selleks oma heakskiidu, välja arvatud muudatuste puhul, mida ei ole määruse (EL) 2019/6 artikli 61 kohaselt vaja hinnata.
4. Tehakse kättesaadavaks piisavad asjakohased vahendid protsessisestest kontrollide jaoks.
5. Juhistest või korrast kõrvalekaldumisest hoidutakse nii palju kui võimalik. Kõrvalekalde esinemisel peab vastutav isik selle kirjalikult heaks kiitma pärast seda, kui ta on hinnanud selle mõju kvaliteedile, ohutusele ja tõhususele, olles vajaduse korral kaasanud hindamisse pädeva isiku. Kõrvalekaldeid uuritakse, et teha kindlaks algpõhjus ning rakendada vajaduse korral parandus- ja ennetusmeetmeid.
6. Tootja teavitab müügiloa hoidjat kõikidest tootmistegevuse piirangutest, mis võivad põhjustada veterinaarravimi tavatuid tarnepiiranguid.

Artikkel 27

Materjalide ja toodete käitlemine

1. Materjalide ja toodete käitlemine, mis muu hulgas hõlmab vastuvõtmise, karantiini, proovivõtu, ladustamise, märgistamise ja pakendamise seotud aspekte, toimub vastavalt kirjalikule korrale või juhistele ning dokumenteeritakse vastavalt vajadusele.
2. Kõiki saabuval materjale kontrollitakse, veendumaks, et saadeti vastab tellimusele.
3. Vajaduse korral mahutid puhastatakse. Mahutite kahjustusi ja muid materjali kvaliteeti mõjutada võivaid probleeme (nt tõendeid pakendi terviklikkuse või pitseri rikkumise kohta) uuritakse, need registreeritakse ja neist teatatakse kvaliteedikontrolli eest vastutavale osakonnale.
4. Pakendamata toodete, vahetoodete ja proovide veotingimusi kontrollitakse, et tagada vastavus asjaomastele kindlaksmääratud tingimustele.
5. Saabuvate materjalide suhtes kehtestatakse kohe pärast vastuvõtmist füüsiline või halduslik karantiin seniks, kuni vastutav isik on pärast asjakohastele spetsifikatsioonidele vastavuse kontrollimist andnud loa nende karantiinist vabastamiseks. Kui üks materjalitarne hõlmab eri partiisid, käsitletakse proovide võtmisel, testimisel ja karantiinist vabastamisel iga partiid eraldi.

6. Kõiki materjale ladustatakse kvaliteedi tagamiseks vajalikes nõuetekohastes tingimustes ja korrapäraselt nii, et partiid oleksid üksteisest eraldatud (füüsiliselt või elektrooniliselt) ja varusid saaks roteerida.

7. Mahutid märgistatakse nõuetekohaselt; muu hulgas esitatakse järgmine teave:

- a) toote jaoks määratud nimetus ja asjakohasel juhul sisekood;
- b) partiile pärast vastuvõtmist määratud number;
- c) vajaduse korral sisu staatus (nt karantiinis, testimisel, vabastatud, tagasi lükatud);
- d) vajaduse korral aegumiskuupäev, mille möödumisel tuleb teha korduskatsed.

Täielikult arvutipõhise ladustamissüsteemi kasutamise korral ei ole vaja kogu punktides a–d osutatud teavet loetaval kujul etiketile kanda.

8. Kõik materjalid, pakendama toote mahutid, peamised seadmed ja asjakohasel juhul ka kasutatavad ruumid peavad tootmisprotsessi igal hetkel olema märgistatud või muul viisil tähistatud ning seejuures märgitakse ära töödeldav toode või materjal, toimeainesisaldus (kui see on asjakohane) ja partii number. Vajaduse korral märgitakse ka tootmisetapp.

9. Kuiva materjali või toote käitlemisel rakendatakse eriettevaatusabinõusid, et hoida ära tolmu teket ja levikut, eelkõige väga aktiivse või sensibiliseeriva materjali puhul.

Artikkel 28

Tarnijate kvalifitseerimine ja vastavus spetsifikatsioonidele

1. Veterinaarravimi tootmisel kasutatavate materjalide tarnijad kiidetakse heaks pärast nende sobivuse kontrollimist. Kriitilise tähtsusega materjalide puhul nõutakse tarnija kvalifitseerimist. Tarnija üle tehtava järelevalve määr peab olema proportsionaalne asjaomasest konkreetsest materjalist tulenevate toote kvaliteediga seotud riskidega.

2. Veterinaarravimite tootmisel kasutatavate materjalide kvaliteedinõuded (spetsifikatsioonid) lepitakse tarnijaga kokku ja dokumenteeritakse.

3. Müügiloo esitatud nõuetele vastavust kontrollitakse asjakohaste katsetega. Nõutava järelevalve ja täiendava testimise määr peab olema asjaomaste riskidega proportsionaalne. Testimisstrateegia peab olema põhjendatud ja miinimumnõudena tehakse iga partii puhul samasuse kontrollimiseks katsed kõikidest mahutitest võetud proovidega. Osast mahutitest proovide võtmine on vastuvõetav üksnes juhul, kui on kehtestatud kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetest lähtuv valideeritud kord, millega tagatakse mahutite nõuetekohane märgistamine, ning võimalikud kvaliteediriskid on maandatud, näiteks tarnija kvalifitseerimise kaudu.

Riskidest lähtuvalt viiakse sobivate ajavahemike järel läbi toimeainete ja muude kriitilise tähtsusega materjalide täiemahuline analüüs ning tulemusi võrreldakse tootja või tarnija analüüsitõendi andmetega, et kontrollida viimaste usaldusväärsust. Testimise võib tellida allhanke korras. Kui testimise käigus tuvastatakse lahknevusi, viiakse läbi uurimine ja võetakse asjakohased meetmed. Asjaomase materjali tootja või tarnija analüüsitõendeid ei loeta vastuvõetavaks enne, kui kõnealused meetmed on ellu rakendatud.

4. Ettevõttesisest testimist võib vähendada üksnes pärast seda, kui asjaomase toimeaine tarnija või tootja puhul on olemas piisavad kogemused, mis muu hulgas hõlmavad varem saabunud partiide hindamist ja varasemat nõuetele vastavust. Olulise tegurina käsitatakse ka mis tahes olulist muudatust toimeaine tootmise või testimise protsessides.

5. Toimeainete tootjate ja turustajate tegevuskohtades viiakse sobivate ajavahemike järel läbi riskipõhisel lähenemisviisil rajanevad auditid, veendumaks, et seal järgitakse head tootmistava ja head turustamistava ning ettenähtud spetsifikatsioone. Erilist tähelepanu pööratakse võimalikule ristsaastumisele muude tegevuskohas asuvate materjalidega. Puudused tehakse selgelt kindlaks ning vajaduse korral rakendatakse parandus- ja ennetusmeetmeid.

Artikkel 29

Ristsaastumise ärahoidmine

1. Veterinaarravimite tootmiseks ette nähtud alasid ja seadmeid ei kasutata üldjuhul muude toodete kui ravimite tootmiseks, välja arvatud juhul, kui kohaldatakse tulemuslikke meetmeid ristsaastumise ärahoidmiseks. Eelkõige hoidutakse biotsiidides ja taimekaitsevahendites kasutatavate keemiliste ainete tootmisest või ladustamisest aladel, mida kasutatakse veterinaarravimite tootmiseks või ladustamiseks, välja arvatud juhul, kui sama puhtusastmega sama ainet kasutatakse ka veterinaarravimite tootmiseks.
2. Kui veterinaarravimeid toodetakse alal, kus valmistatakse ka muid tooteid peale ravimite, rakendatakse sel alal ravimite head tootmistava.
3. Samas ruumis ei tehta üheaegselt ega järjestikku toiminguid eri toodetega, välja arvatud juhul, kui puudub segiajamise ja ristsaastumise risk.
4. Enne mis tahes tootmistoimingu alustamist rakendatakse meetmeid selle tagamiseks, et tööala ja seadmed on puhtad ning seal ei leidu materjale, tooteid, tootejääke ega dokumente, mis ei ole läbiviidava toimingu jaoks vajalikud. Materjalide segiajamine peab olema välistatud.
5. Tooted ja materjalid peavad igas tootmisetapis olema kaitstud mikroobidega ja muul viisil saastumise eest. Ristsaastumise riski hindamisel võetakse arvesse toote omadusi ja tootmisprotsessi näitajaid. Hinnatakse juhusliku ristsaastumise riski, mis on seotud tolmu, gaaside, aurude, aerosoolide, geneetilise materjali või organismide kontrollimatu eraldumisega toimeainetest või muudest tootmisel kasutatavatest materjalidest, seadmete pinnal esinevatest jääkidest või töötajate rõivastest.
6. Kehtestatakse kvaliteediriskide juhtimise põhimõtete alusel kindlaks tehtud meetmed ristsaastumise ärahoidmiseks. Ristsaastumise ärahoidmiseks võib muu hulgas kaaluda järgmisi meetmeid:
 - a) järjestikutootmise (ajalise eraldamise) ning valideeritud tulemuslikkusega tootmisjärgse puhastusprotsessi kasutamine kogu tootmiskohas või eraldi tootmisalal;
 - b) eraldatud alade kasutamine;
 - c) suletud süsteemide kasutamine töötlemiseks ning materjalide ja toodete teisaldamiseks;
 - d) õhulüüside ja rõhuerinevuste kasutamine eesmärgiga takistada võimalike õhu kaudu levivate saasteainete sattumist väljapoole teatavat kindlaksmääratud ala;
 - e) füüsilisel tõkkel põhinevate süsteemide, sealhulgas isolaatorite kasutamine tõkestusmeetmena;
 - f) konkreetsete seadmete või nende teatavate osade (nt filtrite) kasutamine üksnes teatud kindlat liiki toodete jaoks, millel on oma kindel riskiprofiil;
 - g) ühekordselt kasutatavatel toodetel põhinevate tehnoloogialahenduste kasutamine;
 - h) toote ja tootmisprotsessi eripäradele kohandatud valideeritud puhastamiskorra või saaste kõrvaldamise korra rakendamine. Vajalikud puhastustoimingud või saaste kõrvaldamise toimingud ning nende sagedus määratakse kindlaks riskihindamise alusel;
 - i) muud sobivad korralduslikud meetmed, näiteks spetsiaalse kaitseriietuse hoidmine alal, kus töödeldakse suure saastumiskõrgusega tooteid, asjakohased meetmed jäätmete, saastunud loputusvee ja määrdunud rõivaste käitlemiseks või töötajatele liikumispiirangute kehtestamine.
7. Kontrollistrateegias käsitletakse kõiki võimalikke riske, sealhulgas ruumide, seadmete ja töötajate tasandil võetavaid meetmeid, tootmisel kasutatavate materjalide kontrollimist, tulemusliku steriliseerimis- ja desinfitseerimiskorra rakendamist ning asjakohaseid seiresüsteeme. Kõik kohaldatavad meetmed peavad koos võimaldama tagada, et tootmiskohas valmistatud tooted ei saastu. Seejuures ei tohi tugineda üksnes ühele konkreetsele lõpp-protsessile ega valmistootele tehtavale katsele.

8. Rakendatud meetmete tulemuslikkust hinnatakse korrapäraselt vastavalt kehtestatud korrale. Selle hindamise tulemusena rakendatakse vajaduse korral parandus- ja ennetusmeetmeid.

Artikkel 30

Pakendamistoimingud

1. Igas pakendamiskohas või igal pakendamisliinil esitatakse käideldava toote nimetus ja partii number.
2. Täidetavad mahutid peavad olema enne täitmist puhtad. Märgistamine peab toimuma võimalikult kiiresti pärast täitmist ja sulgemist. Kui see ei ole võimalik, kohaldatakse asjakohast korda segiajamise ja valesti märgistamise ärahoidmiseks.
3. Trükitoimingute nõuetekohasust (näiteks koodnumbreid, aegumiskuupäevi) kontrollitakse ja tulemused registreeritakse. Pakendimaterjalidele trükitud või pressitud teave peab olema selge ning pleekimis- ja kustutamiskindel.
4. Kontrollitakse, kas kõik elektroonilised koodilugejad, märgiseloendurid ja muud sarnased seadmed töötavad nõuetekohaselt.
5. Rakendatakse asjakohaseid meetmeid segiajamise ärahoidmiseks, näiteks hoitakse ja veetakse lõigatud etikette ja muid lahtisi trükimaterjale eraldi suletud mahutites. Eriti hoolikas tuleb olla juhul, kui kasutatakse lõigatud etikette ja kui ületrükkimine toimub väljaspool liini. Segiajamise ärahoidmiseks on üldjuhul soovitatav kasutada lõigatud etikettide asemel etiketirulle.
6. Pakendamistoimingute käigus kontrollitakse toote juures järgmisi aspekte:
 - a) pakendite üldilme;
 - b) pakendite kompleksus;
 - c) kas kasutatakse õigeid tooteid ja pakendimaterjale;
 - d) kas ületrükk on õige;
 - e) liiniseireseadmete nõuetekohane toimimine.

Pakendamisliinilt eemaldatud proove ei panda tagasi.

7. Pakendamata toote ja pakendimaterjalide koguste ning tooteühikute arvu võrdlemisel täheldatud olulisi või ebatavalisi lahknevusi uuritakse ja sellekohased küsimused lahendatakse enne toote vabastamist.
8. Aegunud või vananenud esmapakendimaterjal ja trükitud pakendimaterjal hävitatakse ning selline kõrvaldamine registreeritakse. Kui trükitud ilma koodita materjal viiakse tagasi lattu, tehakse seda dokumenteeritud korra kohaselt.

Artikkel 31

Tagasilükatud, taaskasutusse võetud ja tagastatud materjalid

1. Tagasilükatud materjalid märgistatakse selgelt ja ladustatakse piiratud ligipääsuga alal eraldi. Need tagastatakse tarnijale või asjakohasel juhul töötatakse ümber või hävitatakse. Kõik võetavad meetmed peavad olema saanud volitatud töötajate heakskiidu ja nad peavad need registreerima.
2. Tagasilükatud materjalide ümbertöötamist võib lugeda vastuvõetavaks üksnes erandkorras ning tingimusel, et see ei mõjuta lõpptoote kvaliteeti ja materjal vastab müügiloo esitatud spetsifikatsioonidele. Nõutavatele spetsifikatsioonidele vastavate konkreetsest partiist materjalide taaskasutusse võtmine on võimalik alles pärast asjaomaste riskide, sealhulgas säilimisajale avalduva võimaliku mõju hindamist. Sellekohased andmed dokumenteeritakse.
3. Kvaliteedikontrolli osakond hindab vajadust ümbertöötatud valmistoode või ümbertöötatud materjali sisaldavat valmistoode täiendavalt testida.

4. Tagastatud tooted, mis ei ole enam tootja kontrolli all, hävitatakse, välja arvatud juhul, kui kvaliteedikontrolli osakond kinnitab, et need on kvaliteetsed. Sellisel hindamisel võetakse arvesse toote laadi, seisukorda ja ajalugu, võimalikke säilitamise eritingimusi ning toote vabastamisest möödunud aega. Toote kvaliteediga seotud kahtluste tekkimisel loetakse toode uuesti ringlusse laskmiseks ja korduskasutamiseks sobimatuks. Kõik võetud meetmed dokumenteeritakse.

Artikkel 32

Ioniseeriva kiirguse kasutamine

Kui veterinaarravimite tootmisel kasutatakse ioniseerivat kiirgust, järgitakse VII lisas esitatud lisanõudeid.

VII PEATÜKK

KVALITEEDIKONTROLL

Artikkel 33

Kvaliteedikontrolli üldnõuded

1. Luuakse muudest osakondadest sõltumatu kvaliteedikontrolli osakond ja hoitakse seda töös.
2. Kvaliteedikontrolli osakonnale eraldatakse piisavad vahendid, sealhulgas töötajad, ruumid ja seadmed, et tagada võimalused teha tootmistevõime laadile ja ulatusele vastavat tulemuslikku kvaliteedikontrolli.
3. Kvaliteedikontrolli osakond tagab asjakohaste katsete tegemise ning selle, et materjale ei vabastata kasutamiseks ja tooteid ei vabastata müümiseks või tarnimiseks enne, kui nende kvaliteet on tunnistatud rahuldavaks. Kvaliteedikontrolli osakond vastutab vähemalt järgmise eest:
 - a) kvaliteedikontrolli korra kehtestamine, kinnitamine ja rakendamine;
 - b) asjakohasel juhul järelevalve materjalide ja toodete võrdlus- ja säilitusproovide kontrollimise üle;
 - c) materjali- ja tootemahutite nõuetekohase märgistamise tagamine;
 - d) toodete säilivuse seire tagamine;
 - e) toote kvaliteediga seotud kaebuste uurimises osalemine.

Kõik esimese lõigu punktides a–e osutatud tegevused viiakse läbi kirjaliku korra alusel ja vajaduse korral dokumenteeritakse.

4. Kvaliteedikontrolli juht teeb järelevalvet kõikide kvaliteedikontrolli toimingute üle. Eelkõige vastutab ta järgmiste ülesannete täitmise eest:
 - a) spetsifikatsioonide, proovivõtuhistide, katsemeetodite ja muude kvaliteedikontrolli eeskirjade heakskiitmine;
 - b) vajalike katsete läbiviimise ja nendega seotud andmete hindamise tagamine;
 - c) nõuetekohase valideerimise tagamine;
 - d) tootmises kasutatavate materjalide, vahetoodete, pakendamata toodete ja valmistoote heakskiitmine või tagasilükkamine;
 - e) selle tagamine, et kvaliteedikontrolliks kasutatavad ruumid ja seadmed on kvalifitseeritud ja hooldatud;
 - f) lepinguliste analüütikute heakskiitmine ja järelevalve nende üle.

5. Kvaliteedikontrolliga tegelevatele töötajatele tagatakse juurdepääs tootmisaladele ja kõikidele kvaliteedikontrolli toimingute hindamiseks vajalikele dokumentidele, sealhulgas:

- a) spetsifikatsioonidele;
- b) proovide võtmist ja analüüsimist kirjeldavale korrale;
- c) katsearuannetele ja analüüsitõenditele;
- d) seadmete kalibreerimise ja kvalifitseerimise ning nende hooldamise korrale ja asjaomastele andmetele;
- e) asjakohasel juhul katsemeetodite valideerimise andmetele;
- f) vajaduse korral keskkonnaseire andmetele õhu ning vee ja muude kommunaaltaristu kaudu tarnitavate ressursside kohta;
- g) spetsifikatsioonile mittevastavate ja ootuspäratute tulemuste uurimise korrale.

6. Asjakohaseid kvaliteedikontrolli andmeid, näiteks katsetulemusi, saagiseid ja keskkonnaandmeid hinnatakse viisil, mis võimaldab analüüsida suundumusi. Spetsifikatsioonile mittevastavuste ja oluliste ebatüüpiliste suundumuste puhul hinnatakse nende võimalikku mõju turulolevatele partiidele. Kui hindamise tulemusena jõutakse järeldusele, et see võib mõjutada turustatava veterinaarravimi kvaliteeti või et võib eeldada tarneraskusi, teavitatakse sellest pädevaid asutusi.

7. Enne, kui valmis veterinaarravim müügiks või turustamiseks vabastatakse, viiakse läbi kvaliteedikontroll. See kontroll hõlmab kõiki asjakohaseid tegureid, sealhulgas tootmistingimusi, protsessisisese testimise tulemusi, tootmisdokumentide (sealhulgas pakendamisdokumentide) läbivaatamist, vastavust valmistoote spetsifikatsioonidele ja lõpliku valmispakendi kontrollimist.

8. Kvaliteedikontrolli võib tellida allhanke korras, tingimusel, et järgitakse artiklis 43 sätestatud nõudeid. Kui veterinaarravimite tootmisel kasutatavate materjalidega katsete tegemine tellitakse allhanke korras, teeb tootja või kolmas isik auditeid, et tagada vastavus asjakohastele hea tootmistava nõuetele ning ettenähtud spetsifikatsioonide või meetodite järgimine.

Artikkel 34

Proovide võtmine

1. Kehtestatakse proovivõtukava, milles võetakse arvesse veterinaarravimi kvaliteediga seotud riske ning käsitletakse nii tootmisprotsessis kasutatavaid eri materjale kui ka eri tootmisetappe.

2. Proovid peavad olema representatiivsed selle materjali- või tootepartii suhtes, millest need on võetud. Proovid võetakse vastavalt kirjalikule korrale, milles on kirjeldatud vähemalt järgmist:

- a) võetava proovi kogus;
- b) kasutatavad seadmed ja mahutid;
- c) ettevaatusabinõud saastumise ärahoidmiseks;
- d) muud nõutavad ettevaatusabinõud, eelkõige steriilsete või kahjulike materjalide puhul;
- e) võetud proovide säilitustingimused;
- f) kasutatud seadmete puhastamise juhised.

3. Proovide võtmise eest vastutavaid töötajaid koolitatakse järgmistel teemadel:

- a) proovivõtumeetodid ja -seadmed;
- b) ristsaastumise riskid;
- c) ebastabiilsete või steriilsete ainete puhul rakendatavad ettevaatusabinõud;
- d) mis tahes ootamatute või ebatavaliste asjaolude registreerimise vajadus;
- e) muud proovivõtukorra rakendamisega seotud aspektid.

4. Proovivõtumahutil peab olema etikett, kus on kirjas mahuti sisu, partii number, proovivõtkuupäev ja mahutid, millest proovid on võetud. Kui mahuti on liiga väike, võib kaaluda vöötkoodi või mõne muu kõnealusele teabele juurdepääsu võimaldava vahendi kasutamist.

Proovivõtumahuteid käideldakse ja ladustatakse nii, et nende segiajamise ja mahuti sisu riknemise risk oleks minimaalne. Järgitakse müügiloas esitatud säilitustingimusi.

5. Proove säilitatakse pädevatele asutustele kättesaadavana järgmiste ajavahemike vältel:

a) valmistoote igast partiist võetud võrdlusproove ja/või säilitusproove säilitatakse vähemalt üks aasta pärast säilimisaja lõppkuupäeva. Võrdlusproov peab olema pakendatud lõplikku esmapakendisse.

Kui tegemist on suurekoguselise esitlusvormiga, mille puhul ei ole võimalik säilitada igast partiist lõpp-pakendis proove, tagab tootja, et igast partiist säilitatakse piisavas koguses representatiivseid proove ning et säilitamiseks kasutatav mahuti koosneb samast materjalist kui esmapakend, milles toodet turustatakse;

b) veterinaarravimite tootmisel kasutatavate muude materjalide kui lahustite, gaaside ja vee võrdlusproove säilitatakse vähemalt kaks aastat pärast toote vabastamist. Seda ajavahemikku võib lühendada, kui asjaomase spetsifikatsiooni kohane materjali säilimisae on lühem;

c) pakendimaterjalide näidiseid säilitatakse asjaomase valmistoote säilimisaja lõpuni. Sel otstarbel on lubatud kasutada ka võrdlus- ja/või säilitusproovide osana säilitatavaid trükitud materjale.

Valmistoodete puhul võib võrdlusproovi ja säilitusproovi käsitada teineteist asendavana.

6. Võrdlusproovid peavad olema piisava suurusega, et võimaldada kooskõlas müügiloaga analüüsida partiid täies mahus vähemalt kahel korral.

7. Kui müügiloa hoidja ja partii vabastamise eest vastutav üksus ei ole üks ja sama isik või kui tootmine või partii vabastamine toimub mitmes tegevuskohas, määratakse kirjalikult kindlaks, kes vastutab võrdlus- ja säilitusproovide võtmise ja säilitamise eest.

8. Tagatakse, et asjakohaste katsete tegemise võimekus on olemas veterinaarravimi kogu säilimisaja jooksul.

Artikkel 35

Katsed

1. Katsete tegemise eesmärk on tagada, et valmistoote iga partii vastab asjakohastele spetsifikatsioonidele ja müügiloa tingimustele. Katsed tehakse asjakohastes tootmisetappides, et kontrollida toote kvaliteedi jaoks olulisi tingimusi. Katsemeetodid peavad olema valideeritud.

2. Tehtud katsete kohta säilitatakse järgmisi andmeid:

a) materjali või toote nimetus ja asjakohasel juhul ravimivorm;

b) partii number ja vajaduse korral tootja või tarnija;

c) viited asjakohastele spetsifikatsioonidele ja katsemeetoditele;

d) katsetulemused, sealhulgas tähelepanekud ja arvutused, ning viide analüüsitõenditele, kui need on olemas;

e) katsete tegemise kuupäevad;

f) katseid läbi viinud isikute identifitseerimisandmed;

g) vajaduse korral katsetulemusi ja arvutusi kontrollinud isikute identifitseerimisandmed;

- h) selge kinnitus heakskiitmise või tagasilükkamise kohta (või muu staatust käsitlev otsus) ja vastutava isiku allkiri koos kuupäevaga;
- i) viide kasutatud seadmetele.

3. Võrdlusstandardid peavad olema ettenähtud viisil kasutamiseks sobivad. Nende kvalifitseerimis- või sertifitseerimisalane staatus dokumenteeritakse. Kui on olemas ametlikult tunnustatud allikast pärit, asjaomases kompendiumis kirjeldatud võrdlusstandardid, kasutatakse neid eelistatult esmase võrdlusstandardina, välja arvatud juhul, kui nende mittekasutamine on nõuetekohaselt põhjendatud. Teiseste standardite kasutamine dokumenteeritakse ja tõendatakse, et need on esmaste standarditega vastavusse viidavad. Asjaomases kompendiumis käsitletud materjale kasutatakse asjaomases monograafias kirjeldatud otstarbel, kui asjaomane pädev asutus ei ole andnud luba toimida teisiti.

4. Kvaliteedikontrolli katsetes kasutatavad materjalid, näiteks reaktiivid, söötmed, klaasnõud ja võrdlusstandardid, peavad olema sobiva kvaliteediga ja neid tuleb kasutada vastavalt tootja juhistele, välja arvatud juhul, kui muul viisil kasutamine on teaduslikult põhjendatud. Reaktiivide ja söötmete etiketil esitatakse nende säilimisaeg ja konkreetsed säilitustingimused. Vajaduse korral kaalutakse nende vastuvõtmisel või enne nende kasutamist nende samasuse kontrollimist või nende testimist.

5. Koostisosade, materjalide või toodete testimiseks kasutatavaid loomi hoitakse enne nende kasutamist vajaduse korral karantiinis. Loomade eest hoolitsetakse ja neid kontrollitakse nii, et on tagatud nende sobivus ettenähtud otstarbel kasutamiseks. Peale selle tuleb loomad identifitseerida ja pidada asjakohast arvestust nende varasema kasutamise üle.

6. Kasutatud mikrobioloogilised söötmed ja tüved muudetakse standardkorra kohaselt saastevabaks ja kõrvaldatakse viisil, mis võimaldab hoida ära ristsaastumist.

Artikkel 36

Säilivuse seire püsiprogramm

1. Pärast müügiloo saamist rakendatakse programmi, mille eesmärk on kontrollida, kas veterinaarravim vastab müügiloo esitatud asjakohastes säilitustingimustes ja turustamiseks ette nähtud pakendis säilimisaja jooksul jätkuvalt spetsifikatsioonidele (edaspidi „säilivuse seire püsiprogramm“).

2. Säilivuse seire püsiprogrammi kirjeldatakse kirjalikus eeskirjas, millega nähakse muu hulgas ette testitavate partiide arv, kasutatavad katsemeetodid, vastuvõetavuskriteeriumid ja testimissagedus. Säilivuse seire püsiprogrammi meetodika võib põhjendatud juhtudel erineda lähenemisviisist, mida kasutati müügiloo taotluses esitatud säilivusandmete kogumiseks (näiteks kasutatakse erinevat testimissagedust).

3. Säilivuse püsiuuringutes kasutatakse üldjuhul seda valmistoodet, mille tootja on vabastanud, välja arvatud juhul, kui teistsuguse lähenemisviisi kasutamine on nõuetekohaselt põhjendatud. Kui vahetooteid või pakendamata tooteid ladustatakse pikaajaliselt, kaalutakse vajadust analüüsida säilivuse seire püsiprogrammi raames ka neid partiid, mis on toodetud pikaajaliselt ladustatud materjalidest. Säilivuse seire püsiprogrammi raames ei ole vaja uurida manustamiskõlblikuks muudetud toote säilivust.

4. Partiide arv ja testimissagedus peavad olema piisavad, et võimaldada suundumuste analüüsi, ning nende kindlaksmääramisel tuleb arvesse võtta asjaomaseid riske, mis tulenevad näiteks tootmises tehtud suurematest muudatustest, olulistest kõrvalekalletest või taastöötlemis- või ümbertöötamistoimingutest. Säilivuse seire püsiprogrammi raames vaadeldakse igal aastal iga toimeainesisalduse ja pakendiliigi puhul vähemalt ühte tootepartiid, välja arvatud juhul, kui asjaomasel aastal ei toodeta ühtki partiid või kui teistsuguse sageduse kasutamine on muul viisil põhjendatud. Eelkõige võib testimissagedust kohandada juhul, kui säilivuse püsiseire nõuab loomkatsete tegemist ja sobivad alternatiivsed meetodid puuduvad. Kui see on eeskirjas teaduslikult põhjendatud, võib kasutada äärmusepõhist või maatriksipõhist lähenemisviisi.

5. Säilivuse püsiuuringute tulemused vaadatakse korrapäraselt läbi ja tehakse vastutavatele töötajatele, eelkõige pädevale isikule kättesaadavaks. Kõikide kogutud andmete kokkuvõte säilitatakse.

Artikkel 37

Katsemeetodite tehniline üleviimine

1. Enne katsemeetodi üleviimist kontrollitakse lähtekohas, kas katsemeetod vastab müügiloa tingimustele ja asjakohastele regulatiivsetele nõuetele.
2. Katsemeetodite üleviimist ühest laborist (lähtelaborist) teise (sihtlaborisse) kirjeldatakse vastavas üksikasjalikus eeskirjas.
3. See eeskiri sisaldab muu hulgas järgmist:
 - a) tehtavate katsete ja asjaomase üleviidava katsemeetodi kirjeldus;
 - b) võimalike konkreetsete koolitusnõuete kirjeldus;
 - c) analüüsitavate standardite ja proovide kirjeldus;
 - d) katsematerjali veo ja säilitamisega seotud võimalike eritingimuste kirjeldus;
 - e) vastuvõetavuskriteeriumid.
4. Eeskirjast kõrvalekaldumisi uuritakse enne tehnilise üleviimise protsessi lõpuleviimist. Tehnilise üleviimise aruandes dokumenteeritakse selle protsessi võrdluspõhised tulemused ja määratakse vajaduse korral kindlaks kasutusala, mille puhul tuleb katsemeetodit veel täiendavalt valideerida.

VIII PEATÜKK

SERTIFITSEERIMINE JA PARTIIDE VABASTAMINE

Artikkel 38

Pädev isik

1. Liidu igas veterinaaravimite tootmiskohas peab olema vähemalt üks pädev isik.
2. Määruse (EL) 2019/6 artikli 97 lõikes 6 sätestatud kohustuse täitmiseks veendub pädev isik vähemalt järgmises:
 - a) veterinaaravimite tootmisel kasutatavate materjalide ja pakendimaterjalide allikas ja spetsifikatsioonid vastavad müügiloa tingimustele;
 - b) toimeained on toodetud kooskõlas hea tootmistavaga ja nende turustamisel on järgitud head turustamistava;
 - c) asjakohasel juhul vastavad kõikide tootmisel kasutatavate materjalide viirusohutus ja mikrobioloogiline ohutus ning transmissiivsete spongioossete entsefalopaatiatega seotud staatus müügiloa tingimustele;
 - d) kõik tootmisetapid, mis hõlmavad ka kontrolli ja testimist, on läbi viidud müügiloa kohaselt ja selles märgitud lubatud tootmiskohas ning kooskõlas hea tootmistavaga;
 - e) on läbi viidud kõik nõutavad protsessisisesed kontrollid, sealhulgas keskkonnaseire, ning on olemas sellekohased dokumendid;
 - f) valmistoote kvaliteedikontrolli katsete andmetest nähtub vastavus asjakohastele spetsifikatsioonidele või asjakohasel juhul reaalajas testimisel põhineva vabastamise programmi nõuetele;
 - g) pidevalt kogutavad säilivusandmed toetavad jätkuvalt sertifitseerimist;
 - h) on hinnatud tootmisprotsessis või testimisel ilmnenu kõrvaldale mõju ning kõik täiendavad kontrollid ja katsed on lõpule viidud;
 - i) on hinnatud tootmisprotsessis või testimises tehtud muudatuse mõju ning kõik täiendavad kontrollid ja katsed on lõpule viidud;

- j) tootmiskohtades ning toimeainete tootmise või testimisega seotud kohtades tehtud auditid toetavad partii sertifitseerimist;
- k) allhanke korras toimuva tootmise või testimise puhul on kehtestatud alltöövõtulepingus sätestatud meetmed;
- l) kõik uurimised sertifitseeritava partii kvaliteeti mõjutada võivates küsimustes on piisavas mahus lõpule viidud, et toetada partii sertifitseerimist;
- m) rakendatakse sisekontrolli programmi.

Esimeses lõigus kirjeldatud kontrollide läbiviimise eest vastutav pädev isik võib delegeerida need ülesanded asjakohase väljaõppe saanud töötajatele või kolmandatele isikutele.

3. Pädeval isikul on juurdepääs kõikidele dokumentidele, mis on seotud tema vastutusalas olevate etappidega, sealhulgas müügiloo üksikasjadele, mis on vajalikud asjaomastele nõuetele vastavuse hindamiseks, ning asjakohastele andmetele veterinaarravimi kogu tootmisprotsessi, sealhulgas võimalike imporditoimingute kohta.

4. Kui veterinaarravimi ühe ja sama partii hindamise on kaasatud rohkem kui üks pädev isik, määratakse kirjalikult kindlaks selge vastutuse jaotus nende vahel, sealhulgas võimalike kõrvalekallete hindamise eest vastutamise üksikasjad.

5. Pädev isik võib tugineda kolmanda isiku tehtud audititele, millega tõendatakse hea tootmistava järgimist konkreetsetes tootmiskohtades. Sel juhul kohaldatakse artikli 43 nõudeid. Pädeval isikul on juurdepääs kõikidele audititulemuste läbivaatamise seisukohast olulistele dokumentidele.

Auditariuande kinnitamisel võtab pädev isik arvesse järgmist:

- a) kas auditariuandes on hea tootmistava üldnõudeid, näiteks tarnitavat toodet hõlmava kvaliteedijuhtimissüsteemi ning tootmis- ja kvaliteedikontrolli korraga seotud nõudeid käsitletud piisava üksikasjalikkusega, võimaldamaks jõuda järeldusele, et auditiga hõlmatud asjaomaste tegevuste puhul on järgitud müügiloo tingimusi ja head tootmistava;
- b) kas allhanke korras tellitud tegevuste puhul on kontrollitud vastavust müügiloo tingimustele ja heale tootmistavale.

Artikkel 39

Sertifitseerimine ja partiide vabastamine

1. Veterinaarravimi partiid võib müügiks või turustamiseks vabastada alles pärast seda, kui pädev isik on kontrollariuandes kinnitanud, et veterinaarravimi iga partii on toodetud ja seda on testitud vastavalt müügiloo nõuetele ja heale tootmistavale. Sertifitseerimist võib teha ainult müügiloo kirjeldatud tootja pädev isik. Partii vabastamise tõendi näidisvorm on esitatud VIII lisas.

2. Pädev isik võib tugineda reaajas testimisel põhinevaks vabastamiseks või parameetripõhiseks vabastamiseks kogutavatele andmetele üksnes juhul, kui on täidetud IX lisas esitatud tingimused ja nõuded.

3. Pädev isik registreerib lõikes 1 osutatud sertifitseerimisega seotud tõendid selleks ette nähtud registris või samaväärses dokumendis. Kõnealune register või samaväärne dokument peab olema ajakohastatud ja jääb pädeva asutuse käsutusse üheks aastaks pärast selles käsitletud partii säilimisaja lõppu või vähemalt viieks aastaks pärast seda, kui pädev isik on partii sertifitseerinud, olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.

4. Veterinaarravimi partiid sertifitseeriv pädev isik võib täielikult vastutada partii kõikide tootmisetappide eest või jagada seda vastutust teiste pädevate isikutega, kes kinnitavad partii tootmise ja kontrollimise teatud konkreetsete etappide nõuetekohasust.

Kui tootmiskohas toimub üksnes osa tootmistegevusest, kinnitab selle tootmiskoha pädev isik vähemalt seda, et asjaomases tootmiskohas tehtud toimingud on kooskõlas hea tootmistavaga ja tingimustega, mis on esitatud tootmiskohas ette nähtud tegevusi üksikasjalikult kirjeldavas kirjalikus lepingus. Teatavat osa tootmisest võib läbi viia üksnes tootmiskohas, mille jaoks on antud müügiloo tingimuste kohane luba. Tootmistegevuse teatavat osa käsitleva kinnituse näidisvorm on esitatud VIII lisas.

5. Kui valmistoote eri partiid pärinevad samast pakendamata toote partiist, võib valmistoote eri partiide sertifitseerimisel lähtuda varem sertifitseeritud partii kvaliteedikontrollist, kui see on kvaliteediriskide juhtimise põhimõtete alusel põhjendatud. Pädev isik veendub vähemalt järgmises:

- a) on täidetud asjakohased nõuded seoses pakendamata toote ladustamisega enne pakendamist;
- b) valmistoote partii ladustamisel ja vajaduse korral vedamisel on järgitud nõutavaid tingimusi;
- c) saadetist on ladustatud ja veetud turvaliselt ning puuduvad tõendid selle rikkumise kohta;
- d) toode on identifitseeritud;
- e) testimisel kasutatud proovid on representatiivsed kõikide pakendamata toote partiist pärinevate valmistoote partiide suhtes.

6. Kui pädev isik on veterinaaravimi partii lõike 1 kohaselt sertifitseerinud, teavitab ta toodet vabastavat tootmiskohta ametlikult ja üheselt mõistetavalt selle partii vabastatavaks tunnistamisest.

7. Partii jääb kuni lõikes 6 osutatud vabastatavaks tunnistamiseni asjaomasesse tootmiskohta või saadetakse karantiini-tingimuses teise selleks loa saanud tootmiskohta. Kehtestatakse kaitsemeetmed selle tagamiseks, et sertifitseerimata partiisid ei vabastata. Need kaitsemeetmed võivad olla füüsilised (eraldamine ja märgistamine) või elektroonilised (valideeritud arvutisüsteemide kasutamine). Kõnealuseid kaitsemeetmeid enneaegse vabastamise ärahoidmiseks kohaldatakse ka sertifitseerimata partiide viimisel ühest loa saanud tootmiskohast teise.

Artikkel 40

Lisakaalutlused seoses veterinaaravimite impordiga

1. Pädev isik saab määruse (EL) 2019/6 artikli 97 lõikes 7 sätestatud kohustuse täitmiseks vajaliku sertifitseerimise läbi viia alles pärast toote füüsilist importimist. Füüsilise importimise koha ja sertifitseerimise/kinnitamise eest vastutava pädeva isiku tegevuskoha jaoks antakse luba vastavalt määruse (EL) 2019/6 artikli 88 lõikele 1.

2. Imporditava tootest võetavad proovid peavad olema asjaomase partii suhtes täielikult representatiivsed. Imporditava partii testimiseks vajalikud proovid ning võrdlus- ja/või säilitusproovid võetakse vastavalt dokumenteeritud korrale ning seda võib teha kas pärast liitu saabumist või kolmandas riigis asuvas tootmiskohas. Proovivõtuga seotud kohustused määratakse kindlaks tootmiskohtade vahelises kirjalikus lepingus. Kõiki väljaspool liitu võetud proove veetakse tingimustes, mis on samaväärsed nende päritolupartii vedamise tingimustega.

3. Kui proovid võetakse kolmanda riigi tootmiskohas, tuleb lõikes 2 osutatud dokumenteeritud korra kasutamist põhjendada lähtuvalt kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetest ning see kord peab hõlmama vähemalt järgmisi elemente:

- a) tootmistegevuse, sealhulgas proovide võtmise auditid kolmanda riigi tootmiskohas ning nii asjaomase partii kui ka proovide järgneva veo etappide hindamine eesmärgiga tagada, et proovid on imporditava partii suhtes representatiivsed;

- b) põhjalik analüüs, mille tulemused toetavad järeldust, et kolmandas riigis võetud proovid on pärast importimist partii suhtes representatiivsed, ning mis hõlmab vähemalt järgmist:
- proovivõtuprotsessi kirjeldus;
 - proovide ja imporditava partii veotingimuste kirjeldus, kusjuures kõik erinevused peavad olema põhjendatud;
 - kolmandas riigis võetud proovide ja pärast importimist võetud proovide võrdlev analüüs. Lahknevuste või ootuspäratute tulemuste korral need dokumenteeritakse ja neid uuritakse;
 - proovide võtmise ja partii importimise vahelise ajavahemiku arvessevõtmine ning sobivate kindlaksmääratud tähtaegade kehtestamist toetavate andmete kogumine;
- c) pärast importimist pisteliselt võetavaid proove analüüsitakse korrapäraselt eesmärgiga põhjendada jätkuvat tuginemist kolmandas riigis võetud proovidele;
- d) enne partii sertifitseerimist kontrollitakse valmistoote ja proovide ladustamis- ja veotingimusi;
- e) partiid käsitlev kolmanda riigi tootmiskohast pärit dokumentatsioon peab olema importijale arusaadavas vormingus ja keeles;
- f) asjakohased tellimis- ja tarnedokumendid peavad olema sertifitseerimise eest vastutavas tootmiskohas kontrollimiseks kättesaadavad;
- g) kui partii jagatakse osadeks ja osakogused imporditakse eraldi, kontrollitakse koguste võrdlemise tulemusi ja dokumenteeritakse need. Võimalikke lahknevusi uuritakse partii sertifitseerimise eest vastutava pädeva isiku vastutusel;
- h) sertifitseerimise eest vastutavas tootmiskohas tagatakse säilivuse seire püsiprogrammi rakendamine ning võrdlus- ja säilitusproovide võtmine. Säilivuse seire püsiprogrammi võib rakendada ka kolmanda riigi tootmiskohas.
4. Sertifitseerimise eest vastutav tootmiskoht kvalifitseerib kolmanda riigi tootja ja teeb korrapäraselt järelevalvet, mis muu hulgas hõlmab kohapealseid auditeid ning mille eesmärk on tagada müügiolao tingimuste ja hea tootmistava järgimine.

Artikkel 41

Ümberpakendamine

Üksnes ümberpakendamisega tegeleva tootmiskoha pädev isik kinnitab, et ümberpakendamine on toimunud kooskõlas asjakohaste hea tootmistava nõuetega.

Artikkel 42

Kavandamata kõrvalekallete käsitlemine

Tootmisprotsessiga või analüütilise kontrolli meetoditega seotud kavandamata kõrvalekalde esinemisel võib pädev isik kinnitada nõuetele vastavust või sertifitseerida partii üksnes juhul, kui on täidetud järgmised tingimused:

- (a) toimeained, abiained, pakendimaterjalid ja valmistooted vastavad spetsifikatsioonidele;
- (b) kõrvalekalde mõju on põhjalikult hinnatud ja hindamise tulemused toetavad järeldust, et juhtumil ei ole negatiivset mõju toote kvaliteedile, ohutusele ega tõhususele;
- (c) vajaduse korral on hinnatud vajadust lisada asjaomane partii või asjaomased partiid säilivuse seire püsiprogrammi.

IX PEATÜKK

ALLHANKE KORRAS TELLITUD TEGEVUSED

Artikkel 43

Allhanke korras tellitud tegevusi käsitlevad nõuded

1. Veterinaarravimite tootmise või kontrolliga seotud tegevuste tellimine allhanke korras toimub kirjaliku lepingu alusel, milles on selgelt piiritletud iga osalise kohustused.
2. Tootja (edaspidi „töö tellija“) hindab töövõtja (edaspidi „tellimuse täitja“) sobivust allhanke korras tellitava tegevuse läbiviimiseks.
3. Töö tellija tagab, et tellimuse täitjale edastatakse piisavalt teavet allhanke korras toimuva tegevuse läbiviimiseks ning et tellimuse täitja on teadlik kõikidest asjaomase toote või tööga seotud probleemidest, mis võivad ohustada ruume, seadmeid, töötajaid, teisi materjale või teisi tooteid.
4. Lepingus sätestatakse järgmised täiendavad tingimused:
 - a) tellimuse täitja järgib head tootmistava;
 - b) tellimuse täitja võimaldab töö tellijal ja pädevatel asutustel viia läbi allhanke korras tellitud tegevusega seotud auditeid ja kontrole;
 - c) kõik allhanke korras tellitud tegevusega seotud dokumendid ja võrdlusproovid edastatakse töö tellijale või talle tagatakse neile juurdepääs;
 - d) tellimuse täitja ei tohi ilma töö tellija kirjaliku loata tellida omakorda allhanke korras ühtki talle lepingu alusel usaldatud tööd.
5. Töö tellija vaatab allhanke korras tellitud tegevustega seotud dokumendid ja tulemused läbi ja hindab neid ning võtab vajaduse korral asjakohaseid meetmeid.

X PEATÜKK

KVALITEEDIVEAD JA TOODETE TAGASINÕUDMINE

Artikkel 44

Kvaliteedivead

1. Luuakse süsteem selle tagamiseks, et kõik kvaliteediga seotud suuliselt või kirjalikult esitatud kaebused registreeritakse, neid uuritakse põhjalikult ja rakendatakse asjakohaseid meetmeid, mis hõlmavad vajaduse korral ka veterinaarravimite tagasinõudmist.
2. Kvaliteediga seotud kaebuste ja kvaliteedivigade uurimise eest vastutavad töötajad on turundus- ja müügiosakondadest sõltumatud, välja arvatud põhjendatud juhtudel. Kui asjaomast partiid sertifitseeriv pädev isik ei osale uurimises, teavitatakse teda uurimisest õigeaegselt.
3. Töötatakse välja tegevuskord, milles kirjeldatakse meetmeid, mida tuleb võtta kvaliteediga seotud kaebuse saamisel. Kõnealusel tegevuskorras käsitletakse vähemalt järgmist:
 - a) kvaliteedivea ulatuse kindlakstegemine;
 - b) kvaliteediveast tulenevate riskide hindamine;
 - c) kvaliteedivea võimalike algpõhjuste kindlakstegemine, või kui sellist algpõhjust ei ole võimalik tuvastada, siis kõige tõenäolisem põhjus;
 - d) vajadus asjakohaste riski minimeerimise meetmete järele;

- e) vajadus parandus- või ennetusmeetmete järele;
 - f) tagasinõudmise korral veterinaarravimi kättesaadavusele avalduda võiva mõju hindamine;
 - g) ettevõttesisene ja väljapoole suunatud teavitustegevus.
4. Kui kvaliteediga seotud kaebuste ja kvaliteedivea kahtluste käsitlemist hallatakse organisatsioonis keskselt, dokumenteeritakse iga osalise roll ja kohustused.
5. Kui veterinaarravimit toodab üksus, kes ei ole müügiloa hoidja, määratakse kirjalikult kindlaks tootja, müügiloa hoidja ja kõikide teiste asjaomaste kolmandate isikute roll ja kohustused.
6. Kui partiis tuvastatakse kvaliteediviga või kahtlustatakse selle esinemist, kaalutakse, kas on vaja kontrollida teisi partiisid või asjakohasel juhul teisi tooteid, et teha kindlaks, kas see viga mõjutab ka neid. Uuritakse partiisid, mis võivad sisaldada teatavat osa veaga partiist või koostisosast.
7. Kvaliteedivigade uurimise raames vaadatakse läbi varasemad kvaliteedivigu käsitlevad aruanded ja mis tahes muu asjakohane teave, mis viitab konkreetsetele või korduvatele probleemidele.
8. Uurimise käigus on esmatähtis tagada asjakohaste riski minimeerimise meetmete võtmine. Kõik vastuvõetud otsused ja meetmed peavad kajastama riskitaset ja need dokumenteeritakse. Jälgitakse rakendatud parandus- ja ennetusmeetmete tulemuslikkust.
9. Kvaliteedivigadest teatatakse õigeaegselt müügiloa hoidjale. Kui tegemist on kinnitust leidnud kvaliteediveaga, mis võib viia toote tagasinõudmiseni või põhjustada tavatuid tarnepiiranguid, teavitatakse sellest ka pädevaid asutusi. Artiklis 42 kirjeldatud kavandamata kõrvalekalletest ei ole vaja teatada.
10. Kvaliteedivigade kõrvaldamise meetmed peavad olema asjaomaste riskidega proportsionaalsed ning esikohale seatakse ravitavate loomade kaitsmine ja kasutajate ohutus. Võimaluse korral arutatakse võetavaid meetmeid eelnevalt asjaomaste pädevate asutustega.

Artikkel 45

Toodete tagasinõudmine

1. Kehtestatakse toodete tagasinõudmise kord, milles muu hulgas kirjeldatakse, kuidas tuleb tagasinõudmist alata, keda tuleb tagasinõudmise korral teavitada (muu hulgas asjaomaseid asutusi) ja kuidas tuleb tagasinõutud materjali käidelda. Määratakse selgelt kindlaks tootja ja müügiloa hoidja roll ja ülesanded seoses tagasinõudmise algatamise ja korraldamisega.
2. Tagatakse, et tagasinõudmistoiminguid saab alustada viivitamata ja igal ajal. Teatavatel juhtudel ning tarbijate või loomade tervise kaitsmiseks võib olla vaja nõuda toode tagasi enne kvaliteedivea algpõhjuse või täieliku ulatuse kindlakstegemist.
3. Tagasinõudmise korra tulemuslikkust nii tööajal kui ka väljaspool tööaega hinnatakse korrapäraselt. Kaalutakse võimalust korraldada matkitud tagasinõudmisi ning tehtava hindamise tulemused dokumenteeritakse.
4. Tagasinõutud tooted identifitseeritakse ja ladustatakse eraldi turvalisel alal, kuni tehakse otsus selle kohta, mis nendest saab. Tagasinõudmise edenemise üle peetakse arvestust kuni tagasinõudmismenetluse lõpetamiseni ja lõpparuande koostamiseni ning muu hulgas võrreldakse asjaomaste toodete või partiide tarnekoguseid tagasi saadud kogustega.
5. Kõiki asjaomaseid pädevaid asutusi teavitatakse tagasinõudmisest enne selle algatamist, välja arvatud juhul, kui tarbijate või loomade tervise kaitsmiseks on vaja võtta kiireloomulisi meetmeid. Pädevaid asutusi teavitatakse ka olukordadest, kus veaga partiid ei ole kavas tagasi nõuda, sest partii on aegunud.
6. Peale tagasinõudmise võib kvaliteedivigadest tulenevate riskide juhtimiseks kaaluda ka muude riskivähendusmeetmete võtmist, näiteks tervishoiutöötajatele asjakohase teabe edastamist. Selline tegevus arutatakse pädevate asutustega läbi ja lepitakse nendega kokku.

XI PEATÜKK

LÕPPSÄTTED

Artikkel 46

Jõustumine ja kohaldamine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates 16. juulist 2026.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 17. oktoober 2025

Komisjoni nimel

president

Ursula VON DER LEYEN

I LISA

STERIILSED TOOTED JA ASEPTILINE TOOTMINE

I JAGU

KOHALDAMISALA

Käesolevas lisas esitatud lisanõudeid kohaldatakse steriilsete toodete ja aseptilisi tootmistingimusi nõudvate toodete valmistamise suhtes.

II JAGU

ÜLDPÕHIMÕTTED

- II.1. Steriilsete toodete tootmise suhtes kohaldatakse erinõudeid, et minimeerida mikroobide, osakeste ja endotoksiinide/pürogeenidega saastumise riski. Erilist tähelepanu pööratakse järgmistele aspektidele:
- (a) ruumid, seadmed ja protsessid peavad olema asjakohaselt projekteeritud, kvalifitseeritud ja/või valideeritud ning vajaduse korral tuleb neid pidevalt kontrollida. Kaalutakse asjakohaste tehnoloogialahenduste (nt piiratud juurdepääsuga tõkkesüsteemide, isolaatorite, robotisüsteemide, kiir-/alternatiivmeetodite ja pidevseiresüsteemide) kasutamist, et kaitsta toodet paremini võimaliku välisest allikast pärit endotoksiinide/pürogeenide, osakeste ja mikroobidega saastumise eest ning aidata kiiresti tuvastada keskkonnas ja tootes esineda võivaid saasteaineid;
 - (b) töötajad peavad olema piisavate kogemuste, kvalifikatsiooni ja väljaõppega ning eelkõige tundma steriilsete toodete kaitsmist käsitlevaid põhimõtteid;
 - (c) steriilsete toodete tootmisel rakendatavaid protsesse ja seiresüsteeme kavandavad, tellivad, kvalifitseerivad, jälgivad ja vaatavad korrapäraselt läbi töötajad, kellel on asjakohased teadmised (muu hulgas teadmised asjaomase protsessiga seotud aspektide kohta ning asjakohased mikrobioloogiaalased ja inseneriteadmised);
 - (d) tooraineid ja pakendimaterjale tuleb nõuetekohaselt kontrollida ja testida eesmärgiga tagada, et need on biokoormuse ja endotoksiinide/pürogeenide sisalduse poolest kasutamiseks sobivad;
 - (e) steriilsete toodete tootmise lõpptoimingute ja ladustamisega seotud protsessid ei tohi ohustada toodete steriilsust. Sellega seoses tuleb pöörata tähelepanu mahutite terviklikkusele ja nõuetekohaste ladustamistingimuste säilitamisele;
 - (f) kõiki mittevastavusi, näiteks steriilsustestide ebasoodsaid tulemusi, jälgitavate keskkonnatingimuste kõrvalekaldeid ja kehtestatud korrast hälbimist tuleb enne partii sertifitseerimist või vabastamist nõuetekohaselt uurida. Uurimise käigus tehakse kindlaks mittevastavuse võimalik mõju asjaomasele protsessile ja toote kvaliteedile, samuti teistele protsessidele ja partiidele. Toote või partii uurimisse kaasamine või uurimise alt välja jätmine peab olema selgelt põhjendatud ja see põhjendus dokumenteeritakse.
- II.2. Protsesse, seadmeid, ruume ja tootmistegevust hallatakse kooskõlas kvaliteediriski juhtimise põhimõtetega, et võimaldada võimalikke kvaliteediriske ennetavalt tuvastada, hinnata ja ohjata. Üksnes seiret või testimist ei peeta eraldiseisvana steriilsuse tagamiseks piisavaks.
- II.3. Tootja töötab välja saastumise ärahoidmise strateegia ja rakendab seda kohapeal. Saastumise ärahoidmise strateegia eesmärk on ennetada saastumist selle kaudu, et tehakse kindlaks kõik kriitilise tähtsusega kontrollipunktid ning hinnatakse riskide juhtimiseks rakendatud kõikide kontrollimeetmete (kavandamist käsitlevate, menetluslike, tehniliste ja korralduslike meetmete) ja seiremeetmete tulemuslikkust. Saastumise ärahoidmise strateegia tulemuslikkust analüüsitakse korrapäraselt ja vajaduse korral ajakohastatakse seda ning sellega luuakse ühtlasi alus tootmis- ja kontrollimeetodite pidevaks täiustamiseks.

- II.4. Ehkki saastumise ärahoidmise strateegia hõlmab mitut üksteisega seotud meedet, mille toimimist hinnatakse, kontrollitakse ja jälgitakse tavaliselt ükshaaval, hinnatakse rakendatud meetmete tulemuslikkust siiski tervikuna.
- II.5. Saastumise ärahoidmise strateegia väljatöötamiseks on vaja üksikasjalikke tehnilisi ja asjaomaste protsessidega seotud teadmisi. Võimalikeks saasteallikateks on nii mikroobi- ja rakujäägid (nt pürogeenid, endotoksiinid) kui ka osakesed (nt klaas ning muud nähtavad ja paljale silmale nähtamatud osakesed). Saastumise ärahoidmise strateegias tuleb muu hulgas arvesse võtta järgmisi elemente:
- tehase ja protsesside ülesehitus, sealhulgas sellega seotud dokumendid;
 - ruumid ja seadmed;
 - töötajad;
 - kommunaalstaristu;
 - toorainete kontroll, sealhulgas protsessisisesed kontrollid;
 - tootemahutid ja sulgurid;
 - peamiste koostisosade tarnijate ja kriitilise tähtsusega teenuste osutajate heakskiitmine;
 - allhanke korras tellitud tegevuste haldamine ning kriitilise tähtsusega teabe kättesaadavus ja selle liikumine osapoolte vahel;
 - protsesside, sealhulgas steriliseerimisprotsesside valideerimine;
 - ennetav hooldus: seadmete, kommunaalstaristu ja ruumide hooldamine (kavandatud ja erakorraline hooldus) saastumise riski minimeerimiseks;
 - puhastamine ja desinfitseerimine;
 - seiresüsteemid, sealhulgas selle hindamine, kas on mõistlik võtta kasutusele teaduslikult usaldusväärsed alternatiivsed meetodid, mis võimaldavad optimeerida keskkonnasaaste tuvastamist;
 - ennetusmehhanismid: suundumuste analüüs, üksikasjalik uurimine, algpõhjuse kindlakstegemine, parandus- ja ennetusmeetmed ning vajadus terviklike uurimisvahendite järele;
 - eespool kirjeldatud teabest lähtuv pidev täiustamine.
- II.6. Olemasolevas süsteemis muudatuste tegemisel võrreldakse olukorda enne ja pärast muudatuse rakendamist, et hinnata selle mõju saastumise ärahoidmise strateegiale.
- II.7. Tootja võtab kõik vajalikud meetmed ja ettevaatusabinõud tema ettevõttes valmistatud toodete steriilsuse tagamiseks. Seejuures ei tohi tugineda üksnes ühele konkreetsele lõpp-protsessile ega valmistootega tehtavale katsele.

III JAGU

RUUMID

III.1. Üldnõuded

- III.1.1. Steriilseid tooteid toodetakse sobivas puhasruumis, kuhu sisenetakse riietusruumi kaudu, mis toimib nii töötajate kui ka seadmete ja materjalide puhul õhulüüsinä.
- III.1.2. Puhasruume ja riietusruume hooldatakse nii, et need vastavad asjakohasele puhtusestandardile, ning nendesse sisenev õhk peab olema läbinud nõuetekohase tõhususega filtrid. Tehtavad kontrolli- ja seiretoimingud peavad olema teaduslikult põhjendatud ning võimaldama tulemuslikult hinnata puhasruumides, õhulüüsid ja läbipääsukambrites valitsevaid keskkonnatingimusi.

- III.1.3. Koostisosade ettevalmistamise, toodete ettevalmistamise ning täitmisega seotud eri toiminguid tehakse puhasruumis või muus ruumis, kus rakendatakse asjakohaseid tehnilisi ja korralduslikke eraldusmeetmeid segiajamise ja saastumise ärahoidmiseks.
- III.1.4. Piiratud juurdepääsuga tõkkesüsteemid ⁽¹⁾ (RABSid) ja isolaatorid võimaldavad minimeerida mikroobidega saastumist, mis on seotud otsese inimsekkumisega kriitilises tsoonis ⁽²⁾. Seepärast loetakse nende kasutamist saastumise ärahoidmise strateegia osaks; teistsuguse lahenduse kasutamine peab olema põhjendatud.
- III.1.5. Kasutatakse järgmiste klasside puhasruume/tsoone.
- (a) A-klass: suure riskiga toimingute jaoks, näiteks aseptilise töötlemise liini, täitmistsooni, korgianuma või avatud esmapakendite jaoks või esmaõhuga ⁽³⁾ kaitsstud aseptiliste ühenduste tegemiseks.
A-klassi tingimuste tagamiseks kasutatakse tavaliselt lokaalset õhuvooluga tekitatavat kaitset, näiteks RABSis või isolaatoris paiknevaid ühesuunalise õhuvooluga ⁽⁴⁾ töökohti. Tuleb tõendada, et õhuvool püsib ühesuunalisena kogu A-klassi ala ulatuses, ning see sellisena kvalifitseerida. Töötaja võimalused vahetuks pääsuks A-klassi alale (nt olukorras, kus kaitsvad tõkked ja kindaporditehnoloogia puuduvad) peavad olema minimeeritud.
 - (b) B-klass: puhasruum, mida kasutatakse taustkeskkonnana A-klassi tingimustes toimuva aseptilise ettevalmistamise ja täitmise jaoks (välja arvatud isolaatorite puhul). Õhurõhu erinevusi jälgitakse pidevalt. Isolaatoritehnoloogia kasutamise korral võib kaaluda B-klassist madalama klassi puhasruumi sobivust (vt käesoleva lisa punkt III.3.3).
 - (c) C-klass ja D-klass: aseptilist täitmist nõudvate steriilsete toodete valmistamise vähemoluliste etappide jaoks või isolaatorite taustkeskkonnana. Selle klassi ruume võib kasutada ka lõppetapis steriliseeritavate toodete ettevalmistamiseks/täitmistoiminguteks.
- III.1.6. Puhasruumides ja kriitilistes tsoonides peavad kõik keskkonnale avatud pinnad olema siledad, läbilaskmatud ja katkematud, et minimeerida osakeste ja mikroorganismide eraldumist ja kogunemist.
- III.1.7. Selleks, et vähendada tolmu kogunemist ja hõlbustada puhastamist, ei tohi ruumides olla süvendeid, mida on raske tõhusalt puhastada. Seepärast peab eendeid, riiuleid, kappe ja seadmeid olema võimalikult vähe. Uksed peavad olema projekteeritud nii, et ei teki süvendeid, mida ei saa puhastada. Liuguste kasutamine on sel põhjusel üldjuhul ebasoovitav.
- III.1.8. Materjalid, mida kasutatakse puhasruumis nii ruumi ehitamiseks kui ka ruumis kasutatavate esemete jaoks, valitakse nii, et neist eralduks võimalikult vähe osakesi ja neid oleks vastavalt vajadusele võimalik puhastus- ja desinfitseerimisvahendite ning spordisididega korduvalt töödelda.
- III.1.9. Laed projekteeritakse ja suletakse hermeetiliselt nii, et ei toimuks saastumist nende kohal asuvast ruumist pärit saasteainetega.
- III.1.10. Valamud ja äravoolutorud ei ole A-klassi ja B-klassi aladel lubatud. Muude klasside puhul peab seadme või valamu ja äravoolutorustiku vahel olema õhuvahe. Madalama klassi puhasruumide põranda äravoolusüsteem peab olema varustatud tagasivoolu tõkestava trapi või vesilukuga ning seda tuleb korrapäraselt puhastada, desinfitseerida ja hooldada.

⁽¹⁾ Käesolevas lisas tähendab „piiratud juurdepääsuga tõkkesüsteem“ süsteemi, kus on loodud õhukvaliteeti käsitlevatele kindlaksmääratud tingimustele vastav suletud, kuid mitte täielikult hermeetiliselt eraldatud keskkond ning kus kasutatakse jäigaseinalist kambrit ja sellega ühendatud kindaid, et eraldada kambri sisemus ümbritsevast puhasruumi keskkonnast. RABSi sisepinnad desinfitseeritakse ja puhastatakse saastest spordisididega. Süsteemi kasutajad kannavad kindaid ja poolülilinda ning kasutavad toimingute tegemiseks ja RABSi sisemusse materjalide viimiseks kiirteisaldussüsteemi/-porte ja muid sisseehitatud teisaldusporte. Uksi avatakse sõltuvalt konstruktsioonist harva ja üksnes eelnevalt rangelt kindlaks määratud tingimustes.

⁽²⁾ Käesolevas lisas tähendab „kriitiline tsoon“ aseptilise töötlemise alal olevat ruumi, kus toode ja kriitilise tähtsusega pinnad puutuvad kokku keskkonnaga.

⁽³⁾ Käesolevas lisas tähendab „esmaõhk“ filtreeritud õhku, mille voolu ei katkestata enne kaitsmata toote ja tootega kokku puutuvate pindade kokkupuutumist.

⁽⁴⁾ Käesolevas lisas tähendab „ühesuunaline õhuvool“ õhuvoolu, mis liigub ühtlaselt ja kindlalt ühes suunas piisava kiirusega, et puhuda kriitilise tähtsusega töötlemis- või analüüsiala korrataval viisil osakestest puhtaks.

- III.1.11. Puhasruumides tagatakse filtreeritud õhu juurdevool, mis võimaldab kõikides töötingimustes säilitada madalama klassi taustkeskkonna suhtes ülerõhku ja/või õhuvoolu ning tõhusalt ala puhtana hoida. Kõrvutiasuvates eri klassidesse kuuluvates ruumides peab õhurõhu erinevus olema vähemalt 10 paskalit (suunisväärtus). Erilist tähelepanu pööratakse kriitilise tsooni kaitsele.
- III.1.12. Eespool kirjeldatud õhu juurdevoolu ja õhurõhku käsitlevaid nõudeid võib vajaduse korral muuta, et tagada kaitse teatavate materjalide (nt patogeensete, väga mürgiste või radioaktiivsete toodete või elusviirusi või -baktereid sisaldavate materjalide) eest. Selline muudatus võib hõlmata üle- või alarõhuga õhulüüse, mis hoiavad ära ümbritsevate alade saastumise ohtliku materjaliga. Kui kaitse tagamiseks on vaja, et õhk voolaks kriitilisse tsooni, peab see õhk olema pärit sama või kõrgema klassi alalt.
- III.1.13. Mõne toimingu puhul võib tulenevalt riskihinnangust (nt seoses patogeensetel, väga mürgistel või radioaktiivsetel materjalidel või elusviirusi või -baktereid sisaldavatel materjalidel põhineva tootmisega, mille puhul on olemas keskkonda levimise risk, või saaste tuvastamise korral) olla vaja puhastada ruumid ja seadmed (nt puhasruumid ning kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete süsteemid) saastest ja töödelda puhtalt alalt väljuvat õhku.
- III.1.14. Õhu voolamine puhasruumides ja tsoonides visualiseeritakse ning tõendatakse, et õhk ei liigu madalama klassi alalt kõrgema klassi alale ega vähem puhtalt alalt (nt põrandalt) ning töötajatest ja seadmetest eemale nii, et saaste võib kanduda kõrgema klassi alale. Eelkõige kohaldatakse järgmisi nõudeid.
- (a) Kui on nõutav ühesuunalise õhuvoolu kasutamine, viiakse nõuetekohasuse kindlakstegemiseks läbi visualiseerimisuuringud.
 - (b) Kui toode viiakse pärast täitmist ja sulgemist väikese väljalaskepunkti kaudu kõrvalasuvasse madalama klassi puhasruumi, tõendatakse õhuvoolu visualiseerimise uuringute, et õhk ei tungi madalama klassi puhasruumist B-klassi alale.
 - (c) Kui ilmneb, et õhu liikumine põhjustab puhta ala või kriitilise tsooni saastumise riski, rakendatakse parandusmeetmeid, näiteks täiustatakse asjaomast konstruktsiooni.
 - (d) Õhu voolamist uuritakse nii jõudeolekus kui ka käitamistingimustes (nt jälgendatakse töötaja sekkumistoiminguid). Õhu voolamise videosalvestised säilitatakse. Õhuvoolu visualiseerimise uuringute tulemused dokumenteeritakse ja neid võetakse nõuetekohaselt arvesse tootmiskoha keskkonnaseire-programmi koostamisel.
- III.1.15. Paigaldatakse näidikud puhasruumide ja/või isolaatorite ning nende taustkeskkonna vaheliste õhurõhu erinevuste kuvamiseks. Õhurõhu erinevuste seadeväärtusi ja nende erinevuste olulisust käsitletakse saastumise ärahoidmise strateegia raames. Õhurõhu erinevusi, mida peetakse kriitiliselt tähtsaks, jälgitakse pidevalt ja need registreeritakse. Peab olema loodud hoiatussüsteem, mis võimaldab teavitada töötajaid kohe igast õhuvarustuse häirest ja õhurõhu erinevuse vähenemisest (kriitiliselt tähtsaks peetavate erinevuste jaoks kehtestatud miinimumväärtusest allapoole) ning neid hoiatada. Hoiatussignaali ei tohi ilma olukorda hindamata välja lülitada ning peab olema kehtestatud kord, milles on kirjeldatud, milliseid meetmeid tuleb hoiatussignaali aktiveerumisel võtta. Kui häire antakse kavandatud viivitusega, tuleb sellist viivitust hinnata ja põhjendada. Muid õhurõhu erinevusi jälgitakse korrapärase ajavahemike järel ja need registreeritakse.
- III.1.16. Ruumid peavad olema projekteeritud nii, et tootmistegevust oleks võimalik jälgida väljastpoolt A-klassi ja B-klassi alasid (nt akende või kaamerate kaudu, kust on täielikult näha kõik asjaomased alad ja protsessid ning mis võimaldavad sisenemata neid vaadelda ja nende üle järelevalvet teha). Seda nõuet rakendatakse uute ruumide projekteerimisel ja olemasolevate ruumide renoveerimisel.

III.2. Seadmete ja materjalide teistsaldamine ning töötajate liikumine

III.2.1. Seadmete ja materjalide viimine puhastatavasse ja kriitilistesse tsoonidesse ning nende sealt välja tootmine on üks suurimaid võimalikke saastumise põhjusi ning seepärast rakendatakse selle tegevuse suhtes asjakohaseid piiranguid. Eelkõige näha ette, et materjalide, seadmete ja koostisosade viimiseks A-klassi või B-klassi alale rakendatakse ühesuunalist protsessi. Võimaluse korral kasutatakse esemete steriliseerimiseks ja sellisele alale viimiseks hermeetiliselt seinaga paigaldatud kaheotsalist sterilisaatorit (nt kaheükselise autoklaavi või depürogeenimiskapital-tunnelit). Kui esemete steriliseerimine teistsaldamise käigus ei ole võimalik, rakendatakse valideeritud korda, millega saavutatakse sama eesmärk hoida ära saastumist (nt kasutatakse tulemuslikku teistsaldamisel desinfitseerimisprotsessi, isolaatorite puhul kiirteistsaldussüsteemi ning gaasiliste ja vedelate materjalide puhul bakterieemaldusfiltrit). A-klassi ja B-klassi aladelt esemete (nt materjalide, jäätmete, keskkonnaproovide) väljaviimiseks rakendatakse eraldi ühesuunalist protsessi. Kui see ei ole võimalik, kaalutakse materjali liikumise (sisseviimise ja väljatoomise) ajal eraldamist ning kohaldatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid võimaliku saastumise ärahoidmiseks.

III.2.2. A-klassi või B-klassi alale viiakse õhulüüsi või läbipääsukambri kaudu üksnes need materjalid ja seadmed, mis on kantud teistsaldusprotsessi valideerimise käigus tehtud hindamise tulemusena koostatud heakskiidetud loetellu. Kõik teistsaldamist vajavad esemed, mida see heakskiit ei hõlma, tuleb eelnevalt erandkorras heaks kiita.

III.2.3. Materjali või seadme viimisel madalama klassi alalt või liigitamata alalt kõrgema klassi puhtale alale puhastatakse ja desinfitseeritakse see lähtuvalt asjaomastest riskidest. Seadmed ja materjalid, mis on ette nähtud kasutamiseks A-klassi alal, peavad olema B-klassi ala läbimise ajal kaitstud. Rakendatakse asjakohaseid riskihindamis- ja riskivähendusmeetmeid, sealhulgas kvaliteedi tagamise eest vastutavas osakonnas heaks kiidetud konkreetset desinfitseerimis- ja seireprogrammi, ning dokumenteeritakse need.

III.2.4. Õhulüüsid projekteeritakse ja neid kasutatakse eesmärgiga tagada eri alade füüsiline eraldatus ja minimeerida nende alade saastumist mikroobide ja osakestega ning need on ette nähtud eri klassidesse kuuluvate alade vahel liikuvate materjalide ja töötajate jaoks. Võimaluse korral kasutatakse töötajate liikumiseks ja materjali teistsaldamiseks eri õhulüüsi. Kui see ei ole võimalik, kaalutakse töötajate ja materjali liikumise ajal eraldamist. Õhulüüsid puhastatakse filtreeritud õhuga tulemuslikult, et tagada puhastatav klassi säilimine. Õhulüüsi peab kasutamise järgselt lõppolekus kuuluma samasse puhtusklassi kui puhastatav, millesse see viib (mõõdetuna eluvõimeliste organismide sisalduse ja osakeste üldsisalduse järgi). B-klassi alale sisenemiseks ja sealt väljumiseks kasutatakse soovitatavalt eraldi riietusruume. Kui see ei ole võimalik, kaalutakse töötajate sisenemise ja väljumise ajal eraldamist. Kui saastumise risk on suur, kasutatakse tootmisaladele sisenemiseks ja sealt väljumiseks eraldi riietusruume.

III.2.5. Õhulüüside projekteerimisel võetakse arvesse järgmisi aspekte.

- Töötajate õhulüüsid ⁽⁵⁾: üldjuhul on kätepesukohad olemas ainult riietusruumide esimeses osas ja neid ei tehta riietusruumidesse, kust pääseb otse B-klassi alale.
- Materjalide õhulüüsid ⁽⁶⁾: õhulüüsid ja läbipääsukambriid projekteeritakse nii, et oleks tagatud kõrgemasse klassi kuuluva keskkonna kaitse näiteks sel viisil, et ala puhutakse filtreeritud õhu aktiivse juurdevoolu tulemusena tõhusalt puhtaks.

Läbipääsukambrite ning töötajate ja materjalide õhulüüside sissepääsuks ja väljapääsuks ei tohi olla üheaegselt avatud. A-klassi või B-klassi alale viiva õhulüüsi puhul kasutatakse vaheldumisi lukustamise süsteemi. C-klassi või D-klassi alale viiva õhulüüsi puhul kasutatakse vähemalt visuaalse ja/või helisignaali hoiatussüsteemi. Kui see on ala eraldatuse säilitamiseks vajalik, näha ette viivitus vaheldumisi lukustuvate uste sulgemise ja avamise vahel.

⁽⁵⁾ Käesolevas lisas tähendab „töötajate õhulüüsi“ suurendatava puhtusega ala, mida töötajad kasutavad sisenemiseks (nt D-klassi alalt C-klassi alale või C-klassi alalt B-klassi alale).

⁽⁶⁾ Käesolevas lisas tähendab „materjalide õhulüüsi“ ala, mida kasutatakse materjalide ja seadmete teistsaldamiseks.

III.3. Tõkestustehnoloogia

III.3.1. Isolaatorid ja RABSid ning nendega seotud protsessid kavandatakse nii, et A-klassi keskkonna kaitstuse tagamiseks eraldatakse see ümbritseva ruumi keskkonnast. Töötlemise käigus esemete sisseviimisest ja eemaldamisest tulenevate ohtude minimeerimiseks rakendatakse asjakohaseid tehnoloogialahendusi või valideeritud süsteeme.

III.3.2. Kasutatakse selliselt kavandatud tehnoloogialahendusi ja protsesse, et on tagatud nõuetekohaste tingimuste säilitamine kriitilises tsoonis eesmärgiga kaitsta tehtavate toimingute ajal keskkonnaga kokku puutuvat toodet.

(a) Nõuded isolaatoritele:

- avatud isolaatori konstruktsioon peab olema selline, et on tagatud A-klassi tingimused, seejuures esmaõhuga kaitse kriitilises tsoonis ja ühesuunaline õhuvool, mis juhitakse töötlemise ajal üle keskkonnaga kokku puutuva toote sellest eemale;
- suletud isolaatori konstruktsioon peab olema selline, et on tagatud A-klassi tingimused, seejuures keskkonnaga kokku puutuva toote piisav kaitse töötlemise ajal. Suletud isolaatoris, kus tehakse lihtsaid toiminguid, ei pea õhuvool olema täielikult ühesuunaline. Võimalik turbulentne õhuvool (?) ei tohi siiski suurendada keskkonnaga kokku puutuva toote saastumise riski. Kui suletud isolaatorisse on paigaldatud töötlemisliin, tagatakse A-klassi tingimused, seejuures esmaõhuga kaitse kriitilises tsoonis ja ühesuunaline õhuvool, mis juhitakse töötlemise ajal üle keskkonnaga kokku puutuva toote sellest eemale;
- alarõhuga isolaatorit kasutatakse üksnes siis, kui toote isoleerimist peetakse hädavajalikuks (nt radiofarmatseutikumide puhul), ning sel juhul kohaldatakse spetsiaalseid riskiohjemeetmeid selle tagamiseks, et kriitiline tsoon ei satu ohtu.

(b) Nõuded RABSidele: RABSi konstruktsioon peab olema selline, et on tagatud A-klassi tingimused, seejuures ühesuunaline õhuvool ja esmaõhuga kaitse kriitilises tsoonis. Säilitatakse positiivne õhuvool kriitilisest tsoonist toetavasse taustkeskkonda.

III.3.3. Isolaatorite ja RABSide taustkeskkond peab võimaldama tagada, et saaste ülekandumise risk on minimaalne.

(a) Nõuded isolaatoritele:

- taustkeskkonna klass valitakse lähtuvalt riskihindamisest ja seda valikut põhjendatakse saastumise ärahoidmise strateegias. Avatud isolaatori taustkeskkond peab üldjuhul kuuluma vähemalt C-klassi ning suletud isolaatori taustkeskkond peab kuuluma vähemalt D-klassi;
- saastumise ärahoidmise strateegia raames isolaatori jaoks tehtaval riskihindamisel võetakse põhiteguritena muu hulgas arvesse biosaastest puhastamise programmi, automatiseerimise ulatust, kriitilise tähtsusega protsessipunktides esmaõhuga loodavat kaitset vähendada võivate, kinnastega tehtavate toimingute mõju, tõkke/kinnaste terviklikkuse võimaliku kao mõju, kasutatavaid teisaldusmehhanisme ja selliseid tegevusi nagu seadistamine ja hooldus, mis võivad nõuda uste avamist enne isolaatori lõplikku biosaastest puhastamist. Täiendavate protsessiriskide tuvastamise korral võetakse kasutusele kõrgema klassi taustkeskkond, välja arvatud juhul, kui sellest loobumist on saastumise ärahoidmise strateegias asjakohaselt põhjendatud;
- avatud isolaatorite juurdepääsuavade juures tehakse õhuvoolu uuringud, tõendamaks, et õhk ei tungi neist sisse.

(?) Käesolevas lisas tähendab „turbulentne õhuvool“ õhuvoolu, mis ei ole ühesuunaline. Puhasruumist läbi liikuv turbulentne õhuvool peab jaotuma seguneva vooluna ja tagama vastuvõetava õhukvaliteedi säilimise.

- (b) Nõuded RABSidele: aseptiliseks töötlemiseks kasutatava RABSi taustkeskkond peab kuuluma vähemalt B-klassi ning sellega tehakse õhuvoolu uuringud, tõendamaks, et sekkumiste, sealhulgas asjakohasel juhul ukse avamise ajal ei toimu õhu sissevoolu.

III.3.4. Kindasüsteemide jaoks kasutatavad materjalid peavad nii isolaatorite kui ka RABSide puhul olema mehaaniliselt ja keemiliselt piisavalt vastupidavad. Kinnaste asendamise sagedus määratakse kindlaks saastumise ärahoidmise strateegias.

- (a) Nõuded isolaatoritele:

- viiakse läbi sobiva meetodika kohased kindasüsteemi lekkekatsed, mille puhul võetakse arvesse ettenähtud otstarvet ja asjaomaseid riske. Neid katsed tehakse kindlaksmääratud ajavahemike järel. Üldjuhul testitakse kinnaste terviklikkust vähemalt iga partii tootmise või iga järjestikutootmise tsükli alguses ja lõpus. Sõltuvalt järjestikutootmise tsükli pikkusest võib olla vaja teha täiendavat kinnaste terviklikkuse testimist.

Kinnaste terviklikkuse seire hõlmab visuaalset kontrolli igal kasutuskorral ja pärast iga toimingut, mis võib mõjutada süsteemi terviklikkust.

Käsitsi tehtavate aseptiliste töötlemistoimingute puhul, kus töötaja tegeleb käsitsi kokkusegamise, täitmise ja steriilset toodet sisaldava avatud mahuti paigutamise ja/või sulgemisega ning mille tulemusena toodetakse üksainus tooteühik või väikesemahuline partii, võib terviklikkuse kontrollimise sagedus põhineda muudel kriteeriumidel ning seda võib kontrollida näiteks iga tootmiskorra alguses ja lõpus;

- isolaatorisüsteemi terviklikkuse testimist / lekkekatsed tehakse kindlaksmääratud ajavahemike järel.
- (b) Nõuded RABSidele: A-klassi alal kasutatavad kindad steriliseeritakse enne paigaldamist ja steriliseeritakse või puhastatakse valideeritud meetodi kohaselt tulemuslikult biosaastest enne iga järjestikutootmise tsükli. Kui töötamise ajal leiab aset kokkupuude taustkeskkonnaga, viiakse pärast iga kokkupuudet läbi heakskiidetud meetodikal põhinev desinfitseerimine. Kindaid kontrollitakse visuaalselt igal kasutuskorral ja nende terviklikkust testitakse korrapärase ajavahemike järel.

III.3.5. Saastest puhastamise meetodid (puhastusmeetodid, biosaastest puhastamise meetodid ning vajaduse korral bioloogiliste materjalide inaktiveerimise meetodid) dokumenteeritakse nõuetekohaselt. Biosaastest puhastamise etapile eelnev puhastusprotsess on hädavajalik, kuna kõik allesjäänud jäägid võivad vähendada saastest puhastamise protsessi tõhusust. Tõendatakse, et kasutatavad puhastusvahendid ja biosaastest puhastamise vahendid ei avalda kahjulikku mõju RABSi või isolaatoris toodetavale tootele.

- (a) Nõuded isolaatoritele: sisemuse biosaastest puhastamise protsess peab olema automatiseeritud, valideeritud ja kontrollitud vastavalt kindlaksmääratud tsükliparameetritele ning hõlmama sporitsiidi kasutamist sobival kujul (nt gaasilisena või aurustatuna). Kindad peavad olema asjakohaselt välja sirutatud ja sõrmed eraldatud, et tagada kokkupuude puhastusvahendiga. Kasutatavad meetodid (puhastusmeetodid ja sporitsiidipõhised biosaastest puhastamise meetodid) peavad võimaldama muuta isolaatori sisepinnad ja kriitilise tsooni eluvõimelistest mikroorganismidest vabaks.
- (b) Nõuded RABSidele: sporitsiidiga desinfitseerimine hõlmab sporitsiidi regulaarset kasutamist vastavalt valideeritud meetodile, millega tagatakse tõendatult sisepindade kõikide osadeni jõudmine ja aseptiliseks töötlemiseks sobiv keskkond.

III.4. Puhasruumide ja puhta õhu seadmete kvalifitseerimine

III.4.1. Steriilsete toodete valmistamiseks või aseptiliseks tootmiseks kasutatavad puhasruumid ja puhta õhu seadmed – näiteks ühesuunalise õhuvooluga seadmed ⁽⁸⁾, RABSid ja isolaatorid – peavad olema nõutavatest keskkonnatingimustest lähtuvalt kvalifitseeritud. Iga tootmistoimingu puhul tuleb tagada sobiv käitamisaegne keskkonna puhtuse tase, võimaldamaks minimeerida käideldava toote või materjali saastumise riski. Nii jõudeolekus kui ka käitamise ajal tuleb säilitada asjakohane puhtuse tase.

III.4.2. Puhasruumid ja puhta õhu seadmed kvalifitseeritakse vastavalt V lisale. Puhasruumide ja puhta õhu seadmete kvalifitseerimise käigus hinnatakse, mil määral asjaomane konkreetse klassi liigitatud puhasruum või puhta õhu seade vastab asjakohastele nõuetele, ning seejuures võetakse arvesse selle ettenähtud otstarvet ⁽⁹⁾. Kvalifitseerimisnõuded hõlmavad muu hulgas järgmisi elemente (kui need on seadme konstruktsioonist/kasutusviisist tulenevalt asjakohased):

- paigaldatud filtrisüsteemi lekkekindluse ja terviklikkuse testimine;
- õhuvoolukatsed – vooluhulga ja kiiruse mõõtmine;
- õhurõhu erinevuste kindlakstegemise katse;
- õhuvoolu suuna määramise katse ja voolu visualiseerimine;
- mikrobioloogiline õhu- ja pinnasaaste;
- temperatuuri mõõtmise katse;
- suhtelise niiskuse määramise katse;
- taastumiskiiruse katse;
- kaitsetõkete lekkekindluse katse.

III.4.3. Puhasruumi klassi määramine toimub puhasruumi kvalifitseerimise raames. Puhasruumi klassi määramise käigus hinnatakse õhupuhtuse taset osakeste üldsisalduse mõõtmise teel. Klassi määramisega seotud tegevused kavandatakse ja viiakse läbi nii, et neil ei ole mingit mõju protsessi ega toote kvaliteedile. Näiteks toimub algne klassi määramine jälgendatud toimingute põhjal ja uuesti määramine jälgendatud toimingute või aseptilise protsessi jälgendamise põhjal.

III.4.4. Puhasruumi klassi määramiseks mõõdetakse vähemalt 0,5 µm suuruste osakeste ja vähemalt 5 µm suuruste osakeste üldsisaldus. Mõõtmised tehakse nii jõudeolekus kui ka toimingute jälgendamise ajal ning tulemusi võrreldakse tabelis 1 esitatud piirnormidega.

- Jõudeoleku all peetakse silmas olukorda, kus kõikide kommunaaltaristu elementide, sealhulgas kõikide toimivate kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete paigaldamine on lõpule viidud ning peamised tootmisseadmed on nõuetekohaselt paigaldatud, kuid ei ole tööle pandud, ning ruumis ei ole töötajaid.
- Tabelis 1 esitatud osakeste üldsisalduse piirnorme jõudeoleku puhul kohaldatakse pärast tootmistoimingute ning liini tühjendamise ja puhastamise lõpetamisele järgneva puhastusaja lõppemist. Puhastusaja kestus (suunisväärtus: alla 20 minuti) määratakse kindlaks ruumide kvalifitseerimise käigus, see dokumenteeritakse ja sellest peetakse kinni toimingutes, mille eesmärk on taastada kvalifitseerimistingimustele vastav puhtuse tase, kui see on kasutamise ajal langenud.

⁽⁸⁾ Käesolevas lisas tähendab „ühesuunalise õhuvooluga seade“ kappi, kus on tagatud filtreeritud õhu ühesuunaline vool. Selle mõiste tähendus on sama kui mõistel „laminaarse õhuvooluga seade“.

⁽⁹⁾ Tuleb tähele panna, et puhasruumide kvalifitseerimine ja keskkonnaseire on eri protsessid.

- Väljend „käitamise ajal“ viitab olukorrale, kus puhasruumi paigaldamine on lõpule viidud, kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete süsteem on täielikult tööle rakendatud, seadmed on paigaldatud ja töötavad tootja kindlaks määratud režiimis ning kohal on suurim võimalik arv töötajaid, kes teevad tavapäraseid töötoiminguid või jälgivad neid.

Tabel 1

Osakeste suurim lubatud üldsisaldus eri klasside puhul

Klass	Osakeste suurim lubatud üldsisaldus ($\geq 0,5 \mu\text{m}$, kuupmeetri kohta)		Osakeste suurim lubatud üldsisaldus ($\geq 5 \mu\text{m}$, kuupmeetri kohta)	
	Jõudeolekus	Käitamise ajal	Jõudeolekus	Käitamise ajal
A	3 520	3 520	Täpsustamata ⁽¹⁾	Täpsustamata ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Täpsustamata ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Eelnevalt kindlaks määramata ⁽²⁾	29 300	Eelnevalt kindlaks määramata ⁽²⁾

⁽¹⁾ Asjakohasel juhul võib saastumise ärahoidmise strateegiast või varasematest suundumustest lähtuvalt kaaluda liigitamisel ka $5 \mu\text{m}$ suuruste osakeste sisalduse arvessevõtmist.

⁽²⁾ D-klassi puhul ei ole käitamise ajal kohaldatavad piirnormid eelnevalt kindlaks määratud. Asjakohased käitamise ajal kohaldatavad piirnormid kehtestab tootja lähtuvalt riskihindamisest ja asjakohasel juhul ka regulaarselt kogutavatest andmetest.

III.4.5. Puhasruumi liigitamiseks kasutatakse standardi ISO 14644 esimeses osas kirjeldatud miinimumarvu proovivõtukohti standardis kirjeldatud asukohtades. Aseptilise töötlemise ala ja taustkeskkonna (vastavalt A-klassi ja B-klassi ala) puhul kaalutakse vajaduspõhiselt riskidest lähtuvat täiendavate proovivõtukohtade kasutamist ning hinnatakse kõiki kriitilise tähtsusega töötlemisalasid, näiteks täitmispunkte ja mahutisulgurite etteandenumaid. Kriitilise tähtsusega töötlemiskohad määratakse kindlaks dokumenteeritud riskihindamise ning alal läbi viidavat protsessi ja seal tehtavaid toiminguid käsitlevate teadmiste alusel.

III.4.6. Ühesuunalise õhuvoolu süsteemides rakendatav õhu voolukiirus ja selle mõõtmise koht peavad olema kvalifitseerimisprotokollis selgelt põhjendatud. Õhu voolukiirus valitakse ning seda mõõdetakse ja säilitatakse nii, et õhu asjakohane ühesuunaline liikumine tagab toote ja lahtiste koostisosade kaitse töökohal (nt kohas, kus tehakse suure riskiga toiminguid ja kus toode ja/või koostisosad puutuvad kokku keskkonnaga). Ühesuunalise õhuvoolu süsteemide puhul peab õhu ühtlane voolukiirus töökohal jääma vahemikku $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$ (suunisväärtus), välja arvatud juhul, kui saastumise ärahoidmise strateegiaga on ette nähtud teistsugune teaduslikult põhjendatud voolukiirus. Õhuvoolu visualiseerimise uuringute tulemused peavad olema õhu voolukiiruse mõõtmistega kooskõlas.

III.4.7. Puhasruumi kvalifitseerimise käigus tehakse kindlaks puhasruumi mikroobidega saastumise määr. Proovivõtukohtade arv määratakse kindlaks dokumenteeritud riskihindamise, ruumi liigitamisel saadud tulemuste, õhuvoolu visualiseerimise uuringute tulemuste ning alal läbi viidavaid protsesse ja seal tehtavaid toiminguid käsitlevate teadmiste alusel. Kvalifitseerimise ajal kindlaks tehtava mikroobisaaste maksimummäärad iga klassi puhul on esitatud tabelis 2. Kvalifitseerimine hõlmab nii jõudeolekut kui ka käitamisrežiimis töötamist.

Tabel 2

Kvalifitseerimise ajal kindlaks tehtava mikroobisaaste suurim lubatud määr

Klass	Õhuproov, PMÜ (°)/m ³	Settetassid (läbimõõt 90 mm), PMÜsid 4 tunni kohta (°)	Kontaktassid (läbimõõt 55 mm), PMÜsid tassi kohta
A	Kasvu ei täheldata		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) Käesolevas lisas tähendab „PMÜ“ ehk „pesa moodustav üksus“ ühte tuvastatavat pesa, mis on tekkinud ühest või mitmest mikroorganismist. Tavaliselt väljendatakse pesa moodustavate üksuste arvu vedelate proovide puhul PMÜdes milliliitri kohta, õhuproovide puhul PMÜdes kuupmeetri kohta ja tahkele söötmele, näiteks settetassi või kontaktassi kogutud proovide puhul PMÜdes proovi kohta.

(²) Settetassid jäetakse keskkonnaga kokkupuutesse toimingute tegemise ajaks ja vahetatakse vastavalt vajadusele välja maksimaalselt nelja tunni möödudes. Kokkupuuteaeg määratakse kindlaks kogumistõhususe uuringute alusel ega tohi olla nii pikk, et kasutatav sööde ära kuivab.

Märkus 1: ala kvalifitseerimiseks kasutatakse kõiki konkreetse klassi puhul ette nähtud meetodeid. Kui mõnda tabelis esitatud meetodist ei kasutata või kui kasutatakse alternatiivseid meetodeid, tuleb rakendatavat lähenemisviisi asjakohaselt põhjendada.

Märkus 2: piirnormid on kõikjal dokumendis esitatud PMÜdes. Kui kasutatakse teistsuguseid või uusi tehnoloogialahendusi, mille puhul tulemused esitatakse teisel kujul kui PMÜdes, esitab tootja kohaldatavate piirnormide kohta teadusliku põhjenduse ja võimaluse korral teabe nende vastavuse kohta PMÜdes väljendatud näitajatele.

Märkus 3: töötajate riietuse kvalifitseerimisel kohaldatakse tabelis 6 kontaktasside ja kindajälgede jaoks esitatud piirnorme.

Märkus 4: proovivõtumeetodid ei tohi põhjustada tootmistoimingute ajal saastumise riski.

III.4.8. Puhasruume ja puhta õhu seadmeid tuleb kindlaksmääratud korra alusel korrapäraselt uuesti kvalifitseerida. Korduskvalifitseerimine hõlmab vähemalt järgmist:

- puhasruumi liigitus (osakeste üldsisaldus);
- lõppfiltrite terviklikkuse katse;
- õhu vooluhulga mõõtmine;
- ruumidevahelise õhurõhuerinevuse kontrollimine;
- õhu voolukiiruse katse: see katse on nõutav ühesuunalise õhuvooluga täitmistsoonide puhul (nt lõppetapis steriliseeritavate toodetega tehtavate täitmistoimingute ning A-klassi ala või RABSi taustkeskkonna puhul). B-, C- ja D-klassi alade puhul lähtutakse õhu voolukiiruse katse tegemisel riskihinnangust, mis dokumenteeritakse saastumise ärahoidmise strateegia osana. Klasside puhul, kus õhuvool ei ole ühesuunaline, asendatakse õhu voolukiiruse katse taastumiskiiruse mõõtmise katsega.

III.4.9. A- ja B-klassi alade puhul on pikim korduskvalifitseerimisele eelnev ajavahemik kuus kuud, C- ja D-klassi alade puhul aga 12 kuud.

Peale selle viiakse vähemalt eespool nimetatud katseid hõlmav asjakohane korduskvalifitseerimine läbi ka pärast seadmete või ruumide mittevastavuse kõrvaldamiseks võetud parandusmeetmete rakendamist ning vajaduse korral pärast seadmete, ruumide või protsesside muutmist. Korduskvalifitseerimist nõudvate muudatuste hulka kuuluvad näiteks seadmete tööd mõjutav õhu liikumise katkestamine, puhasruumi muutmine, kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete süsteemi tööparameetrite muutmine ning seadmete tööd mõjutavad hooldustoimingud (nt lõppfiltrite vahetamine).

III.5. Desinfitseerimine

- III.5.1. Erilist tähelepanu pööratakse puhasruumide desinfitseerimisele. Täpsemalt järgitakse puhasruumide põhjalikul puhastamisel ja desinfitseerimisel vastavat kirjalikku kava. Kasutatakse rohkem kui ühte liiki desinfitseerimisvahendeid selle tagamiseks, et eri toimemehhanismidega vahendite üheaegsel kasutamisel saavutatakse tõhus kaitse bakterite ja seente vastu. Desinfitseerimisel kasutatakse muu hulgas korrapäraselt sporitsiidi. Tehakse korrapäraselt seiret, et hinnata desinfitseerimiskava tulemuslikkust ja teha kindlaks muutused mikroflooras (nt kasutatava desinfitseerimisviisi suhtes resistentsed organismid).

Desinfitseerimise tulemuslikkuse tagamiseks on vaja eelnevalt viia läbi puhastamine, et kõrvaldada pinnasaaste. Samuti viiakse mõnel juhul läbi puhastusprotsess desinfitseerimisvahendi jääkide tõhusaks eemaldamiseks.

- III.5.2. Desinfitseerimisprotsess valideeritakse. Valideerimisuuringutest peab nähtuma, et desinfitseerimisvahendid on asjaomasel konkreetsel viisil kasutamise korral ning asjaomast liiki pinnamaterjali või põhjendatud juhul vastava representatiivse materjali puhul sobivad ja tõhusad ning et valmistatud lahused toimivad kogu ettenähtud kasutusaja vältel.

- III.5.3. A- ja B-klassi aladel kasutatavad desinfitseerimisvahendid ja detergendid peavad olema enne kasutamist steriilsed. C- ja D-klassi aladel kasutatavate desinfitseerimisvahendite suhtes võib samuti kohaldada steriilsuse nõuet, kui seda peetakse saastumise ärahoidmise strateegia raames asjakohaseks. Kui desinfitseerimisvahendeid ja detergente lahjendab või valmistab kasutamiseks ette steriilse toote tootja, teeb ta seda nii, et saastumist ei toimu, ning samuti tehakse mikroobidega saastumise seiret. Lahjendatud lahuseid hoitakse eelnevalt puhastatud (ja vajaduse korral steriliseeritud) mahutites ning neid säilitatakse üksnes asjakohase kindlaksmääratud ajavahemiku jooksul. Kui desinfitseerimisvahendid ja detergendid tarnitakse kasutusvalmina, võib pidada vastuvõetavaks analüüsitõendil või vastavustunnistusel esitatud tulemusi, kui on läbi viidud müüja edukas nõuetekohane kvalifitseerimine.

- III.5.4. Puhasruumide ja nendega seotud pindade fumigeerimisel või auruga (nt vesinikperoksiidi auruga) desinfitseerimisel peab kasutatava fumigeerimisaine ja pihustussüsteemi tõhusus teada olema ja see tuleb valideerida.

IV JAGU**SEADMED**

- IV.1. Peab olema olemas seadmete üksikasjalik kirjalik kirjeldus (sealhulgas vajaduse korral protsesside ja mõõteriistade skeemid). See moodustab osa algse kvalifitseerimise paketist ja seda ajakohastatakse.

- IV.2. Kvalifitseerimise osana kehtestatakse seadmete seire nõuded. Protsesside ja seadmetega seotud häiresündmustest tuleb teatada ja neid tuleb sündumuste tuvastamiseks hinnata. Häiresignaali hindamise sagedus sõltub nende olulisusest (kriitilise tähtsusega häireid analüüsitakse viivitamata).

- IV.3. Seadmed, tarvikud ja taristu kavandatakse ja paigaldatakse võimaluse korral nii, et toiminguid, hooldust ja remonti saaks teostada väljaspool puhasruumi. Kui hooldust tuleb teha puhasruumis ning nõutavaid puhtuse ja/või aseptilisuse standardeid ei ole võimalik järgida, kaalutakse selliseid ettevaatusabinõusid nagu tööalale juurdepääsu võimaldamine üksnes kindlaksmääratud töötajatele ning selgelt määratletud tööeeskirja ja hooldamiskorra koostamine. Samuti kaalutakse täiendava puhastamise, desinfitseerimise ja keskkonnaseire võimalust. Kui seadmed tuleb steriliseerida, tehakse seda võimaluse korral pärast nende täielikku uuesti kokku panemist.

- IV.4. Puhastusprotsess valideeritakse protsessina, mis võimaldab eemaldada kõik kasutatava desinfitseerimisvahendi tõhusust vähendavad jäägid ja prügi ning minimeerida toote keemilist ning mikroobide ja osakestega saastumist protsessi kestel ja enne desinfitseerimist.

- IV.5. Aseptiliste protsesside puhul steriliseeritakse tootega otseselt ja kaudselt kokku puutuvad osad. Selle nõude järgimisel loetakse tootega otseselt kokku puutuvateks osadeks seadme neid osi, mida toode läbib – näiteks täitmisenõelu ja pumpa –, tootega kaudselt kokku puutuvateks osadeks aga seadme neid osi, mis tootega kokku ei puutu, kuid mis võivad kokku puutuda muude steriliseeritud pindadega, mis on toote üldise steriilsuse seisukohast kriitilise tähtsusega (nt sellised steriliseeritud detailid nagu korgianumad ja juhikud, samuti steriliseeritud osad).
- IV.6. Kõik sellised seadmed nagu sterilisaatorid, õhukäitlussüsteemid (sealhulgas õhu filtreerimise seadmed) ja veesüsteemid tuleb kvalifitseerida ning neid tuleb jälgida ja kavakohaselt hooldada. Pärast hooldustööde lõpetamist tuleb need uuesti kasutusele võtmiseks heaks kiita.
- IV.7. Kui toote steriilsuse seisukohast kriitilise tähtsusega seadmetele tuleb teha erakorralist hooldust, hinnatakse selle võimalikku mõju toote steriilsusele ja dokumenteeritakse see.
- IV.8. Konveierilint ei tohi läbida A- või B-klassi ala ja väiksema õhupuhtusega töötlemisala vahelist vaheseina, välja arvatud juhul, kui linti ennast pidevalt steriliseeritakse (nt steriliseerimistunnelis).
- IV.9. Osakeste loendurid, sealhulgas proovivõtutorud, peavad olema kvalifitseeritud. Toru läbimõõdu ja painderaadiuse puhul võetakse arvesse tootja soovitatud spetsifikatsioone. Toru ei tohi tavaliselt olla pikem kui 1 m, välja arvatud juhul, kui see on põhjendatud, ning paindekohtade arv peab olema minimaalne. Liigitamiseks kasutatakse kaasaskantavaid osakeste loendureid, mille proovivõtutorud on lühikesed. Ühesuunalise õhuvooluga süsteemides kasutatakse isokineetilisi proovivõtuotsikuid⁽¹⁰⁾. Need peavad olema nõuetekohaselt orienteeritud ja paigutatud kriitilise tähtsusega kohale võimalikult lähedale, et oleks tagatud proovide representatiivsus.

V JAGU

KOMMUNAALTARISTU

V.1. Üldnõuded

- V.1.1. Kommunaaltaristusüsteemide suhtes kohaldatavate kontrollimeetmete laad ja ulatus peavad vastama asjaomasest taristust tulenevale toote kvaliteediga seotud riskile. Kommunaaltaristu mõju toote kvaliteedile tehakse kindlaks riskihindamise teel ja dokumenteeritakse saastumise ärahoidmise strateegia osana.

Üldjuhul võib riski pidada suuremaks järgmiste kommunaaltaristu elementide puhul:

- tootega otseselt kokku puutuvad taristuelemendid, nt pesemiseks ja loputamiseks kasutatav vesi, gaasid ning steriliseerimiseks kasutatav aur;
- tootega kokku puutuvad materjalid, mis saavad lõpuks toote osaks;
- tootega kokku puutuvad pinnad;
- toodet muul viisil otseselt mõjutavad taristuelemendid.

- V.1.2. Kommunaaltaristu projekteeritakse, paigaldatakse ja kvalifitseeritakse ning seda kasutatakse, hooldatakse ja jälgitakse nii, et on tagatud kommunaaltaristusüsteemi ootuspärane toimimine.

- V.1.3. Suure riskiga kommunaaltaristu kriitilise tähtsusega parameetreid ja kvaliteedinäitajaid käsitlevaid tulemusi analüüsitakse suundumuste tuvastamiseks korrapäraselt, et tagada süsteemi nõuetekohase suutlikkuse säilimine.

⁽¹⁰⁾ Käesolevas lisas tähendab „isokineetiline proovivõtuotsik“ proovivõtuotsikut, mis on kavandatud nii, et õhu liikumine on võimalikult vähe häiritud ning otsikusse satuvad samad osakesed, mis läbiksid seda ala otsiku puudumise korral (st proovivõtutingimused on sellised, et proovivõtuseadme sisselaskeavasse siseneva õhu keskmine kiirus on peaaegu sama ($\pm 20\%$) kui õhu keskmine voolukiirus selles kohas).

- V.1.4. Kommunaaltaristussüsteemi paigalduse andmeid, sealhulgas jooniseid ja skeeme ning ehitusmaterjalide ja süsteemi spetsifikatsioone, säilitatakse süsteemi kogu kasutusaja jooksul. Säilitatav oluline teave hõlmab muu hulgas järgmist:
- voolusuund torustikus ning torude kalle, läbimõõt ja pikkus;
 - paakide ja mahutite andmed;
 - ventiilid, filtrid ja äravoolutorud ning proovivõtu- ja kasutuskohad.
- V.1.5. Puhasruumis ei tohi olla torusid, kanaleid ega muid kommunaaltaristu elemente. Kui need on siiski vältimatud, paigaldatakse need nii, et ei tekiks süvendeid, tihendamata avasid ega pindu, mida on raske puhastada. Ühtlasi peab paigaldatud süsteemis olema võimalik torude välispinda puhastada ja desinfitseerida.
- V.2. **Veesüsteemid** ⁽¹⁾
- V.2.1. Veepuhastusjaamad ja jaotussüsteemid projekteeritakse, ehitatakse, paigaldatakse, võetakse kasutusele ja kvalifitseeritakse ning neid jälgitakse ja hooldatakse nii, et ei toimuks mikrobioloogilist saastumist ja oleks tagatud usaldusväärsest allikast pärit nõuetekohase kvaliteediga vee kättesaadavus. Eelkõige võetakse meetmeid osakeste, mikroobisaaste ja endotoksiinide/pürogeenide esinemise ning mikroobide paljunemise riski minimeerimiseks (nt torustiku paigaldamine kalde alla täieliku tühjenemise tagamiseks ning selle jälgimine, et ei tekiks umbotsi ⁽¹²⁾). Kui süsteem sisaldab filtreid, pööratakse erilist tähelepanu nende seirele ja hooldamisele.
- V.2.2. Veesüsteemid peavad olema kvalifitseeritud ja valideeritud, et tagada füüsikaliste, keemiliste ja mikrobioloogiliste näitajate püsimine nõuetekohasel tasemel, ning seejuures võetakse arvesse hooajalise varieerumise mõju.
- V.2.3. Veevool veejaotussüsteemide torudes peab jääma turbulentseks, et minimeerida mikroobide kinnitumise ja sellele järgneva biokile tekkimise riski. Voolukiirus määratakse kindlaks kvalifitseerimise käigus ja seda jälgitakse korrapäraselt.
- V.2.4. Süstevelt toodetakse veest, mis vastab kvalifitseerimise käigus kindlaks määratud spetsifikatsioonidele, ning seda säilitatakse ja jaotatakse nii, et mikroobide kasvu risk on minimeeritud (nt kasutatakse pidevat ringlust temperatuuril üle 70 °C). Süstevee tootmiseks kasutatakse destilleerimist või destilleerimisega samaväärset puhastusprotsessi, mis hõlmab näiteks pöördosmoosi koos selliste asjakohaste täiendavate meetoditega nagu elektrodeioniseerimine (EDI), ultrafiltreerimine või nanofiltreerimine.
- V.2.5. Kui süstevee säilitusmahutil on hüdrofoobne baktereid tõkestav õhutusfilter, ei tohi see filter olla saasteallikas ning selle terviklikkust kontrollitakse enne paigaldamist ja pärast kasutamist. Kehtestatakse kontrollimeetmed, millega hoitakse ära kondensaadi teke filtril (nt kuumutamise teel).
- V.2.6. Biokile moodustumise riski minimeerimiseks tuleb veesüsteeme eelnevalt kindlaks määratud ajakava kohaselt ning samuti piirnormile või spetsifikatsioonile mittevastava tulemuse korral võetava parandusmeetmena steriliseerida, desinfitseerida või regenereerida. Kui veesüsteemi desinfitseerimiseks kasutatakse kemikaale, viiakse seejärel läbi valideeritud korra kohane loputamine. Peale selle tehakse pärast desinfitseerimist/regenereerimist veeanalüüs. Enne veesüsteemi uuesti kasutusele võtmist kontrollitakse keemilise analüüsi tulemusi ning enne süsteemist pärit veega valmistatud partiide sertifitseerimise või vabastamise kaalumist veendutakse, et mikrobioloogilised näitajad ja endotoksiinisaldus vastavad spetsifikatsioonile.

⁽¹⁾ Käesolevas lisas tähendab „veesüsteem“ sellise vee tootmise, säilitamise ja jaotamise süsteemi, mis on tavaliselt farmakopöa kohase konkreetse puhtusastmega (nt puhastatud vesi või süstevesi).

⁽¹²⁾ Käesolevas lisas tähendab „umbots“ ringluseta torulõiku, kuhu vedelik võib seisma jääda ja mis on pikem kui toru kolmekordne siseläbimõõt.

- V.2.7. Veestesüsteemides tehakse pidevat korrapärast kemikaalide ja mikroobide seiret selle tagamiseks, et vesi vastab jätkuvalt asjaomase kompendiumi kohastele nõuetele. Häiretasemed määratakse kindlaks algse kvalifitseerimise andmete põhjal ja neid hinnatakse seejärel korrapäraselt uuesti lähtuvalt andmetest, mis on saadud järgnevate korduskvalifitseerimiste, tavapärase seire ja uurimiste käigus. Pideva seire andmed vaadatakse läbi, et tuvastada süsteemi toimimisega seotud mis tahes negatiivsed suundumused. Proovivõtuprogrammide puhul lähtutakse kvalifitseerimisandmetest, kaalutakse halvimalle võimalikule olukorrale vastavate proovivõtukohtade kasutamist, tagatakse, et iga päev võetakse vähemalt üks representatiivne tootmisprotsessides kasutatava vee proov, ning järgitakse muid lisanõudeid, mis võivad saastumise ärahoidmise strateegia kohaselt vajalikud olla. Selle tagamiseks, et korrapäraselt analüüsimiseks võetavad veeproovid on representatiivsed, peavad proovivõtuprogrammid hõlmama kindlaksmääratud ajavahemike järel proovide võtmist kõikidest väljavoolu- ja kasutuskohadest.
- V.2.8. Häiretaseme saavutamise juhtumid dokumenteeritakse ja vaadatakse läbi ning see tegevus hõlmab uurimist eesmärgiga teha kindlaks, kas kõrvalekalde puhul on tegemist üksikjuhtumiga või viitavad tulemused negatiivsele suundumusele või süsteemi näitajate halvenemisele. Iga meetmete võtmist tingivat piirnormi ületamist uuritakse, et teha kindlaks selle tõenäoline algpõhjus või tõenäolised algpõhjused ning võimalik mõju toote kvaliteedile ja tootmisprotsessidele.
- V.2.9. Süsteveesüsteemis kasutatakse selliste näitajate nagu orgaanilise süsiniku üldsisalduse ja elektrijuhtivuse mõõtmiseks pidevseiresüsteeme, kuna need võimaldavad saada süsteemi üldisest toimimisest parema ülevaate kui eraldi proovide võtmine. Andurite asukohad valitakse riskipõhiselt.
- V.2.10. Tootmiseks kasutatav vesi peab vastama asjaomase farmakopöa kehtivas monograafias esitatud nõuetele.
- V.3. **Otsese steriliseerimisvahendina kasutatav aur**
- V.3.1. Puhta auru generaatori toitevesi peab olema nõuetekohaselt puhastatud. Puhta auru generaatorid projekteeritakse ja kvalifitseeritakse ning neid käitatakse nii, et on tagatud tekitatava auru kvaliteet lähtuvalt kindlaksmääratud kemikaali- ja endotoksiinisaldusest.
- V.3.2. Otsese steriliseerimisvahendina kasutatav aur peab olema sobiva kvaliteediga ega tohi sisaldada lisandeid koguses, mis võiks põhjustada toote või seadme saastumist. Generaatorite puhul, millega tekitatakse puhast auru materjalide või tootega kokku puutuvate pindade otseseks steriliseerimiseks (nt poorsete/kõvade autoklaavitavate esemete puhul), peab aurukondensaad vastama asjaomase farmakopöa süstevett käsitleva kehtiva monograafia nõuetele (mikrobioloogiline analüüs ei ole aurukondensaadi puhul kohustuslik). Samuti tuleb kehtestada sobiv proovivõtukava selle tagamiseks, et representatiivset puhast auru analüüsitakse korrapäraselt. Steriliseerimiseks kasutatava puhta auru kvaliteedi muid aspekte tuleb perioodiliselt hinnata valideeritud parameetrite alusel, mis muu hulgas hõlmavad mittekontendseeruvaid gaase, kuivust ja ülekuumendatust, välja arvatud juhul, kui see pole põhjendatud.
- V.4. **Gaasid ja vaakumsüsteemid**
- V.4.1. Tootega või esmapakendi pinnaga otseselt kokku puutuvad gaasid peavad olema kemikaalide, osakeste ja mikroobide sisalduse poolest sobiva kvaliteediga. Gaasi kasutusviisist ja liigist ning gaasitootmissüsteemi ülesehitusest lähtuvalt määratakse kindlaks kõik asjakohased parameetrid, sealhulgas õli- ja veesisaldus, ning need peavad asjakohasel juhul vastama asjaomase farmakopöa kehtiva monograafia nõuetele või toote kvaliteedinõuetele.

- V.4.2. Aseptilistes protsessides kasutatavad gaasid tuleb kasutuskohas filtreerida steriliseerimiseks ette nähtud filtri⁽¹³⁾ abil, mille pooride nimisuurus on kuni 0,22 µm. Kui filtrit kasutatakse partiipõhiselt (nt aseptilist täitmist nõudvate toodete katmiseks kasutatava gaasi filtreerimiseks) või tootemahuti õhutusfiltrina, vaadatakse partii sertifitseerimise või vabastamise protsessi osana läbi ka terviklikkuse testimise tulemused. Kõik ülekandetorud, mis paiknevad pärast steriliseerimiseks ette nähtud lõppfiltrit, steriliseeritakse. Kui protsessis kasutatakse gaase, tehakse kasutuskohas gaasi mikroobisisalduse perioodilist seiret.
- V.4.3. Kui vaakum- või survesüsteemis tekkiv tagasivool võib toote ohtu seada, kehtestatakse mehhanism(id), millega saab takistada tagasivoolu vaakum- või survesüsteemi väljalülitamisel.
- V.5. **Kütte- ja jahutussüsteemid ning hüdraulilised süsteemid**
- V.5.1. Hüdrauliliste süsteemide ning kütte- ja jahutussüsteemidega seotud olulised seadmed paigutatakse võimaluse korral täitmisruumist väljapoole. Süsteemis kasutatavate vedelikega seotud lekete ja ristsaastumise ärahoidmiseks rakendatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid.
- V.5.2. Luuakse asjakohased süsteemid selle tagamiseks, et kõik tootele ohtu kujutada võivad kõnealustes süsteemides esinevad lekked on tuvastatavad (nt lekkemärguannete süsteemi abil).

VI JAGU

TÖÖTAJAD

- VI.1. Tootja tagab, et steriilsete toodete tootmiseks ja testimiseks ning kõikide tegevuskoha tootmistoimingutes kasutatavate konkreetsete tootmistehnoloogialahenduste rakendamiseks on olemas piisav arv sobiva kvalifikatsiooni ja kogemusega asjakohaselt koolitatud töötajaid.
- VI.2. Puhasruumides tohib viibida üksnes minimaalne nõutav arv töötajaid. Määratakse kindlaks suurim lubatud töötajate arv puhasruumis ja dokumenteeritakse see. Selliste tegevuste nagu algse kvalifitseerimise ja aseptilise protsessi jälgendamise ajal kaalutakse nõuetekohaselt, milline on steriilsuse tagamist võimaldav suurim lubatud töötajate arv puhasruumis.
- VI.3. Kõikidele töötajatele, sealhulgas puhastamise, hoolduse ja seirega tegelevatele ning puhasruumidesse pääsevatele töötajatele korraldatakse korrapäraselt koolitusi steriilsete toodete ja aseptilise tootmisega seotud aspektide, sealhulgas riietumise ning mikrobioloogia ja hügieeni põhielementide kohta, kusjuures erilist tähelepanu pööratakse puhasruumis kohaldatavatele tavadele, saastumise ärahoidmisele, aseptilistele töövõtetele ja steriilsete toodete kaitsele (nende töötajate puhul, kes sisenevad B-klassi puhasruumi ja/või A-klassi alale), samuti ravitavatel loomadel avalduda võivatele tagajärgedele olukorras, kus toode ei ole steriilne või ei vasta nõutavatele kvaliteedistandarditele. Koolituse taseme valimisel lähtutakse sellest, kui kriitilise tähtsusega on asjaomane toiming ja ala, kus töötajad töötavad.
- VI.4. A- ja B-klassi aladele pääsevate töötajate jaoks viiakse läbi aseptilise riietumise ja aseptilistes tingimustes käitumise koolitus. Enne töötajate tööleasumist tehakse hindamine aseptilise riietumise korra järgimises veendumiseks ning sellist hindamist korratakse korrapäraselt (vähemalt kord aastas). Hindamisprotsess hõlmab nii visuaalset kui ka mikrobioloogilist hindamist (seirekohtadena kasutatakse näiteks kinnastatud sõrmi, küünarvarsi, rindkeret ja kapuutsi (näomaski/otsmikuosa)).

⁽¹³⁾ Käesolevas lisas tähendab „steriliseerimiseks ette nähtud filter“ filtrit, mis on nõuetekohaselt valideerituna võimeline eemaldama vedelikust või gaasist kindlaksmääratud hulga mikroobe ja võimaldab saada steriilse filtraadi. Sellise filtri pooride suurus on tavaliselt kuni 0,22 µm.

- VI.5. Järelevalveta juurdepääs A- ja B-klassi aladele, kus tehakse või hakatakse tegema aseptilisi toiminguid, tagatakse üksnes nõuetekohaselt kvalifitseeritud töötajatele, kes on läbinud riietumise hindamise ja osalenud edukas aseptilise protsessi jälgendamises.

Kvalifitseerimata töötajad ei tohi siseneda B-klassi puhasruumi ega A-klassi alale selle kasutamise ajal. Kui see on erandjuhul vajalik, kehtestavad tootjad kirjaliku korra, milles on kirjeldatud, kuidas on lubatud viia kvalifitseerimata töötajaid B- ja A-klassi aladele. Tootja volitatud isik juhendab kvalifitseerimata töötajaid nende tegevuse käigus ja hindab sellise tegevuse mõju ala puhtusele. Asjaomaste isikute juurdepääsu hinnatakse ja see dokumenteeritakse.

- VI.6. Kehtestatakse kord töötajate diskvalifitseerimiseks lähtuvalt käimasoleva hindamise aspektidest ja/või töötajate seire programmi käigus täheldatud negatiivsest suundumusest ja/või pärast seda, kui on tuvastatud seotus aseptilise protsessi ebaõnnestunud jälgendamisega. Diskvalifitseerimise järel lubatakse töötajal osaleda edaspidi aseptilistes toimingutes üksnes pärast seda, kui ta on läbinud uue koolituse ja korduskvalifitseerimise. B-klassi puhasruumi sisenevate või A-klassi alal sekkumistoiminguid tegevate töötajate puhul on soovitatav, et korduskvalifitseerimine hõlmab osalemist edukas aseptilise protsessi jälgendamises.

- VI.7. Kõrgetasemeline isiklik hügieen ja puhtus on väga olulised. Kui asjaomane töötaja on teatanud või on muul viisil selgunud, et tema tervise seisund võib põhjustada liigset mikroobidest tulenevat ohtu, keelatakse talle pääs puhasruumi. Liigset mikroobidest tulenevat ohtu põhjustada võivate töötajate tervise seisund ja nende suhtes võetavad meetmed dokumenteeritakse asjakohases korras.

- VI.8. Töötajad, kes käitlevad/töötlevad inim- või loomset päritolu materjale või mikroorganismide kultuure, mida käimasolevas tootmisprotsessis ei kasutata, või osalevad muudes toimingutes, millel võib olla negatiivne mõju kvaliteedile (nt mikroobisaaste tõttu), ei tohi siseneda puhtale alale, välja arvatud juhul, kui järgitakse selgelt määratletud tulemuslikku saastest puhastamise ja sisenemise korda ning sellest kinni pidamine dokumenteeritakse.

- VI.9. Käekellad, jumestus, ehted, muud isiklikud esemed – näiteks mobiiltelefonid – ja kõik muud mittehädavajalikud esemed on puhtal alal keelatud. Puhasruumis võib olla vastuvõetav kasutada elektroonikaseadmeid, nt mobiiltelefone ja tahvelarvuteid, mida tootja tarnib üksnes puhasruumis kasutamiseks, kui sellised seadmed on sobivalt konstrueeritud, võimaldamaks puhastada ja desinfitseerida neid vastavalt nende kasutuskoha klassile. Selliste seadmete kasutamist ja desinfitseerimist tuleb kirjeldada saastumise ärahoidmise strateegias.

- VI.10. Puhasruumi jaoks riietumine ja käte pesemine toimub vastavalt kirjalikule korrale, mille eesmärk on minimeerida puhasruumi riietuse saastumist ja/või saasteainete kandumist puhtale alale.

- VI.11. Riietus ja selle kvaliteet peavad olema asjaomase protsessi ja tööala klassi jaoks sobivad. Riietust kantakse nii, et toode on kaitstud saastumise eest. Kui nõutav riietus peab kaitsma töötajat toote eest, tuleb ühtlasi tagada, et see ei vähenda toote kaitstust saastumise eest.

Rõivaste puhtust ja terviklikkust kontrollitakse visuaalselt vahetult enne ja pärast riietumist. Riietuse terviklikkust kontrollitakse ka väljumisel. Enne steriliseeritud rõivaste ja silmakatete kasutamist veendutakse, et need on steriliseeritud, et nende ettenähtud seisuage ei ole lõppenud ja et pakendit ei ole rikutud. Korduvkasutatavad rõivad (sh silmakatted) asendatakse sagedusega, mis on kindlaks määratud kvalifitseerimisuuringute käigus, ning samuti kahjustuse tuvastamise korral. Rõivaste kvalifitseerimisel võetakse arvesse kõiki vajalikke rõivaste katsetamise nõudeid, sealhulgas rõivakahjustusi, mis ei pruugi olla tuvastatavad üksnes visuaalse kontrolli teel.

VI.12. Eri puhtusklasside puhul tavaliselt nõutavate rõivaste kirjeldus on esitatud allpool.

(a) B-klass (hõlmab ka pääsu A-klassi alale ja sealset sekkumist):

- enne riietumist kantakse sobivaid rõivaid, mis on ette nähtud kasutamiseks steriliseeritud kaitseülikonna all;
- steriliseeritud rõivaste selga panemise ajal kasutatakse nõuetekohaselt steriliseeritud puudrivabu kummi- või kilekindaid;
- steriilne peakate peab katma kõik karvad (sealhulgas näokarvad) ja kui see ei ole ülejäänud riietusega ühendatud, lükatakse selle servad steriilse kaitseülikonna kaelusesse;
- kantakse steriilset näomaski ja steriilseid silmakatteid (nt kaitseprille), et kogu näonahk oleks kaetud ja ümbritsetud ning ei toimuks piiskade ega osakeste eraldumist;
- kantakse sobivaid steriliseeritud jalanõusid (nt jalatsikatteid);
- püksisääred lükatakse jalatsite sisse ja varrukaotsad kaetakse teise paari steriilsete kinnastega, mida kantakse riietumise ajal kasutatava kindapaari peal;
- kaitseriietus peab võimaldama minimeerida kiudude ja osakeste eraldumist ning tõkestama kehapinnalt eralduvate osakeste levikut. Rõivaste tõhusust seoses osakeste eraldumise ja osakeste leviku tõkestamisega hinnatakse rõivaste kvalifitseerimise käigus;
- rõivad peavad olema pakitud ja volditud nii, et töötaja saaks riietuda ilma rõiva välispinda puudutamata ja rõivas ei puudutaks põrandat.

(b) C-klass:

- juuksed, habe ja vuntsid peavad olema kaetud;
- kantakse ühe- või kaheosalist pükstega kaitseülikonda, mis aheneb randmete juurest ja millel on kõrge kaelus, ning nõuetekohaselt desinfitseeritud jalatseid või jalatsikatteid; need peavad võimaldama minimeerida kiudude ja osakeste eraldumist;
- C-klassi alal võib nõuda täiendava riietuse, sealhulgas kinnaste ja näomaski kandmist toimingute puhul, millega kaasneb saastumise risk.

(c) D-klass:

- juuksed, habe ja vuntsid peavad olema kaetud;
- kantakse üldotstarbelist kaitseülikonda ja nõuetekohaselt desinfitseeritud jalatseid või jalatsikatteid;
- kohaldatakse asjakohaseid meetmeid väljastpoolt puhast ala pärit saasteainete sissepääsemise ärahoidmiseks;
- D-klassi alal võib nõuda täiendava riietuse, sealhulgas kinnaste ja näomaski kandmist toimingute puhul, millega kaasneb saastumise risk.

VI.13. Puhasruumi jaoks riietumine toimub nõuetekohase puhtusastmega riietusruumis, et tagada riietuse puhtuse säilimine. Otse B- või C-klassi alale viivasse riietusruumi ei tohi tuua ülerõivaid, sealhulgas sokke (isiklik aluspesu on lubatud). Peale selle tuleb B- või C-klassi alale viivasse riietusruumi sisenemisel kanda tootmiskohas kasutatavat ühe- või kaheosalist pükstega kaitseülikonda, mis katab käed ja jalad kogu ulatuses, ning jalalabasid katvaid tootmiskoha sokke. Tootmiskoha kaitseülikond ja sokid ei tohi põhjustada riietumisalal ega protsesside käigus saastumise riski.

- VI.14. Iga B- või A-klassi alale sisenev töötaja riitub igal sisenemiskorral sobiva suurusega puhastesse steriliseeritud kaitserõivastesse (see hõlmab ka silmakatteid ja maske). Rõivaste kvalifitseerimise käigus määratakse muu hulgas kindlaks pikim ajavahemik, mille jooksul on vahetuse ajal lubatud steriliseeritud riidust kanda, enne kui see välja vahetatakse.
- VI.15. Kindaid desinfitseeritakse töötamise ajal korrapäraselt. Rõivad ja kindad vahetatakse viivitamata välja, kui need saavad kahjustada ja nendega kaasneb toote saastumise risk.
- VI.16. Korduvkasutatavad puhta ala rõivad puhastatakse tootmisaladest piisavalt eraldatud pesumajas, kus rakendatakse kvalifitseeritud protsessi selle tagamiseks, et rõivad ei saa korduva pesemise käigus kahjustada ega saastu kiudude või osakestega. Kasutatavad pesumajad ei tohi põhjustada saastumise või ristsaastumise riski. Pärast pesemist ja enne pakkimist kontrollitakse visuaalselt rõivaste puhtust ja kahjustuste olemasolu. Rõivahaldusprotsessid kehtestatakse osana rõivaste kvalifitseerimise programmist, milles määratakse muu hulgas kindlaks ka pesemis- ja steriliseerimistsükli suurim lubatud arv.
- VI.17. Puhtal alal tehakse võimalikult vähe toiminguid, mis ei ole tootmisprotsessi jaoks kriitilise tähtsusega; eriti oluline on see aseptiliste toimingute tegemise ajal. Osakeste ja organismide liigse eraldumise ärahoidmiseks peab töötajate liikumine olema aeglane, kontrollitud ja meetoodiline. Aseptilisi toiminguid tegevad töötajad järgivad alati aseptilisi meetodeid, et mitte kutsuda esile õhuvoolu muutusi, mille tulemusena võib kriitilisse tsooni sattuda vähem kvaliteetne õhk. Ühtlasi peab liikumine kriitilise tsooni naabruses olema piiratud ning tuleb ära hoida takistuste tekkimist ühesuunalise õhuvoolu (esmaõhu) teekonnal.

VII JAGU

TOOTMINE JA KONKREETSED TEHNOLOOGIALAHENDUSED

VII.1. Lõppetapis steriliseeritavad tooted ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Koostisosade ja materjalide ettevalmistamiseks kasutatakse vähemalt D-klassi puhasruumi, et piirata mikroobide, endotoksiinide/pürogeenide ja osakestega saastumise riski ning tagada toote sobivus steriliseerimiseks. Kui aga toote mikroobidega saastumise risk on suur või tavatu (nt kui toode toetab aktiivselt mikroobide kasvu, selle täitmiseelne seisuaeg on pikk või toodet ei töödelda anumates, mis on enamjaolt suletud), toimub ettevalmistamine vähemalt C-klassi keskkonnas. Salvide, kreemide, suspensioonide ja emulsioonide valmistamine enne lõppetapis steriliseerimist toimub samuti vähemalt C-klassi keskkonnas.

Erandina eespool ette nähtud nõudest kasutada C-klassi keskkonda võib näiteks juhul, kui tootmisprotsess hõlmab pulbri/tolmu teket, mida ei ole võimalik mõistlike vahenditega ära hoida, kasutada lõppetapis steriliseeritavate toodete valmistamiseks D-klassi keskkonda. Sellisel erandjuhul D-klassi kasutamise korral peab tootja tegema riskihindamise ja kohaldama sobivaid meetmeid selle tagamiseks, et see ei mõjuta negatiivselt toote kvaliteeti. See tegevus dokumenteeritakse saastumise ärahoidmise strateegia osana.

- VII.1.2. Esmapakendite ja nende osade puhastamiseks kasutatakse valideeritud protsesse, tagamaks, et osakeste ja endotoksiinide/pürogeenidega saastumise määr ning biokoormus ei ületa nõuetekohast taset.

⁽¹⁴⁾ Käesolevas lisas tähendab „lõppetapis steriliseerimine“ surmava steriliseerimisvahendi või surmavate steriliseerimistingimuste kasutamist lõpp-pakendis toote puhul, et saavutada eelnevalt kindlaks määratud steriilsustase väärtusega kuni 10^{-6} (see tähendab, et teoreetiline tõenäosus leida steriliseeritud tooteühikus või selle pinnal üks eluvõimeline mikroorganism on 1×10^{-6} või väiksem).

- VII.1.3. Lõppetapis steriliseerimiseks ette nähtud toodete puhul toimub täitmine vähemalt C-klassi keskkonnas. Kui aga tegemist on tootega, mille puhul esineb tavatu keskkonnast tulenev saastumiskord (näiteks kui täitmine toimub aeglaselt või anumad on laia kaelaga või peavad jääma enne sulgemist avatuks rohkem kui mõneks sekundiks), toimub täitmine A-klassi alal, mille taustkeskkond kuulub vähemalt C-klassi, välja arvatud juhul, kui rakendatakse lisameetmeid selle tagamiseks, et negatiivne mõju toote kvaliteedile on välistatud; sellisel juhul võib täitmine toimuda miinimumnõudena D-klassi keskkonnas.
- VII.1.4. Enne toote lõpp-pakendisse viimist tuleb biokoormuse ja osakeste sisalduse vähendamiseks kasutada asjaomase pakendamata lahuse töötlemisel ühe etapina võimaluse korral filtreerimist läbi mikroorganisme tõkestava filtri ning samuti tuleb kindlaks määrata ettevalmistamise ja täitmise vaheline maksimaalne ajavahemik.
- VII.1.5. Näited eri klasside aladel tehtavate toimingute kohta on esitatud tabelis 3.

Tabel 3

Lõppetapis steriliseeritavate toodete puhul tehtavate ettevalmistus- ja töötlemistoimingute näited ning asjaomased klassid

A-klass	Toodetega tehtavad täitmistoimingud, kui mikroobidega saastumise risk on suur/tavatu, välja arvatud toimingud, mille puhul on võimalik põhjendada madalama klassi keskkonna kasutamist vastavalt punktile VII.1.3.
C-klass	Lahuste ettevalmistamine, kui mikroobidega saastumise risk on suur/tavatu ning ei ole võimalik põhjendada D-klassi keskkonna kasutamist vastavalt punkti VII.1.1 teisele lõigule. Toodetega tehtavad täitmistoimingud, mille puhul A-klass ei ole nõutav, välja arvatud toimingud, mille puhul on võimalik põhjendada D-klassi keskkonna kasutamist vastavalt punktile VII.1.3.
D-klass	Lahuste ja koostisosade ettevalmistamine järgneva täitmiseks.

VII.2. Aseptiline ettevalmistamine ja töötlemine

- VII.2.1. Aseptiline protsess dokumenteeritakse saastumise ärahoidmise strateegia osana. Täpsemalt tehakse kindlaks aseptilise protsessiga seotud riskid ja määratletakse kõik sellega kaasnevad nõuded ning hinnatakse neid; samuti määratakse kindlaks asjakohased kontrollid – sealhulgas kontrollide tulemuste vastuvõetavuse kriteeriumid – ja seirendused ning nähakse ette nende tõhususe läbivaatamine. Kõnealuste riskide ohjamise meetodeid ja korda tuleb selgelt kirjeldada ja neid tuleb rakendada. Aktsepteeritavad jääkriskid dokumenteeritakse ametlikult.
- VII.2.2. Saastumise ärahoidmise strateegias kirjeldatakse ettevaatusabinõusid mikroobide, endotoksiinide/pürogeenide ja osakeste saastumise minimeerimiseks tegevuskohas ning neid rakendatakse aseptilise keskkonna loomise ajal ning kõikides töötlemisetappides (sealhulgas pakendamata toote steriliseerimisele eelnevates ja järgnevates etappides) kuni tootega täidetud lõpp-pakendi sulgemiseni. Puhasruumis peab olema võimalikult vähe selliseid materjale, mis võivad tekitada osakesi ja kiude.
- VII.2.3. Võimaluse korral kasutatakse A-klassi alal toimuvate kriitilise tähtsusega sekkumiste⁽¹⁵⁾ vajaduse ja saastumiskordade vähendamiseks selliseid seadmeid nagu RABSid, isolaatorid ja muud süsteemid. Kriitilise tähtsusega otsese inimsekkumise vajaduse kaotamiseks võib kaaluda ka robotikalahenduste kasutuselevõttu ja protsesside automatiseerimist (nt kuiva kuumuse tunnel, lüofilisaatori automaatne täitmine, kohapeal steriliseerimine).
- VII.2.4. Näited eri klasside keskkonnatingimustes tehtavate toimingute kohta on esitatud tabelis 4.

⁽¹⁵⁾ Käesolevas lisas tähendab „kriitilise tähtsusega sekkumine“ sekkumist kriitilises tsoonis.

Tabel 4

Aseptiliste ettevalmistus- ja töötlemistoimingute näited ning asjaomased klassid

A-klass	— Täitmisseadmete aseptiline kokkupanek. — Ühenduste tegemine aseptilistes tingimustes pärast steriliseerivat lõppfiltrereimist (kui tootega kokku puutuvad steriliseeritud pinnad on kokkupuutes keskkonnaga). Need ühendused steriliseeritakse võimaluse korral kohapeal auruga. — Aseptiline kokkusegamine ja läbisegamine. — Steriilsete pakendamata toodete, mahutite ja sulgurite varude täiendamine. — Kaitsmata (nt ilma pakendita) esemete sterilisaatorist eemaldamine ja jahutamine. — Pakendamata steriilsete esmapakendi osade koondamine ja edasitoimetamine aseptilise täitmise liinil. — Aseptiline täitmine, mahutite – näiteks ampullide või viaalide – sulgemine, avatud või osaliselt suletud viaalide teisaldamine. — Lüofilisaatori täitmine.
B-klass	— Taustkeskkond A-klassi jaoks (kui ei kasutata isolaatorit). — A-klassi alale viidavate seadmete, koostisosade ja abivahendite koondamine ja edasitoimetamine ümbritseva keskkonna eest kaitstuna.
C-klass	— Filtreerimist vajavate lahuste ettevalmistamine, sealhulgas proovide võtmine ja lahuste jaotamine.
D-klass	— Seadmete puhastamine. — Koostisosade, seadmete ja tarvikute käitlemine pärast puhastamist. — Puhastatud koostisosade, seadmete ja tarvikute kokkupanek HEPA-filtri läbinud õhuvoolus enne steriliseerimist. — Suletud ja steriliseeritud ühekordselt kasutatavate süsteemide kokkupanek sihtotstarbeliste steriilsete ühendusseadmete ⁽¹⁾ abil.

(¹) Käesolevas lisas tähendab „sihtotstarbeline steriilne ühendusseade“ seadet, millela vähendatakse ühendamise ajal saastumiskirki; see seade võib olla mehaaniline või kokkusulatav.

VII.2.5. Toodete puhul, mida ei saa lõplikul kujul filtreerida, loetakse asjakohaseks järgmisi meetmeid:

- kõik toote ja selle koostisosadega kokku puutuvad seadmed steriliseeritakse enne kasutamist;
- kõik toorained ja vahetooted steriliseeritakse ja nende lisamine toimub aseptiliselt;
- pakendamata lahused ja vahetooted steriliseeritakse.

VII.2.6. Tootega otseselt või kaudselt kokku puutuvate steriliseeritud seadmete, koostisosade ja abivahendite lahtipakkimist, kokkupanekut ja ettevalmistamist käsitletakse aseptilise protsessina ning seda tehakse B-klassi taustkeskkonnaga A-klassi alal. Täitmisliini seadistamist ja tootega tehtavaid täitmistoiminguid käsitletakse aseptilise protsessina ning seda tehakse B-klassi taustkeskkonnaga A-klassi alal. Isolaatori kasutamise korral peab taustkeskkond vastama käesoleva lisa punkti III.3.3 nõuetele.

VII.2.7. Selliste toodete nagu salvide, kreemide, suspensioonide ja emulsioonide valmistamine ja nendega tehtavad täitmistoimingud viiakse läbi B-klassi taustkeskkonnaga A-klassi alal, kui toode ja selle koostisosad on kokkupuutes keskkonnaga ning järgnevalt ei toimu toote filtreerimist (steriliseerimiseks ette nähtud filtri abil) ega lõppetapis steriliseerimist. Isolaatori või RABSi kasutamise korral peab taustkeskkond vastama käesoleva lisa punkti III.3.3 nõuetele.

- VII.2.8. Aseptilised ühendused tehakse B-klassi taustkeskkonnaga A-klassi alal, välja arvatud juhul, kui need steriliseeritakse hiljem kohapeal või kasutatakse sihtotstarbelisi steriilseid ühendusseadmeid, millega minimeeritakse vahetult ümbritsevast keskkonnast tulenev võimalik saastumisrisk. Sihtotstarbelised steriilsed ühendusseadmed peavad olema konstrueeritud nii, et need vähendavad saastumisriski. Isolaatori kasutamise korral peab taustkeskkond vastama käesoleva lisa punkti III.3.3 nõuetele.

Aseptilisi ühendusi hinnatakse nõuetekohaselt ja nende tõhusust kontrollitakse.

- VII.2.9. Aseptiliste toimingute, sealhulgas muude seadmete kui sihtotstarbeliste steriilsete ühendusseadmetega tehtavate toimingute vajaduse minimeerimiseks kasutatakse selliseid tehnilisi lahendusi nagu eelnevalt kokku pandud ja steriliseeritud seadmed. Võimaluse korral tuleb tootega kokku puutuvad seadmed ja torustik eelnevalt kokku panna ja kohapeal steriliseerida.

- VII.2.10. Kehtestatakse loetelu lubatud ja kvalifitseerimisel heaks kiidetud vältimatutest⁽¹⁶⁾ ja korrigeerivatest sekkumistest, mis võivad toimuda tootmise ajal. Vältimatute ja korrigeerivate sekkumiste liiki ja nende toimumise viisi hinnatakse kõigepealt lähtuvalt kvaliteediriski juhtimise põhimõtetest ja aseptilise protsessi jälgendamise tulemustest ning seda teavet ajakohastatakse.

Sekkumisi tuleb hoolikalt kavandada, tagamaks, et keskkonna, protsesside ja toote saastumise risk on tulemuslikult minimeeritud; seejuures võetakse muu hulgas arvesse võimalikku mõju õhuvoolule, kriitilise tähtsusega pindadele⁽¹⁷⁾ ja toodetele. Võimaluse korral kasutatakse tehnilisi lahendusi, mis võimaldavad minimeerida töötajate sisenemist sekkumise käigus. Alati tuleb järgida aseptilisi meetodeid, sealhulgas kasutada toimingute tegemisel steriilseid töövahendeid.

Loata või kvalifitseerimisel heaks kiitmata sekkumised võivad toimuda üksnes erandolukorras; nende puhul võetakse nõuetekohaselt arvesse sekkumisega seotud riske ja need vajavad kvaliteediüksuse luba. Peale selle dokumenteeritakse toimunud sekkumise üksikasjad, kvaliteediosakond hindab neid põhjalikult ning neid võetakse nõuetekohaselt arvesse partii vabastamisel.

- VII.2.11. Sekkumised ja seisakud registreeritakse partii dokumentatsioonis. Liini iga seiskamine ja iga sekkumine dokumenteeritakse piisavalt üksikasjalikult partii dokumentatsioonis koos teabega toimumisaja, sündmuse kestuse ja asjaomaste töötajate kohta.

- VII.2.12. Aseptilise ettevalmistamise ja töötlemise iga toiming muudetakse võimalikult lühikeseks ning kehtestatakse valideeritud maksimumaeg muu hulgas järgmise jaoks:

- seadmete, koostisosade ja mahutite puhastamise, kuivatamise ja steriliseerimise vaheline seisu-aeg;
- steriliseeritud seadmete, koostisosade ja mahutite seisu-aeg enne kasutamist ning täitmise/kokkupaneku ajal;
- saastest puhastatud keskkonna, näiteks RABSi või isolaatori kasutuseelne seisu-aeg;
- ajavahemik toote ettevalmistamise algusest kuni toote steriliseerimiseni või filtreerimiseni läbi mikroorganisme tõkestava filtri (kui see on asjakohane) ning aseptilise täitmisprotsessi lõpuni. Iga toote jaoks kehtestatakse lubatud maksimumaeg lähtuvalt toote koostisest ja säilitusviisist;
- steriliseeritud toote täitmiseelne seisu-aeg;
- aseptilise töötlemise aeg ning
- täitmise aeg.

⁽¹⁶⁾ Käesolevas lisas tähendab „vältimatu sekkumine“ sekkumist, mis on aseptilise protsessi lahutamatu osa ja on vajalik kas seadistamise etapis, tavapärase töö ajal või seire eesmärgil (nt aseptiline kokkupanek, mahutite varu täiendamine, keskkonnaproovide võtmine) ning mis on ette nähtud asjaomase standardse töökorraga või tööjuhendiga.

⁽¹⁷⁾ Käesolevas lisas tähendab „kriitilise tähtsusega pind“ pinda, mis võib toote või selle mahutite või sulguritega otseselt kokku puutuda või muul viisil otseselt mõjutada nende steriilsust või saastevaba olekut.

- VII.2.13. Aseptilisi toiminguid (sealhulgas aseptilise protsessi jälgendamist) jälgivad korrapäraselt aseptilise töötlemise alaste eriteadmistega töötajad, et veenduda tehtavate toimingute, sealhulgas puhasruumis viibivate töötajate käitumise nõuetekohasuses ning sobimatu tegevuse tuvastamise korral sellele reageerida.

VII.3. Lõpptoimingud

- VII.3.1. Avatud esmapakendeid hoitakse A-klassi tingimustes ning taustkeskkonnana kasutatakse asjaomase tehnoloogialahenduse jaoks sobivat keskkonda vastavalt punktis III.3.3 kirjeldatule. Osaliselt suletud viaalide ja eeltäidetud süstalde puhul kohaldatakse lisaks punktis VII.7.6 esitatud täiendavaid nõudeid.

- VII.3.2. Lõpp-pakendite sulgemiseks kasutatakse nõuetekohaselt valideeritud meetodit.

- VII.3.3. Kui lõpp-pakendid – näiteks *blow-fill-seal*-tehnoloogia või *form-fill-seal*-tehnoloogia abil toodetavad pakendid, väikesed ja suured parenteraalse manustamise kotid ning klaas- ja plastampullid – suletakse kokkusulatamise teel, tuleb kindlaks määrata sulgemiskoha terviklikkust mõjutavad kriitilise tähtsusega parameetrid ja muutujad ning neid toimingute ajal tulemuslikult kontrollida ja jälgida.

Kokkusulatamise teel suletud klaasampulle, *blow-fill-seal*-tehnoloogia abil toodetud pakendeid ja väikseid (≤ 100 ml) mahuteid kontrollitakse valideeritud meetoditega terviklikkuse suhtes 100 % ulatuses. Kokkusulatamise teel suletud suurte (> 100 ml) mahutite puhul võib olla vastuvõetav proovivõtu määra vähendada, kui see on teaduslikult põhjendatud ja lähtutakse andmetest, millest nähtub rakendatava protsessi ühetaolisus ja kõrgetasemeline protsessi juhtimine. Visuaalne kontroll ei ole vastuvõetav terviklikkuse kontrollimise meetod.

- VII.3.4. Toodete puhul, mille jaoks kasutatakse muud süsteemi kui kokkusulatamine, võetakse valideeritud meetodite abil proovid ja kontrollitakse nende terviklikkust. Testimissageduse kindlaksmääramisel lähtutakse kasutatavate mahutite ja sulgemissüsteemidega seotud teadmistest ja kogemustest. Proovivõtukava peab olema teaduslikult põhjendatud ja põhinema sellisel teabel nagu tarnija tootmistavad, pakendiosade spetsifikatsioonid ja protsessialased teadmised.

- VII.3.5. Vaakumis suletud mahuteid testitakse asjakohase eelnevalt kindlaks määratud ajavahemiku möödudes vaakumi säilimise suhtes, enne kui need sertifitseeritakse või vabastatakse, ning seda testimist tehakse ka säilimisaja jooksul.

- VII.3.6. Mahuti sulguri terviklikkuse valideerimisel võetakse arvesse kõiki maismaa- ja veetranspordi nõudeid, mis võivad negatiivselt mõjutada mahuti terviklikkust (nt rõhu alanemise või äärmuslike temperatuuride tõttu).

- VII.3.7. Kui viaalide korgikatete pressimiseks kasutatavad seadmed võivad tekitada suures koguses eluta osakesi, võetakse meetmeid osakestega saastumise ärahoidmiseks, näiteks paigutatakse need seadmed füüsiliselt eraldi asetsevasse jaama, kus on olemas piisav õhu väljatõmme.

- VII.3.8. Aseptiliselt tootega täidetud viaalidele korgikatete paigaldamine võib toimuda aseptilise protsessina, mille puhul kasutatakse steriliseeritud korgikatteid, või puhta protsessina väljaspool aseptilise töötlemise ala. Viimati nimetatud lähenemisviisi puhul tuleb viaalide kaitsmiseks kasutada A-klassi tingimusi kuni hetkeni, mil need aseptilise töötlemise alalt välja viiakse, ning seejärel kasutatakse korgitud viaalide kaitseks A-klassi õhuvarustust⁽¹⁸⁾ kuni korgikatte kinnipressimiseni. A-klassi tingimustele vastava õhuga varustamist toetav taustkeskkond peab vastama vähemalt D-klassi nõuetele.

Kui korgikate paigaldatakse käsitsi, tehakse seda A-klassi tingimustes kas nõuetekohaselt projekteeritud isolaatoris või B-klassi taustkeskkonnaga A-klassi alal.

⁽¹⁸⁾ Käesolevas lisas tähendab „A-klassi õhuvarustus“ õhku, mis on läbinud kvalifitseeritud filtri, millega on võimalik saada osakeste üldsisalduse poolest A-klassi kvaliteediga õhku, kuid sellise õhu puhul ei nõuta osakeste üldsisalduse pidevat seiret ega seirel kohaldatavast A-klassile vastavast eluvõimeliste organismide sisalduse piirnormist kinni pidamist.

VII.3.9. Kui tootega aseptiliselt täidetud mahutitele korgikatte paigaldamine toimub puhta protsessina A-klassi õhuvarustuse toel, tuleb puuduvate või vales asendis korkidega viaalid enne korgikatte paigaldamist kõlbmatuna tagasi lükata. Rakendatakse nõuetekohaselt kvalifitseeritud meetodeid automaatselt korgi kõrguse tuvastamiseks.

VII.3.10. Kui korgikatte paigaldamise jaamas on vaja inimsekkumist, rakendatakse asjakohaseid tehnoloogilisi ja korralduslikke meetmeid, et hoida ära otsest kokkupuudet viaalidega ja minimeerida saastumist. Nõutavate tingimuste tagamiseks võib olla otstarbekas kasutada RABSi või isolaatorit.

VII.3.11. Kõiki parenteraalselt manustatava tootega täidetud mahuteid kontrollitakse ükshaaval välise saastumise ja muude defektide suhtes. Kvalifitseerimise käigus kehtestatakse riski ja varasemate teadmiste alusel defektide liigitus, mis hõlmab ka nende olulisust. Muu hulgas võetakse arvesse selliseid tegureid nagu defekti võimalik mõju ravitavale loomale ja manustamisviis. Luuakse defektide kogu, mis sisaldab iga teadaolevat liiki defekte ning mida kasutatakse tootmise ja kvaliteedi tagamisega tegelevate töötajate koolitamiseks.

Kriitilise tähtsusega defektid tuleb tuvastada kohe, mitte hilisemal vastuvõetavate mahutite hulgast proovide võtmisel ja nende kontrollimisel. Iga hiljem tuvastatud kriitilise tähtsusega defekti puhul viiakse läbi uurimine, kuna see viitab võimalikele puudustele algses kontrolliprotsessis.

Samuti viiakse läbi uurimine partiide puhul, kus defektide hulk on asjaomase protsessi puhul tavapärastel tähteldatava (tavapäraste ja trendiandmete alusel tuletatud) defektide arvuga võrreldes ebatavaliselt suur.

VII.3.12. Kui kontrolli tehakse käsitsi, tagatakse selleks sobivad kontrollitud valgustus- ja taustatingimused. Kontrollimise sagedus peab olema nõuetekohaselt kindlaks määratud ja kvalifitseeritud. Kontrolli tegevad töötajad peavad vähemalt kord aastas läbima visuaalse kontrolliga seotud kvalifitseerimise (koos korregeerivate läätsetega, kui töötaja neid tavaliselt kannab). Kvalifitseerimisel kasutatakse tootja defektide kogust pärit asjakohaseid näidiseid ja lähtutakse halvimatest stsenaariumidest (nt seoses kontrolli kestusega, liini liikumiskiirusega, kui toode liigub töötajani konveiersüsteemi abil, mahuti suurusega või väsimusega) ning see hõlmab ka nägemise kontrolli. Töötingimused peavad olema sobivad, et oleks vähem tähelepanu hajumist põhjustavaid elemente, ning töötaja väsimuse minimeerimiseks tuleb teha sagedasi sobiva kestusega pause.

VII.3.13. Kui kasutatakse automaatse kontrolli meetodeid, valideeritakse asjaomane protsess nii, et see võimaldab tuvastada teadaolevad defektid (mis võivad mõjutada toote kvaliteeti või ohutust). Automatiseeritud kontrolli meetodite tulemuslikkus peab olema käsitsi kontrollimise meetoditega võrreldes sama või parem. Kasutatavate seadmete toimivust kontrollitakse representatiivsete defektide abil nii enne käivitamist kui ka korrapäraste ajavahemike järel kogu partii tootmise käigus.

VII.3.14. Kontrolli tulemused registreeritakse ning jälgitakse defektide liike ja arvu käsitlevate andmete suundumusi. Samuti koostatakse statistikapõhimõtete alusel suundumusandmed eri liiki defektide puhul tähteldatava tagasilükkamismäära kohta. Negatiivse suundumuse ilmnemisel hinnatakse selle mõju turulolevatele partiidele.

VII.4. Steriliseerimine

VII.4.1. Üldnõuded

VII.4.1.1. Võimaluse korral steriliseeritakse valmistooted lõppetapis ning selleks kasutatakse valideeritud ja kontrollitud steriliseerimisprotsessi, kuna see võimaldab tagada suurema steriilsuse kui valideeritud ja kontrollitud steriliseeriva filtreerimise protsess ja/või aseptiline töötlemine. Kui toodet ei ole võimalik lõppetapis steriliseerida, kaalutakse aseptilise töötlemise järgses lõppetapis kuumtöötluste⁽¹⁹⁾ kasutamist, mis võimaldab aseptilise protsessiga kombineerituna saavutada suurema steriilsuse.

⁽¹⁹⁾ Käesolevas lisas tähendab „aseptilise töötlemise järgne kuumtöötlus lõppetapis“ pärast aseptilist töötlemist lõppetapis kasutatavat niiske kuumusega töötlemist, mille puhul on tõendatult tagatud steriilsustase väärtusega $\leq 10^{-6}$, kuid ei ole täidetud auruga steriliseerimisel kohaldatavad nõuded (näiteks $F_0 \geq 8$ min). See võib ühtlasi olla kasulik viiruste hävitamiseks, kuna neid ei pruugi olla võimalik filtreerimise teel eemaldada.

- VII.4.1.2. Steriliseerimiseks kasutatavate seadmete ja tsükli/programmi valimisel, kavandamisel ja asukoha kindlaksmääramisel lähtutakse teaduslikest põhimõtetest ja andmetest, mis võimaldavad tõendada steriliseerimisprotsessi korratavust ja usaldusväärsust. Määratakse kindlaks kõik parameetrid ning kriitilise tähtsusega parameetreid kontrollitakse ja jälgitakse ning need registreeritakse.
- VII.4.1.3. Kõik steriliseerimisprotsessid valideeritakse. Valideerimisuuringutes võetakse arvesse toote koostist, säilitustingimusi ning steriliseeritava toote või materjali ettevalmistamise algushetke ja selle steriliseerimise vahelise ajavahemiku maksimumpikkust. Enne steriliseerimisprotsessi rakendamist kontrollitakse selle sobivust asjaomase toote ja asjaomaste seadmete jaoks ning valideeritakse füüsikaliste mõõtmiste ja vajaduse korral bioindikaatorite⁽²⁰⁾ abil selle tõhusus seoses soovitud steriliseerimistingimuste järjepideva saavutamiseiga iga liiki töödeldava kambritäie kõikides osades. Tulemusliku steriliseerimise tagamiseks peab protsess olema kavandatud nii, et on tagatud kogu toote, samuti seadmete ja koostisosade pindade nõuetekohane töötlemine.
- VII.4.1.4. Eriti tähelepanelik tuleb olla juhul, kui kohaldatavat steriliseerimismeetodit ei ole kehtivas farmakopöa redaktsioonis kirjeldatud või kui seda kasutatakse toote puhul, mis ei ole lihtne vesilahus. Võimaluse korral kasutatakse eelistatud meetodina kuumsteriliseerimist.
- VII.4.1.5. Kõikide steriliseerimisprotsesside jaoks tuleb kindlaks määrata valideeritud kambritäitmisskeemid ja neid tuleb korrapäraselt uuesti valideerida. Kambritäite valideerimise üldise strateegia osana tuleb käsitleda ka suurimaid ja väikseimaid kambritäisi.
- VII.4.1.6. Steriliseerimisprotsessi nõuetekohasus vaadatakse riskist lähtuvalt seatud kavakohaste ajavahemike järel läbi. Kuumsteriliseerimistsükli puhul toimub halvima stsenaariumina käsitatavate kambritäitmisskeemide kordusvalideerimine vähemalt kord aastas. Muude kambritäitmisskeemide valideerimine toimub sobiva sagedusega, mis peab olema saastumise ärahoidmise strateegia raames põhjendatud.
- VII.4.1.7. Kõikide steriliseerimisprotsesside puhul määratakse kindlaks tavapärased tööparameetrid, nt füüsikalised parameetrid ja kambritäitmisskeemid, ning järgitakse neid.
- VII.4.1.8. Kehtestatakse mehhanismid valideeritud parameetritele mittevastavate steriliseerimistsükli tuvastamiseks. Kõiki ebaõnnestunud steriliseerimiskordi ja valideeritud protsessist kõrvalekaldumisega (nt pikema või lühema kuumutustsükli või muu tööetapi) steriliseerimiskordi uuritakse.
- VII.4.1.9. Sobivate bioindikaatorite sobivatesse kohtadesse paigutamist käsitatakse steriliseerimisprotsessi valideerimist toetava täiendava meetodina. Bioindikaatoreid säilitatakse ja kasutatakse vastavalt tootja juhiste. Kui valideerimise toetamiseks ja/või steriliseerimisprotsessi (nt etüleenoksiidil põhineva protsessi) jälgimiseks kasutatakse bioindikaatoreid, tuleb iga steriliseerimistsükli puhul analüüsida ka positiivseid kontrole. Samuti tuleb bioindikaatorite kasutamise korral kohaldada rangeid ettevaatusabinõusid, et takistada mikroobisaaste ülekandumist tootmisprotsessidesse või muudesse analüüsiprotsessidesse. Bioindikaatoritega saadud tulemusi ei saa eraldi võetuna kasutada teiste kriitilise tähtsusega parameetrite ja kavandatud protsessielementide alusel saadud tulemuste ümberlükkamiseks.
- VII.4.1.10. Bioindikaatorite puhul on oluline nende usaldusväärsus. Seepärast peavad tarnijad olema kvalifitseeritud ning vedu ja säilitamine toimuma kontrollitud tingimustes, et tagada nende näitajate kvaliteedi säilimine. Enne uue bioindikaatoripartii kasutuselevõttu kontrollitakse partii indikaatororganismi populatsioonandmeid, puhtust ja identiteeti. Muude kriitilise tähtsusega parameetrite, näiteks D-väärtuse⁽²¹⁾ ja Z-väärtuse⁽²²⁾ puhul võib tavaliselt kasutada kvalifitseeritud tarnija esitatud partiisertifikaati.

⁽²⁰⁾ Käesolevas lisas tähendab „bioindikaator“ mikroorganismide populatsiooni, millega on inokuleeritud sobivat substraati (nt lahust, mahutit või sulgurit) ja mis on paigutatud sterilisaatorisse, töödeldavasse kambritäie või ruumi eesmärgiga teha kindlaks asjaomase füüsikalise või keemilise protsessi tõhusus steriliseerimis- või desinfitseerimistsükli. Kasutatava mikroorganismi valimisel ja valideerimisel lähtutakse selle vastupanuvõimest asjaomases protsessis. Bioindikaatori kvaliteedi määravad ära saanud partii D-väärtus, mikroobide üldarv ja puhtus.

⁽²¹⁾ Käesolevas lisas tähendab „D-väärtus“ teatava steriliseerimisparameetri (kestuse või neeldunud doosi) sellist väärtust, mille puhul eluvõimeliste organismide arv väheneb 10 protsendini nende algsest arvust.

⁽²²⁾ Käesolevas lisas tähendab „Z-väärtus“ temperatuurimuutust, millega kaasneb bioindikaatorite D-väärtuse kümnekordne muutumine.

- VII.4.1.11. Steriliseerimata tooted, seadmed ja koostisosad peavad olema steriliseeritud toodetest, seadmetest ja koostisosadest asjakohasel viisil selgelt eristatud. Sellistele seadmetele nagu toodete kandmiseks kasutatavad korvid või alused, samuti muudele seadmetele ja/või koostisosadele peab olema selgelt märgitud (või elektrooniliselt jälgitaval kujul lisatud) toote nimetus ja partii number ning teave selle kohta, kas ese on steriliseeritud või mitte. Vajaduse korral võib kasutada selliseid indikaatoreid nagu autoklaaviteip või kiiritusindikaator, et võimaldada aru saada, kas partii (või alampartii, materjal, koostisosa või seadmed) on läbinud steriliseerimisprotsessi või mitte. Tuleb meeles pidada, et need indikaatorid näitavad üksnes seda, et steriliseerimine on toimunud, kuid ei võimalda tõendada toote steriilsust ega nõutava steriilsustaseme saavutamist.
- VII.4.1.12. Steriliseerimisandmed peavad olema olema iga steriliseerimistsükli kohta. Igale tsüklile omistatakse kordumatu tunnus. Need andmed vaadatakse läbi ja neid võetakse arvesse osana partii sertifitseerimise või vabastamise menetlusest.

- VII.4.1.13. Vajaduse korral kasutatakse materjalide, seadmete ja koostisosade steriliseerimiseks asjaomase konkreetse materjali jaoks sobivaid valideeritud meetodeid. Pärast steriliseerimist tuleb tagada sobiv kaitse uuesti saastumise ärahoidmiseks.

Kui steriliseeritud eset ei kasutata kohe pärast steriliseerimist, säilitatakse seda nõuetekohaselt suletud pakendis ja kehtestatakse selle maksimaalne seisuaeg. Põhjendatud juhtudel ei pea mitme steriilse pakendikihiga kooostisosi hoidma puhasruumis, kui steriilse pakendi terviklikkus ja konfiguratsioon võimaldavad töötajatel eset A-klassi alale viimise käigus hõlpsalt desinfitseerida (nt kui kasutatakse mitut steriilset kattekihti ja need saab igal madalama klassi alalt kõrgema klassi alale teisaldamisel ükshaaval eemaldada). Kui kaitse tagatakse suletud pakendis hoidmisega, peab vastav pakendamine toimuma enne steriliseerimist.

- VII.4.1.14. Suletud pakendis olevate steriliseeritud materjalide, seadmete, koostisosade ja abivahendite viimiseks A-klassi alale kasutatakse asjakohaseid valideeritud meetodeid (nt õhulüüse või läbipääsukambreid) koos suletud pakendi välispinna desinfitseerimisega. Võib kaaluda ka kiirteisaldusportidel⁽²³⁾ põhineva tehnoloogia kasutamist. Tuleb tõendada, et kasutatavad meetodid võimaldavad tõhusalt vähendada A- ja B-klassi alade võimaliku saastumise riski, ning samuti tuleb tõendada, et desinfitseerimine vähendab tõhusalt pakendi pinnal esineda võivat saastet tasemeni, mis on eseme B- ja A-klassi aladele viimiseks vastuvõetav.
- VII.4.1.15. Kui materjalid, seadmed, koostisosad või abivahendid steriliseeritakse suletud pakendis või mahutis, peab see pakend olema kvalifitseeritud pakendina, mis võimaldab minimeerida osakeste, mikroobide, endotoksiinide/pürogeenide ja kemikaalidega saastumise riski ning on valitud steriliseerimismeetodi jaoks sobiv. Pakendi sulgemise protsess valideeritakse. Valideerimisel võetakse arvesse steriilse kaitsetõkkesüsteemi terviklikkust, maksimaalset steriliseerimiseelset seisuaega ja steriliseeritud eseme maksimaalset säilitusaega. Iga steriliseeritud eseme steriilse kaitsetõkkesüsteemi terviklikkust kontrollitakse enne kasutamist.
- VII.4.1.16. Materjalide, seadmete, koostisosade ja abivahendite jaoks, mis ei ole tootega otseselt ega kaudselt kokku puutuvad osad ja mis on aseptiliseks töötlemiseks vajalikud, kuid mida ei saa steriliseerida, nähakse ette tõhus valideeritud desinfitseerimis- ja teisaldamisprotsess. Selliseid esemeid kaitstakse pärast desinfitseerimist uuesti saastumise eest. Nende esemete ja muude võimaliku saasteallikana käsitatavate esemetega tegeletakse keskkonnaseire programmi raames.

VII.4.2. Kuumsteriliseerimine

- VII.4.2.1. Iga kuumsteriliseerimistsükkel dokumenteeritakse sobiva mõõtetäpsuse ja kordustäpsusega seadmete abil kas elektrooniliselt või paberkandjal. Kasutatava süsteemi juhtimis- ja seireseadmete puhul peavad olema tagatud kaitsemeetmed ja/või dubleeritus, et võimaldada tuvastada tsükkel, mis ei vasta valideeritud tsükliparameetreid käsitlevatele nõuetele, ja selline tsükkel katkestada või see ebaõnnestunuks lugeda (näiteks võib kasutada sõltumatute juhtimis- ja seiresüsteemidega ühendatud topeltandureid).

⁽²³⁾ Käesolevas lisas tähendab „kiirteisaldussüsteem/-port“ süsteemi, mida kasutatakse esemete teisaldamiseks RABSi või isolaatorisse ning mis võimaldab minimeerida kriitilises tsoonis tekkivat riski. Näitena võib tuua alfa- ja beetaporti kasutava kiirteisaldusmahuti.

- VII.4.2.2. Reguleerimiseks ja/või registreerimiseks kasutatavate temperatuuriandurite asukoht määratakse kindlaks valideerimise käigus lähtuvalt süsteemi ülesehitusest ja eesmärgist tavapäraseid tsüklingimusi õigesti registreerida ja kajastada. Valideerimisuuringutest peab nähtuma süsteemi reguleerimis- ja registreerimisandurite asukohtade sobivus ning valideerimise käigus kontrollitakse kõnealuste andurite toimimist ja asukohavalikut samasse asukohta paigutatud sõltumatu seireanduri abil.
- VII.4.2.3. Steriliseerimisaja mõõtmist alustatakse alles siis, kui kogu kambritäis on saavutanud nõutava temperatuuri. Steriliseerimistsükli puhul, mida juhitakse kambritäies oleva võrdlusanduri abil, pööratakse erilist tähelepanu sellele, et selle anduri temperatuur jääks enne tsükli algust kindlaksmääratud temperatuurivahemikku.
- VII.4.2.4. Pärast kuumsteriliseerimistsükli kõrgetemperatuurilise etapi lõppu rakendatakse ettevaatusabinõusid selle tagamiseks, et steriliseeritud kambritäis jahutamise ajal ei saastuks. Kõik toote või steriliseeritud materjaliga kokku puutuvad jahutusvedelikud ja -gaasid peavad olema steriliseeritud. Parameetripõhise vabastamise korral kohaldatakse IX lisas esitatud lisanõudeid.
- VII.4.3. *Steriliseerimine niiske kuumusega*
- VII.4.3.1. Niiske kuumusega steriliseerimiseks võib kasutada auru (otsene või kaudne kokkupuude) või muid süsteeme, näiteks ülekuumendatud veel põhinevaid süsteeme (kaskaadi- või sukeldustsüklid), mida saab kasutada mahutite puhul, mis võivad muude tsükliühenduste puhul kahjustada saada (nt *blow-fill-seal*-tehnoloogia abil toodetud mahutid, plastkotid).
- VII.4.3.2. Steriliseeritavad esemed, välja arvatud suletud mahutis olevad tooted, peavad olema kuivad ja nende pakendamisel kasutatakse kaitsetõkkesüsteemi, mis võimaldab õhu eemaldamist ja auru sissetungimist ning millega hoitakse ära uuesti saastumine pärast steriliseerimist. Kõik sterilisaatorisse pandud esemed peavad sealt eemaldamisel olema kuivad. Kambritäie kuivust kontrollitakse steriliseerimisprotsessi vastuvõetavaks tunnistamise osana visuaalselt.
- VII.4.3.3. Poorsete (kõvade) esemete jaoks ette nähtud tsükli puhul jälgitakse protsessi vältel aega, temperatuuri ja rõhku ning need registreeritakse. Iga steriliseeritud eset kontrollitakse autoklaavist eemaldamisel kahjustuste, pakendimaterjali terviklikkuse ja niiskuse suhtes. Kõik sobimatuks tunnistatud esemed eemaldatakse tootmisalalt ja viiakse läbi uurimine.
- VII.4.3.4. Autoklaavide puhul, millega saab läbi viia eelvaakumiga steriliseerimistsükleid, registreeritakse temperatuuri kambri äravoolu juures kogu steriliseerimisperioodi jooksul. Vajaduse korral võib kasutada ka kambritäies olevaid andureid, kuid juhtimissüsteem peab jääma seotuks kambritäie valideerimisega. Kohapeal auruga steriliseerimise süsteemide puhul registreeritakse temperatuuri sobivates kondensaadi äravoolu kohtades kogu steriliseerimisperioodi jooksul. Poorsete esemete puhul kasutatavate tsükli valideerimine hõlmab tasakaalustumisaja⁽²⁴⁾, kokkupuuteaja, rõhu ja temperatuuri vahelise seose ning kokkupuute vältel täheldatud miinimum- ja maksimumtemperatuuri vahelise vahemiku arvutamist. Vedelike jaoks ette nähtud tsükli valideerimine hõlmab temperatuuri, aega ja F_0 väärtust⁽²⁵⁾. Kriitilise tähtsusega töötlemisparameetrite suhtes kohaldatakse kindlaksmääratud piirmäärasid (koos asjakohaste lubatud hälvetega) ning neid kontrollitakse osana steriliseerimise valideerimisest ja tavapärase tsükli nõuetekohasuse kriteeriumidest.
- VII.4.3.5. Kui tsükkel hõlmab vaakumietappi ja pärast steriliseerimist taastatakse süsteemis rõhk tasemel, mis on sterilisaatorit ümbritseva keskkonna rõhust madalam, viiakse korrapäraselt (tavaliselt kord nädalas) läbi sterilisaatori lekketest.

⁽²⁴⁾ Käesolevas lisas tähendab „tasakaalustumisaeg“ aega, mis kulub steriliseerimistemperatuuri saavutamisest mõõtmiste võrdluspunkti kuni steriliseerimistemperatuuri saavutamiseni kambritäie kõikides punktides.

⁽²⁵⁾ Käesolevas lisas tähendab „ F_0 väärtus“ surmavust, mis on väljendatud ekvivalentajana minutites võrdlustemperatuuril, mis saavutatakse protsessi käigus steriliseeritavas kambritäies, ning mille puhul lähtutakse vastava teoreetilise Z -väärtusega mikroorganismidest.

- VII.4.3.6. Kui steriliseerimisprotsess hõlmab õhuärastust (nt autoklaavitavate poorsete kambritäite ja lüofiliseerimiskambrite puhul), tuleb piisava kindlusega tagada õhu eemaldamine enne steriliseerimist ja steriliseerimise ajal. Autoklaavide puhul hõlmab see õhu eemaldamise katsetsükli (viiakse tavaliselt läbi iga päev) või õhuanduri-süsteemi kasutamist. Steriliseeritavad kambritäied peavad võimaldama tõhusat õhu eemaldamist ja vaba äravoolu, et hoida ära kondensaadi kogunemist.
- VII.4.3.7. Lõppetapis steriliseeritavate pehmete mahutite, näiteks *blow-fill-seal*- või *form-fill-seal*-tehnoloogia abil toodetud mahutite kujumuutuste ja kahjustamise ärahoidmiseks tuleb kavandada sobiv tsükkel ja seda sobivalt juhtida (näiteks valitakse õige rõhk, kuumutamise- ja jahutamiskiirus ning kambritäitmisskeem).
- VII.4.3.8. Kui steriliseerimiseks kasutatakse kohapeal auruga töötlemise süsteemi (nt kohtkindla torustiku, anumate ja lüofiliseerimiskambrite puhul), peab asjaomane süsteem olema nõuetekohaselt projekteeritud ja valideeritud, võimaldamaks tagada süsteemi kõikide osade nõuetekohase töötlemise. Süsteemis jälgitakse tavapärase kasutamise ajal sobivates kohtades temperatuuri, rõhku ja aega, et tagada kõikide alade tõhus korrataval viisil steriliseerimine. Tuleb tõendada, et need kohad on nii algse kui ka hilisema korrapärase valideerimise ajal tuvastatud kõige aeglasemalt kuumenevate kohtade suhtes representatiivsed ja nendega korrelatsioonis. Süsteem peab pärast kohapeal auruga steriliseerimist jääma enne kasutamist terviklikuks ja kui see on asjaomaste toimingute jaoks vajalik, säilitatakse selles positiivne rõhk või tagatakse alternatiivse võimalusena steriliseeriva õhufiltri olemasolu.
- VII.4.3.9. Vedelike jaoks ette nähtud tsükliks, kus soojuskandjana kasutatakse ülekuumendatud vett, peab kuumutatud vesi järjepidevalt jõudma kõikidesse nõutavatesse kokkupuutepunktesse. Algse kvalifitseerimise uuringud peavad hõlmama temperatuuri kaardistamist kogu kambritäie ulatuses. Seadmeid kontrollitakse korrapäraselt eesmärgiga tagada, et düüsid, mille kaudu vesi sisse juhitakse, ei ole ummistunud ning äravooluavad püsivad prahivabad.
- VII.4.3.10. Ülekuumendatud veega autoklaavis toimuva vedelike steriliseerimise valideerimine peab hõlmama temperatuuri kaardistamist kogu kambritäie ulatuses ning kuumuse levimise uuringuid ja korratavussuuringuid. Kambritäie kõik osad peavad kuumenema ühtlaselt, saavutama soovitud temperatuuri ja hoidma seda ettenähtud aja jooksul. Tavapäraselt kasutatavad temperatuuri seireandurid paigutatakse kvalifitseerimise käigus kindlaks tehtud ebasoodsaimatesse asukohtadesse.
- VII.4.4. Steriliseerimine kuiva kuumusega
- VII.4.4.1. Kuiva kuumusega steriliseerimisel kasutatakse toote või eseme steriliseerimiseks kõrgetemperatuurilist õhku või gaasi. Seda kasutatakse eelkõige raskesti kõrvaldatavatest kuumusele vastupidavatest saasteainetest, näiteks endotoksiinidest/pürogeenidest lahti saamiseks. Toote, koostisosa või seadme töötlemiseks kasutatav aja ja temperatuuri kombinatsioon peab selle tavapärasel kindlaksmääratud piirides rakendamisel korratavalt tagama piisava surmavuse ja/või endotoksiinide/pürogeenide inaktiveerimise/kõrvaldamise määra. Protsess võib toimuda kuumutuskapis või pidevprotsessina tunnelis näiteks klaasanumate steriliseerimiseks ja depürogeenimiseks.
- VII.4.4.2. Kuiva kuumusega steriliseerimise/depürogeenimise tunnel seadistatakse nii, et õhuvool kaitseks A-klassi steriliseerimistsooni terviklikkust ja toimivust; selleks tagatakse sobivate rõhuvahede säilimine ja õhuvool läbi tunneli. Õhurõhuerinevuste profiile hinnatakse. Samuti hinnatakse kõikide õhuvoolu muutuste mõju, et tagada ettenähtud kuumutusprofiili järgimine. Kogu tunnelisse sisenev õhk peab olema läbinud vähemalt HEPA-filtri ning õhufiltri terviklikkuse tõendamiseks tehakse korrapäraseid teste (vähemalt kaks korda aastas). Peale selle steriliseeritakse ja desinfitseeritakse nõuetekohaselt kõik steriliseeritud koostisosadega kokku puutuvad tunneliosad.

Kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid, millele tuleb valideerimise ja/või tavapärase töötlemise käigus tähelepanu pöörata, on muu hulgas järgmised:

- lindi kiirus või steriliseerimistsoonis viibimise aeg;
- temperatuur – miinimum- ja maksimumtemperatuur;

- kuumuse levik materjalis või esemes;
 - soojuse jaotumine ja selle ühtlus;
 - soojusjaotuse ja kuumuse leviku uuringute tulemustega korreleeruvate õhurõhuerinevuste profiilide alusel kindlaks määratud õhuvoolud.
- VII.4.4.3. Kui kuumutamist kasutatakse osana mis tahes koostisosa või tootega kokku puutuva seadme/materjali depürogeenimise protsessist, viiakse läbi valideerimisuuringud selle tõendamiseks, et protsessis kasutatakse sobivat F_h väärtust ⁽²⁶⁾ ja selle tulemusena väheneb endotoksiinisisaldus vähemalt kolm $\log_{10}$ -ühikut. Kui see nõue on täidetud, ei ole vaja järgida ühtki lisanõuet steriliseerimise tõendamiseks.
- VII.4.4.4. Valideerimise ajal kasutatakse endotoksiiniga rikastatud mahuteid ja viiakse läbi täiemahuline võrdlus. Mahutid peavad olema tavapäraselt töödeldavate materjalide suhtes representatiivsed (pakendimaterjalide koostise, poorsuse, mõõtmete ja nimimahu poolest). Samuti tuleb tõendada endotoksiinide kvantitatiivse määramise ja analüüsiks kogumise tõhusust.
- VII.4.4.5. Kuivkuumutuskappe kasutatakse tavaliselt esmapakendi koostisosade, lähtematerjalide ja toimeainete steriliseerimiseks või depürogeenimiseks, kuid neid võib kasutada ka muudes protsessides. Neid tuleb hoida madalama klassi puhaste alade suhtes positiivse rõhu all kogu steriliseerimisprotsessi ja steriliseerimisjärgse seisuaja vältel, välja arvatud juhul, kui tagatakse pakendi terviklikkuse säilimine. Kogu kappi sisenev õhk peab olema läbinud HEPA-filtri. Kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid, millele tuleb kvalifitseerimise ja/või tavapärase töötlemise käigus tähelepanu pöörata, on muu hulgas järgmised:
- temperatuur;
 - kokkupuuteaeg;
 - kambri rõhk (ülerõhu hoidmiseks);
 - õhu voolukiirus;
 - õhu kvaliteet kapis;
 - kuumuse levik materjalis või esemes (aeglaselt kuumenevad kohad);
 - soojuse jaotumine ja selle ühtlus;
 - kambritäitmisskeem ja steriliseeritavate/depürogeenitavate esemete paigutus, sealhulgas kambritäie miinimum- ja maksimumsuurus.
- VII.4.5. *Steriliseerimine kiirgusega*
- VII.4.5.1. Kiirgusega steriliseerimist kasutatakse peamiselt kuumustundlike materjalide ja toodete steriliseerimiseks. Ultraviolettkiirgus ei ole vastuvõetav steriliseerimisvahend. Ioniseeriva kiirgusega steriliseerimist käsitlevad erinõuded on esitatud VII lisas.
- VII.4.5.2. Valideerimise korraga tagatakse, et võetakse arvesse toodete ja pakendite tiheduse varieerumise mõju.
- VII.4.6. *Steriliseerimine etüleenoksiidiga*
- VII.4.6.1. Seda meetodit kasutatakse üksnes juhul, kui ühegi muu meetodi kasutamine ei ole võimalik. Protsessi valideerimise käigus tõendatakse, et puudub kahjulik mõju tootele ning gaasi eemaldamise tingimused ja kestus on sobivad, et vähendada gaasilise etüleenoksiidi jääkide ja reaktsioonisaaduste sisaldust asjaomase toote või materjali jaoks kindlaks määratud vastuvõetava tasemeni.

⁽²⁶⁾ Käesolevas lisas tähendab „ F_h väärtus“ surmavust, mis on väljendatud ekvivalentajana minutites võrdlustemperatuuril, mis saavutatakse protsessi käigus steriliseeritavas kambritäies, ning mille puhul lähtutakse vastava teoreetilise Z-väärtusega mikroorganismidest.

- VII.4.6.2. On oluline saavutada mikroobirakkude otsene kokkupuude gaasiga. Seepärast rakendatakse ettevaatusabinõusid, mis võimaldavad hoida ära selliste organismide esinemist, mis tõenäoliselt kapselduvad selliste materjalide nagu kristallide või kuivatatud valgu sisemusse. Protsessi võivad oluliselt mõjutada ka pakendimaterjalide liik, poorsus ja kogus.
- VII.4.6.3. Enne gaasiga kokkupuudet tasakaalustatakse materjalid protsessi jaoks vajalikes niiskus- ja temperatuuritingimustes. Kui steriliseeritava kambritäie ettevalmistamiseks kasutatakse auru, peab see olema sobiva kvaliteediga. Selleks toimumiseks vajaliku aja kindlaksmääramisel võetakse arvesse steriliseerimisele eelneva ajavahemiku minimeerimise vajadust.
- VII.4.6.4. Iga steriliseerimistsükli jälgitakse sobivate bioindikaatorite abil ning seejuures kasutatakse sobivat arvu katseüksusi, mis paigutatakse kogu kambritäie ulatuses kindlaksmääratud kohtadesse, mis on valideerimise ajal leitud olevat ebasoodsaimad.
- VII.4.6.5. Kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid, millele tuleb steriliseerimisprotsessi valideerimise ja/või tavapärase seire osana tähelepanu pöörata, on muu hulgas järgmised:
- gaasilise etüleenoksiidi kontsentratsioon;
 - rõhk;
 - kasutatava gaasilise etüleenoksiidi kogus;
 - suhteline niiskus;
 - temperatuur;
 - kokkupuuteaeg.
- VII.4.6.6. Pärast steriliseerimist toimub kambritäie õhutamine, et tagada gaasilise etüleenoksiidi ja/või selle reaktsiooni-saaduste desorbeerumine pakendatud tootest eelnevalt kindlaks määratud tasemeni. Õhutamine võib toimuda steriliseerimiskambris ja/või eraldi õhutuskambris või -ruumis. Õhutusetapp valideeritakse osana etüleenoksiidiga steriliseerimise protsessi üldisest valideerimisest.
- VII.4.7. *Filtreerimise teel steriliseerimine toodete puhul, mida ei saa steriliseerida lõpp-pakendis*
- VII.4.7.1 Lahused ja vedelikud, mida ei saa steriliseerida lõpp-pakendis, steriliseeritakse filtreerimisega läbi steriliseerimiseks ette nähtud steriilse filtri, mille pooride nimisuurus on kuni 0,22 µm ja mis võimaldab vastavalt nõuetekohase valideerimise tulemustele saada steriilse filtraadi, ning viiakse seejärel aseptiliselt eelnevalt steriliseeritud mahutisse. Kasutatava filtri valimisel tagatakse, et filter on asjaomase toote jaoks sobiv ja vastab müügiloo tingimustele.
- VII.4.7.2. Tootmisprotsessi käigus võib biokoormuse vähendamiseks kasutada mitmes kohas sobivaid eelfiltreid ja/või steriliseerimiseks ette nähtud filtreid, et tagada vedeliku kontrollitult väike biokoormus enne steriliseerivat lõppfiltreerimist. Kuna steriliseeriva filtreerimisega võivad muude steriliseerimisprotsessidega võrreldes kaasnedä lisariskid, kaalutakse saastumise ärahoidmise üldise strateegia osana võimalust kasutada täitmiskohale võimalikult lähedal täiendavat filtreerimist läbi steriliseerimiseks ette nähtud steriilse filtri.
- VII.4.7.3. Filtreerimissüsteemi koostisosade, sealhulgas eelfiltrite valimisel, omavahelisel ühendamisel ja süsteemis paiknemise kindlaksmääramisel lähtutakse toote kriitilise tähtsusega kvaliteedinäitajatest ning neid valikuid tuleb põhjendada ja need dokumenteerida. Filtreerimissüsteem peab võimaldama minimeerida kiudude ja osakeste teket ning ei tohi põhjustada lisandite esinemist lubamatul määral ega sellele kaasa aidata, samuti ei tohi see oma omaduste tõttu ühelgi muul viisil muuta toote kvaliteeti ega tõhusust. Ühtlasi peavad filtrid oma omaduste poolest olema asjaomase vedeliku jaoks sobivad ja filtreeritav toode ei tohi neid kahjustada. Hinnatakse toote koostisosade adsorbeerumise ja filtri koostisosade ekstraheerumise/leostumise määra.
- VII.4.7.4. Filtreerimissüsteem peab olema kavandatud nii, et see võimaldab:
- kasutamist valideeritud protsessiparameetrite piires;
 - säilitada filtraadi steriilsust;

- minimeerida steriliseerimiseks ette nähtud lõppfiltri järgsete, enne lõplikult tootega täitmist vajalike aseptiliste ühenduste arvu;
 - viia läbi puhastamist vastavalt vajadusele;
 - viia vastavalt vajadusele läbi steriliseerimist, sealhulgas kohapeal steriliseerimist;
 - testida vastavalt vajadusele steriliseerimiseks ette nähtud 0,22 µm lõppfiltri terviklikkust nii enne kui ka pärast filtreerimist, soovitatavalt suletud süsteemis. Soovitatavalt kasutatakse terviklikkuse kohapeal testimise meetodeid, et hoida ära võimalikku kahjulikku mõju toote kvaliteedile.
- VII.4.7.5. Vedelike steriliseeriv filtreerimine valideeritakse vastavalt asjakohastele farmakopöa nõuetele. Valideerimisel võib kasutada rühmitamist toote toimeainesisalduse alusel või eri variantide kaupa, kuid valideerimine viiakse läbi halvimates võimalikes tingimustes. Rühmitamine peab olema põhjendatud ja see dokumenteeritakse.
- VII.4.7.6. Filtri valideerimise ajal kasutatakse steriliseerimiseks ette nähtud filtri bakteritõkestusvõime testimiseks ⁽²⁷⁾ võimaluse korral filtreeritavat toodet. Kui filtreeritav toode ei ole bakteritõkestusvõime testimiseks sobiv, esitatakse põhjendus sobiva asendustoote kasutamise kohta testis. Samuti põhjendatakse bakteritõkestusvõime testis kasutatava tõkestatava organismi valikut.
- VII.4.7.7. Filtreerimisparameetrid, millele tuleb tähelepanu pöörata ja mis tuleb valideerimise käigus kindlaks määrata, on muu hulgas järgmised:
- a) filtri terviklikkuse testimisel kasutatav märgav vedelik:
 - see valitakse lähtuvalt filtri tootja soovituselt või filtreeritavast vedelikust. Kehtestatakse asjakohane terviklikkuse katses kasutatava väärtuse spetsifikatsioon;
 - kui süsteemi loputatakse või selle terviklikkust testitakse kohapeal mõne tootest erineva vedelikuga, võetakse asjakohased meetmed toote kvaliteedile avalduda võiva kahjuliku mõju ärahoidmiseks;
 - b) filtreerimistingimused, sealhulgas:
 - vedeliku filtreerimiseelne seisuaeg ja selle mõju biokoormusele;
 - filtri ettevalmistamine, vajaduse korral vedelikuga;
 - maksimaalne filtreerimisaeg / ajavahemik, mille jooksul filter vedelikuga kokku puutub;
 - maksimaalne töö rõhk;
 - voolukiirus;
 - maksimaalne filtreeritav kogus;
 - temperatuur;
 - teadaoleva koguse pakendamata lahuse filtreerimiseks kuluv aeg ja filtris kasutatav rõhuerinevus.

⁽²⁷⁾ Käesolevas lisas tähendab „bakteritõkestusvõime testimine“ testi, mille eesmärk on tõendada, et filtriga on võimalik bakterid gaasist või vedelikust eemaldada. Test viiakse tavaliselt läbi standardorganismiga, näiteks *Brevundimonas diminuta*’ga miinimumkontsentratsioonil 10⁷ PMÜ/cm².

- VII.4.7.8. Valideeritud filtreerimisparameetrite järgimise tagamiseks rakendatakse regulaarset protsessikontrolli. Kriitilise tähtsusega protsessiparameetritega seotud tulemused – muu hulgas ka lühim teadaoleva koguse pakendamata lahuse filtreerimiseks kulunud aeg ja filtris tekitatud rõhuerinevus – lisatakse partii andmetesse. Kõik tootmise ajal täheldatavad kriitilise tähtsusega parameetrite väärtuste olulised kõrvalekalded dokumenteeritakse ja neid uuritakse.
- VII.4.7.9. Steriliseeritud filtrikoostu testitakse enne kasutamist terviklikkuse suhtes (steriliseerimisjärgne kasutuseelne terviklikkuse test), et kontrollida filtrit kasutamisele eelneva ettevalmistamise käigus tekkida võivate kahjustuste ja terviklikkuse kao suhtes. Tuleb mõõnda, et steriliseerimisjärgse kasutuseelne terviklikkuse testi tegemine ei pruugi pärast steriliseerimist protsessipiirangute tõttu alati võimalik olla (nt väga väikeste lahusekoguste filtreerimisel). Sellisel juhul võib kasutada alternatiivset lähenemisviisi, tingimusel, et on tehtud põhjalik riskihindamine ja nõuetele vastavuse saavutamiseks rakendatakse asjakohaseid kontrole, millega vähendatakse filtreerimissüsteemi mitteterviklikkuse riski.

Sellisel riskihindamisel tuleb muu hulgas arvesse võtta järgmist:

- põhjalikud teadmised filtri steriliseerimise protsessi kohta ja selle kontrollimine eesmärgiga tagada filtri kahjustamise võimaluse minimeerimine;
- põhjalikud teadmised tarneahela kohta ja selle kontrollimine, sealhulgas lepinguliste steriliseerimisrajatiste, kindlaksmääratud veotingimuste ja steriliseeritud filtri pakendamise puhul (hoidmaks ära filtri kahjustamist veo ja ladustamise ajal);
- põhjalikud protsessialased teadmised, näiteks konkreetse tooteliigi kohta, sealhulgas osakeste sisalduse ja selle kohta, kas esineb filtri terviklikkusega seotud väärtuste mõjutamise risk (näiteks võimalus, et terviklikkuse testimisel vaadeldavad väärtused muutuvad ja seepärast jääb filtri mitteterviklikkus filtri kasutamiskäigse terviklikkuse testi käigus tuvastamata), ning eelfilteerimis- või töötlemisetappide rakendamine enne steriliseerimiseks ette nähtud lõppfiltrit eesmärgiga eemaldada enne steriliseerivat filtreerimist osakesed.

Peale selle tehakse vedeliku steriliseerimiseks ette nähtud steriliseeriva filtriga pärast kasutamist enne filtri korpusest eemaldamist mittepurustav terviklikkuse test. Selle terviklikkuse testi meetodika valideeritakse ja testi tulemused peavad olema korrelatsioonis filtri mikroobitõkestusvõimega, mis on tehtud kindlaks valideerimise käigus. Muu hulgas kasutatakse näiteks selliseid teste nagu mullipunktitest, difusioonvoolutest, vee sissetungimise test ja rõhupüsimistest.

- VII.4.7.10. Toote steriilsusega otseselt seotud, kriitilise tähtsusega steriilsete gaasi ja õhu ventilatsioonifiltrite terviklikkust kontrollitakse kasutamiskäigse testimise ja seeläbi jäetakse filter filtrikoostu või korpusesse.
- VII.4.7.11. Muude kui kriitilise tähtsusega õhu ja gaasi ventilatsioonifiltrite terviklikkuses veendutakse ja tulemused registreeritakse asjakohaste ajavahemike järel. Gaasifiltrite puhul, mis jäävad kohale pikemaks ajaks, viiakse terviklikkuse test läbi paigaldamisel ja enne asendamist. Riski alusel määratakse kindlaks maksimaalne kasutusaeg ja jälgitakse seda (näiteks lähtutakse vastavalt vajadusele suurimast lubatud kasutuskordade ja kuumtöötlemis-/steriliseerimistsükli arvust).
- VII.4.7.12. Gaasi filtreerimisel hoitakse ära filtri või filtrisüsteemi soovimatu niiskumine või märgumine.
- VII.4.7.13. Kui steriliseeriva filtreerimise protsessi valideerimisel on asjaomase vedeliku steriilsuse saavutamiseks kasutatud mitmest filtrist koosnevat süsteemi, loetakse selline filtreerimissüsteem üheks steriliseerimis-seadmeks ja kasutamiskäigse terviklikkuse testi peavad rahuldavalt läbima kõik selle süsteemi filtrid.
- VII.4.7.14. Varuelemendiga filtreerimissüsteemis (kus tagavaraks on olemas veel teine steriliseerimiseks ette nähtud filter, kuid protsess on valideeritud selliselt, et steriliseerimiseks on vajalik ainult üks filter) viiakse kasutamiskäigse terviklikkuse test läbi steriliseerimiseks ette nähtud põhifiltriga ning kui see filter on tõendatult terviklik, ei ole varufiltriga kasutamiskäigse terviklikkuse testi tegemine vajalik. Kui aga põhifiltri kasutamiskäigse terviklikkuse testi tulemus on negatiivne, viiakse läbi varufiltri kasutamiskäigse terviklikkuse test koos uurimise ja riskihindamisega, et teha kindlaks põhifiltriga tehtud testi ebaõnnestumise põhjus.

- VII.4.7.15. Biokoormuse proovid võetakse pakendamata tootest vahetult enne steriliseerivat lõppfiltreerimist. Kui filtreerimissüsteemis kasutatakse varuelementi, võetakse proovid enne esimest filtrit. Proovide võtmise kord peab olema kavandatud nii, et see ei põhjusta saastumist.
- VII.4.7.16. Vedelike steriliseerimiseks ette nähtud filtrid visatakse pärast ühe partii töötlemist ära ja sama filtrit ei tohi kasutada järjest üle ühe tööpäeva, välja arvatud juhul, kui sellisel viisil kasutamine on valideeritud.
- VII.4.7.17. Kui toote järjestikutootmine on saastumise ärahoidmise strateegias nõuetekohaselt põhjendatud ja valideeritud, teeb tootja järgmist:
- hindab riske, mis on seotud filtri kasutamise kestusega asjaomase vedeliku steriliseeriva filtreerimise protsessis, ning dokumenteerib need riskid;
 - viib läbi tulemuslikud valideerimis- ja kvalifitseerimisuuringud selle tõendamiseks, et filtri kasutamine teatava ajavahemiku vältel ei too asjaomase steriliseeriva filtreerimise protsessi ja asjaomase vedeliku puhul kaasa steriliseerimiseks ette nähtud lõppfiltri toimivuse ega filtraadi kvaliteedi halvenemist, ning dokumenteerib need uuringud;
 - dokumenteerib filtri pikima valideeritud kasutusaja ja rakendab kontrolle selle tagamiseks, et filtreid ei kasutata pikimast valideeritud kasutusajast kauem. Nende kontrollide andmeid säilitatakse;
 - rakendab kontrolle selle tagamiseks, et vedeliku või puhastusvahendi jääkidega saastunud või muul viisil defektseks tunnistatud filtrid kõrvaldatakse kasutuselt.

VII.5. **Form-fill-seal-tehnoloogia** ⁽²⁸⁾

- VII.5.1. Lõppetapis steriliseeritavate toodete jaoks kasutatavad *form-fill-seal*-masinad peavad vastama käesoleva lisa punktis VII.1.3 esitatud keskkonnanõuetele, asepsilises tootmises kasutatavad *form-fill-seal*-masinad aga käesoleva lisa tabelis 4 esitatud keskkonnanõuetele.
- VII.5.2. *Form-fill-seal*-protsessis kasutatavate pakendikilede saastumise minimeerimiseks rakendatakse koostisosade, tarnimise ja käitlemise puhul asjakohaseid kontrolle. Pakendikilede kriitilisest tähtsusest tulenevalt rakendatakse korda, millega tagatakse, et tarnitavad kiled vastavad kindlaksmääratud spetsifikatsioonidele ja on nõuetekohase kvaliteediga, sealhulgas asjakohasel juhul materjali paksuse ja tugevuse, mikroobide ja osakestega saastumise, trükitud teabe terviklikkuse ja pakendi kujunduse poolest. Pakendikiledest ja nendega seotud koostisosadest proovide võtmise sagedust ning nende biokoormust ja asjakohasel juhul endotoksiini-/pürogeenisaldust käsitletakse saastumise ärahoidmise strateegia raames.
- VII.5.3. Seadmete toimimist, sealhulgas seadistamis-, täitmis-, sulgemis- ja lõikamisprotsesse hinnatakse, et võimaldada teha nõuetekohaselt kindlaks kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid, need valideerida ning neid kontrollida ja jälgida.
- VII.5.4. Kõik tootega kokku puutuvad gaasid (nt gaasid, mida kasutatakse mahuti täispuhumiseks või toote katmiseks) filtreeritakse nõuetekohaselt kasutuskohale võimalikult lähedal. Kasutatavate gaaside kvaliteeti ja gaasifiltreerimissüsteemide tõhusust kontrollitakse korrapäraselt vastavalt käesoleva lisa punktile V.4.
- VII.5.5. *Form-fill-seal*-protsesside kvalifitseerimise käigus kindlaks määratavad kontrollimeetmed, mis moodustavad osa saastumise ärahoidmise strateegiast, hõlmavad muu hulgas järgmist:
- kriitilise tsooni piiride kindlaksmääramine;
 - keskkonnakontroll ja -seire, mis hõlmab nii masinat kui ka seda ümbritsevat taustkeskkonda;

⁽²⁸⁾ Käesolevas lisas tähendab „*form-fill-seal-tehnoloogia*“ automatiseeritud täitmisprotsessi, mida tavaliselt kasutatakse lõppetapis steriliseeritavate toodete puhul pidevprotsessina, mille käigus vormitakse rullis olevast katkematust tasapinnalisest pakendikilest esmapakend, täidetakse see kohe tootega ja suletakse seejärel. *Form-fill-seal-tehnoloogia* puhul võib protsessides kasutada ühekilesüsteemi (kus üks rullis olev tasapinnaline kile mähitakse õõnsuse moodustamiseks ümber iseenda) või kahekilesüsteemi (kus õõnsuse moodustamiseks tuuakse kokku kaks tasapinnalist kilet eri rullidest) ning sageli kasutatakse neid koos vaakumvormimise või survegaasidega. Moodustunud õõnsus täidetakse ja suletakse ning pakend lõigatakse lahti. Kiled koosnevad tavaliselt polümeersest materjalist, polümeerse kattega fooliumist või muust sobivast materjalist.

- riietumisnõuded töötajatele;
 - tootega täitmise liinide ja filtreerimissüsteemide terviklikkuse testimine (vastavalt vajadusele);
 - partii järjestikutootmise tsükli või täitmistsükli kestus;
 - pakendikilede kontroll, sealhulgas kile saastest puhastamise või steriliseerimise nõuded;
 - seadmete vajaduspõhine kohapeal puhastamine ja steriliseerimine;
 - masina käitamine ja seaded ning häiretega tegelemine (vastavalt vajadusele).
- VII.5.6. *Form-fill-seal*-protsesside kriitilise tähtsusega parameetrid määratakse kindlaks seadmete kvalifitseerimise ajal ja need hõlmavad muu hulgas järgmist:
- valideeritud parameetritele vastavad pakendite ühetaoliste mõõtmete ja lõikamisega seotud seaded;
 - vajaduspõhine valideeritud vormimistemperatuuride (sealhulgas eelsoojendus- ja jahutustemperatuuride), vormimisaegade ja -rõhkude seadistamine, järgimine ja seire;
 - vajaduspõhine valideeritud sulgemistemperatuuride, sulgemiskohas mõõdetavate temperatuuride ühetaolisuse, sulgemisaegade ja -rõhkude seadistamine, järgimine ja seire;
 - keskkonna ja toote temperatuur;
 - partiipõhine pakendi sulgemiskoha tugevuse ja ühetaolisuse testimine;
 - õigete täitekoguste ja -kiiruste ning täitmise ühetaolisuse seaded;
 - võimaliku trüki (partii koodi), reljeftrüki või pimetrüki lisamise seaded, mille puhul tagatakse mahuti terviklikkuse säilimine;
 - täidetud mahutite terviklikkuse testimise meetodid ja parameetrid.
- VII.5.7. Tootmise ajal rakendatakse asjakohast korda *form-fill-seal*-protsesside kriitilise tähtsusega parameetrite ja seadmete töö kontrollimiseks, jälgimiseks ja registreerimiseks.
- VII.5.8. Töökorras kirjeldatakse, kuidas toimub vormimis- ja sulgemisprobleemide tuvastamine ja lahendamine. Tagasilükatud mahutid ja sulgemisega seotud probleemid registreeritakse ja neid uuritakse.
- VII.5.9. Kehtestatakse asjakohane riskipõhine hooldamiskord, mis muu hulgas hõlmab mahuti sulgemise tõhususe seisukohast kriitilise tähtsusega seadmete hooldamise ja kontrollimise kavasid. Kõik tuvastatud probleemid, mis võivad mõjutada toote kvaliteeti, dokumenteeritakse ja neid uuritakse.
- VII.6. **Blow-fill-seal-tehnoloogia** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Lõppetapis steriliseeritavate toodete valmistamiseks kasutatavad *blow-fill-seal*-seadmed paigaldatakse vähemalt D-klassi keskkonda. Täitmiskohas tagatakse tingimused, mis vastavad käesoleva lisa punktis VII.1.3 esitatud keskkonnanõuetele.

⁽²⁹⁾ Käesolevas lisas tähendab „*blow-fill-seal-tehnoloogia*“ tehnoloogiat, mille puhul mahutid vormitakse termoplastsetest graanulitest, täidetakse tootega ja suletakse seejärel pideva automaatse lõimitud toimingu tulemusena. Kaks kõige levinumat *blow-fill-seal*-masina liiki on süstikliikumisega (varruka lõikamisega) ja pöördliikumisega (suletud varrukaga) masinad.

- VII.6.2. Aseptiliseks töötlemiseks kasutatavate *blow-fill-seal*-seadmete puhul kohaldatakse järgmisi nõudeid.
- (a) Aseptiliseks täitmiseks kasutatavate süstikliikumisega seadmete puhul puutub varrukas⁽³⁰⁾ kokku keskkonnaga ja seepärast peavad alad, kus toimub varruka ekstrusioon, puhumisvormimine ja sulgemine, vastama kriitilistes tsoonides A-klassi tingimustele. Peale selle peab täitmiskeskond olema kavandatud ja seda tuleb säilitada nii, et see vastab eluvõimeliste organismide sisalduse ja osakeste üldsisalduse piirnormidest lähtuvalt nii seadme jõudeolekus kui ka käitamise ajal A-klassi tingimustele.
 - (b) Aseptiliseks täitmiseks kasutatavate pöördliikumisega seadmete puhul on moodustunud varrukas üldjuhul keskkonnast eraldatud ning seepärast peab varrukasisene täitmiskeskond olema kavandatud ja seda tuleb säilitada nii, et see vastab eluvõimeliste organismide sisalduse ja osakeste üldsisalduse piirnormidest lähtuvalt nii seadme jõudeolekus kui ka käitamise ajal A-klassi tingimustele.
 - (c) Seadmed paigaldatakse vähemalt C-klassi keskkonda, tingimusel, et kasutatakse A-/B-klassi riietust. C-klassi alal A-/B-klassi riietust kandvate töötajate puhul tehtav mikrobioloogiline seire (sealhulgas kohaldatavate piirnormide ja seiresageduse kehtestamine) toimub kooskõlas riskijuhtimise põhimõtetega.
- VII.6.3. Tulenevalt asjaolust, et käitamise ajal tekib polümeeri ekstrusioonil ja lõikamisel osakesi ning *blow-fill-seal*-seadmete kriitilised täitmistsoonid on piiratud suurusega, ei ole osakeste üldsisalduse käitamisaegne seire nende seadmete puhul nõutav. Siiski peavad olema olemas andmed selle tõendamiseks, et seadmete konstruktsioonist tulenevalt on tagatud, et täitmiskeskonna kriitilised tsoonid vastavad käitamise ajal A-klassi tingimustele.
- VII.6.4. Eluvõimeliste organismide seire *blow-fill-seal*-protsesside keskkonnas peab olema riskipõhine ja kooskõlas käesoleva lisa VIII jaoga. Käitamisaegset eluvõimeliste organismide seiret tehakse kogu kriitilise tähtsusega töötlemise vältel, sealhulgas seadmete montaaži ajal, välja arvatud pöördliikumisega seadmete puhul, kus kriitilise täitmistsooni seire ei ole võimalik.
- VII.6.5. Keskkonnakontrolli ja -seire programmis võetakse arvesse *blow-fill-seal*-protsessi ajal liikuvaid osi ja tekkivaid keerukaid õhuvooluteid ning protsessiaegse suure soojuseralduse mõju (nt õhuvoolu visualiseerimise uuringute ja/või muude samaväärsete uuringute abil). Keskkonnaseire programmides võetakse arvesse ka selliseid tegureid nagu õhufiltri konfiguratsioon, õhufiltri terviklikkus, jahutussüsteemide terviklikkus ning seadmete konstruktsioon ja kvalifitseeritus.
- VII.6.6. Ekstrudeerimise, vormimise või vormitud mahuti sulgemise ajal mahuti kriitilise tähtsusega pindadega kokku puutuv õhk või muu gaas filtreeritakse nõuetekohaselt. Kasutatava gaasi kvaliteeti ja gaasifiltreerimis-süsteemide tõhusust kontrollitakse korrapäraselt vastavalt käesoleva lisa punktile V.4.
- VII.6.7. Selleks, et hoida ära polümeerigraanulite saastumist osakeste ja mikroobidega, tagatakse polümeerigraanulite ladustamise, neist proovide võtmise ja nende jaotamise süsteemide asjakohane kavandamine, kontroll ja hooldus.
- VII.6.8. Ekstrudeerimissüsteemi võime tagada vormitud mahuti nõuetekohane steriilsus peab olema valideeritud. Määratakse kindlaks toorpolümeerist proovide võtmise sagedus ning selle lubatud biokoormus ja asjakohasel juhul endotoksiini-/pürogeenisaldus ning kontrollitakse neid näitajaid.
- VII.6.9. Sekkumised, mis nõuavad täitmise ja/või ekstrudeerimise, vormimise ja sulgemise katkestamist ning vajaduse korral täitmismasina uuesti steriliseerimist, peavad olema täitmise korras selgelt määratletud ja kirjeldatud ning neid tuleb asjakohasel juhul kasutada aseptilise protsessi jälgendamisel.

⁽³⁰⁾ Käesolevas lisas tähendab „varrukas“ *blow-fill-seal*-masina abil ekstrudeeritud polümeerist toru, millest vormitakse mahutid.

VII.6.10. *Blow-fill-seal*-seadmete kvalifitseerimise käigus kindlaks määratud kontrollid peavad olema kooskõlas tegevuskohas kohaldatava saastumise ärahoidmise strateegiaga. Kaalutavad aspektid hõlmavad muu hulgas järgmist:

- kriitilise tsooni piiride kindlaksmääramine;
- keskkonnakontroll ja -seire, mis hõlmab nii masinat kui ka seda ümbritsevat taustkeskkonda;
- riietumisnõuded töötajatele;
- tootega täitmise liinide ja filtreerimissüsteemide terviklikkuse testimine (vastavalt vajadusele);
- partii järjestikutootmise tsükli või täitmistsükli kestus;
- polümeerigraanulite, sealhulgas jaotussüsteemide ja kriitiliste ekstrusioonitemperatuuride kontrollimine;
- seadmete vajaduspõhine kohapeal puhastamine ja steriliseerimine;
- masina käitamine ja seaded ning häiretega tegelemine (vastavalt vajadusele).

VII.6.11. *Blow-fill-seal*-seadmete kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid määratakse kindlaks seadmete kvalifitseerimise ajal ja need hõlmavad muu hulgas järgmist:

- toote jaoks ette nähtud torustike ja täitmisnõelte (mandrelite) kohapeal puhastamine ja steriliseerimine;
- ekstrusiooniparameetrite, sealhulgas temperatuuri, kiiruse ja ekstruuderi ava sätete seadistamine, järgimine ja seire varruka vajaliku paksuse tagamiseks;
- vormi temperatuuride, sealhulgas toote stabiilsuse tagamise vajaduse korral jahutuskiiruse seadistamine, järgimine ja seire;
- vormitud mahutitele lisatavate abikomponentide, nt pudelikorkide ettevalmistamine ja steriliseerimine;
- vajaduspõhine kriitilise tähtsusega ekstrudeerimis-, teisaldus- ja täitmisalade keskkonnakontroll, puhastamine, steriliseerimine ja seire;
- partiipõhine pakendi seinapaksuse kontrollimine mahuti kriitilise tähtsusega kohtades;
- õigete täitekoguste ja -kiiruste ning täitmise ühetaolisuse seaded;
- võimaliku trüki (partii koodi), reljeeftrüki või pimetrüki lisamise seaded, mille puhul tagatakse mahuti terviklikkuse ja kvaliteedi säilimine;
- eranditult kõikide täidetud mahutite terviklikkuse testimise meetodid ja parameetrid;
- täidetud mahuteid ümbritsevate plastijääkide eemaldamiseks kasutatavate löikurite ja perforaatorite seaded.

VII.6.12. Tootmise ajal rakendatakse asjakohast korda *blow-fill-seal*-protsesside kriitilise tähtsusega parameetrite ja seadmete töö kontrollimiseks, jälgimiseks ja registreerimiseks.

VII.6.13. Töökorras kirjeldatakse, kuidas toimub puhumis-, vormimis- ja sulgemisprobleemide tuvastamine ja lahendamine. Tagasilükatud mahutid ja sulgemisega seotud probleemid registreeritakse ja neid uuritakse.

- VII.6.14. Kui *blow-fill-seal*-protsessi käigus lisatakse vormitud mahutile mõni komponent (nt suurele parenteraalse manustamise pudelile kork), puhastatakse see komponent nõuetekohaselt saastest ja selle lisamine toimub puhta kontrollitud protsessina. Kohaldatakse järgmisi nõudeid.
- (a) Aseptiliste protsesside puhul toimub komponentide lisamine A-klassi tingimustes, et tagada kriitilise tähtsusega pindade steriilsus, ning seejuures kasutatakse eelnevalt steriliseeritud komponente.
 - (b) Lõppetapis steriliseeritavate toodete puhul tagatakse lõppetapis steriliseerimise protsesside valideerimise teel kõikide asjaomase komponendi ja vormitud mahuti vahelisele teekonnale jäävate tootega seotud kriitilise tähtsusega elementide steriilsus, sealhulgas kohtades, mis ei ole steriliseerimise ajal märgunud.
 - (c) Kehtestatakse testimismeetodid selle tagamiseks, et komponendid ja vormitud mahutid on tõhusalt suletud, ning valideeritakse need.
- VII.6.15. Kehtestatakse asjakohane riskipõhine hooldamiskord, mis muu hulgas hõlmab hooldus- ja kontrollikavasid mahuti sulgemise, terviklikkuse ja steriilsuse seisukohast kriitilise tähtsusega seadmete jaoks.
- VII.6.16. Mahutite vormimiseks kasutatavaid vorme käsitletakse kriitilise tähtsusega seadmetena. Seepärast tuleb vormi juures tehtava mis tahes muudatuse puhul hinnata valmis tootemahuti terviklikkust ning kui see on hindamistulemustest lähtuvalt asjakohane, viia läbi valideerimine muudatuse toetamiseks. Kõik tuvastatud probleemid, mis võivad mõjutada toote kvaliteeti, dokumenteeritakse ja neid uuritakse.
- VII.7. **Lüofiliseerimine** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Lüofiliseerimine on kriitilise tähtsusega protsessietapp ning kõiki toiminguid, mis võivad mõjutada toote või materjali steriilsust, käsitletakse aseptilise töötlemise osana. Eelkõige peavad lüofiliseerimiseadmed ja nendega seotud protsessid olema kavandatud nii, et oleks tagatud toote või materjali steriilsuse säilimine lüofiliseerimise ajal, ning selle saavutamiseks hoitakse ära mikroobide ja osakestega saastumine lüofiliseeritava tootega täitmise ja lüofiliseerimisprotsessi lõpulejõudmise vahelisel ajavahemikul. Kõnealused kontrollimeetmed on osa saastumise ärahoidmise strateegiast.
- VII.7.2. Lüofilisaatori ja kõikide sellega seotud seadmete (nt aluste, vialide tugirõngaste) steriliseerimine valideeritakse ning steriliseerimistsükli ja kasutuselevõtu vahelise seisuaja sobivust tuleb aseptilise protsessi jälgendamise ajal nõuetekohaselt kontrollida. Lüofilisaatorit steriliseeritakse korrapäraselt ja seejuures lähtutakse süsteemi ülesehitusest. Peale selle viiakse pärast hooldust ja puhastamist läbi uuesti steriliseerimine. Steriliseeritud lüofilisaatorit ja kõiki sellega seotud seadmeid kaitstakse steriliseerimise järel saastumise eest.
- VII.7.3. Lüofilisaator ja kõik sellega seotud tootetesisaldusalad ning täitmis- ja tühjendusosalad peavad olema projekteeritud nii, et töötajal tuleb sekkuda võimalikult vähe. Lüofilisaatori steriliseerimise sagedus määratakse kindlaks lähtuvalt selle konstruktsioonist ja süsteemi kasutamisaegse saastumisega seotud riskidest. Käsitsi täidetavaid või tühjendatavaid ilma eraldava tõkestustehnoloogiata lüofilisaatoreid steriliseeritakse enne iga täitmist. Automatiseeritud süsteemi abil täidetavaid ja tühjendatavaid või suletud tõkestussüsteemiga kaitstud lüofilisaatorite puhul tuleb steriliseerimissagedust saastumise ärahoidmise strateegia raames põhjendada ja see dokumenteerida.
- VII.7.4. Lüofilisaatori terviklikkus peab pärast steriliseerimist ja lüofiliseerimise ajal säilima. Lüofilisaatori terviklikkuse säilitamiseks kasutatav filter steriliseeritakse enne süsteemi iga kasutuskorda ning terviklikkuse testimise tulemusi käsitletakse osana partii sertifitseerimise või vabastamise protsessist. Ühtlasi dokumenteeritakse kambri vaakumisäilitusvõime/lekkekindluse testimise sagedus ning kehtestatakse lüofilisaatorisse õhu lekkimise suurim lubatud määr ja kontrollitakse iga tsükli alguses sellele nõudele vastavust.

⁽³¹⁾ Käesolevas lisas tähendab „lüofiliseerimine“ füüsikalis-keemilist kuivatamisprotsessi, mis on ette nähtud veepõhisest või mitteveepõhisest süsteemist lahusti eemaldamiseks sublimseerimise teel, eelkõige eesmärgiga tagada toote või materjali stabiilsus. Lüofiliseerimise sünonüüm on külmuivatamine.

- VII.7.5. Lüofiliseerimisel kasutatavaid aluseid kontrollitakse korrapäraselt, veendumaks, et need ei ole deformeerunud ega kahjustatud.
- VII.7.6. Lüofilisaatori täitmise (ja kui lüofiliseeritud materjal on veel sulgemata mahutis ja keskkonnaga kokkupuutes, siis ka tühjendamise) kavandamisel võetakse muu hulgas arvesse järgmisi aspekte:
- tuleb kindlaks määrata lüofilisaatori kambri täitmise skeem ja see dokumenteerida;
 - osaliselt suletud mahutite teisaldamine lüofilisaatorisse peab alati toimuma A-klassi tingimustes ja mahuteid tuleb käidelda nii, et töötaja otsese sekkumise vajadus on minimaalne. Osaliselt suletud mahutite teisaldamiseks kasutatava süsteemi puhtuse tagamiseks kasutatakse selliseid tehnoloogia-lahendusi nagu konveiersüsteemid või portatiivsed teisaldussüsteemid (nt puhta õhuga teisalduskärud, portatiivsed ühesuunalise õhuvooluga tööjaamad). Teise võimalusena võib juhul, kui seda toetavad valideerimistulemused, kasutada osaliselt suletud viaalide kaitsmiseks aluseid (nt nõuetekohaselt suletud karpe), mis on suletud A-klassi alal ja mida B-klassi alal ei taasavata;
 - veovahendid ja kambritäitmistsooni ventileerimine ei tohi negatiivselt mõjutada õhu voolamist;
 - sulgemata mahuteid (nt osaliselt suletud viaale) hoitakse A-klassi tingimustes ja need eraldatakse tavaliselt töötajatest füüsilisel tõkkel põhineva tehnoloogia või muude asjakohaste meetmete abil;
 - kui kõrge ei seata enne lüofiliseerimiskambri avamist lõplikult paika, peab lüofilisaatorist eemaldatud toote järgnev käitlemine toimuma A-klassi tingimustes;
 - lüofilisaatori täitmisel ja tühjendamisel kasutatavad töövahendid (nt alused, kotid, paigaldusvahendid, pintsetid) peavad olema steriilsed.
- VII.8. **Suletud süsteemid**
- VII.8.1. Suletud süsteemide kasutamine võib vähendada ümbritsevast keskkonnast pärit mikroobide, osakeste ja kemikaalidega saastumise riski. Suletud süsteemid peavad olema kavandatud eesmärgiga vähendada käsitsi tehtavate toimingute vajadust ja nendega seotud riske.
- VII.8.2. Väga oluline on tagada aseptiliseks töötlemiseks kasutatava suletud süsteemi kõikide tootega kokku puutuvate pindade steriilsus. Seepärast tuleb aseptiliseks töötlemiseks kasutatava suletud süsteemi kavandamisel ja valimisel tagada steriilsuse säilimine. Steriliseerimiseks ette nähtud lõppfiltri järel kasutatavad steriilsed seadmed (nt torustik) ühendatakse aseptiliselt (nt sihtotstarbeliste steriilsete ühendusseadmete abil).
- VII.8.3. Kehtestatakse asjakohased meetmed aseptilistes ühendustes kasutatavate komponentide terviklikkuse tagamiseks. Selle saavutamise viis määratakse kindlaks ja seda käsitletakse saastumise ärahoidmise strateegias. Eelkõige kaalutakse toote steriilsuse kao riski korral asjakohaste süsteemi terviklikkuse testide kasutamist. Tarnija hindamisel kogutakse muu hulgas võrdlusandmeid seoses võimalike tõrkestensenaariumidega, millega võib kaasneda süsteemi steriilsuse kadu.
- VII.8.4. Suletud süsteemi taustkeskkonna kindlaksmääramisel võetakse arvesse süsteemi ülesehitust ja selles läbi viidavaid protsesse. Süsteem, kus toimub aseptiline töötlemine ja mille puhul on olemas terviklikkuse kao risk, peab paiknema A-klassi alal. Kui on võimalik tõendada (nt rõhutestide ja/või seire abil), et süsteem jääb igal kasutamiskorral terviklikuks, võib kasutada madalama klassi ala. Ühe klassi alalt teise klassi alale teisaldamist tuleb alati põhjalikult hinnata kooskõlas käesoleva lisa punktiga III.2. Suletud süsteemi avamine (nt pakendamata toote jaoks kasutatava tootmisliini hooldamiseks) peab toimuma asjaomase materjali jaoks sobivasse klassi kuuluval alal (nt lõppetapis steriliseerimise korral C-klassi alal ja aseptilise töötlemise puhul A-klassi alal) või tuleb süsteemi järgnevalt puhastada ja desinfitseerida (ning aseptiliste protsesside puhul steriliseerida).

VII.9. Ühekordselt kasutatavad süsteemid ⁽³²⁾

- VII.9.1. Steriilsete toodete tootmisel võib korduvkasutatavate seadmete asemel kasutada ühekordselt kasutatavaid süsteeme. Ühekordselt kasutatav süsteem võib koosneda ühestainsast osast või hõlmata mitut koostisosa, näiteks kotte, filtreid, voolikuid, liitmikke, ventiile, säilituspudeleid ja andureid. Ühekordselt kasutatav süsteem peab olema kavandatud nii, et käsitsi sekkumist nõudvate toimingute vajadus ja keerukus väheneksid.
- VII.9.2. Ühekordselt kasutatavate süsteemidega on seotud teatavad konkreetsed riskid, mida hinnatakse saastumise ärahoidmise strateegia raames ja mis muu hulgas hõlmavad järgmist:
- toote ja tootega kokku puutuva pinna vastastikmõju (nt adsorptsioon või ühendite leostumine ⁽³³⁾ või ekstraheerumine ⁽³⁴⁾);
 - süsteemi ebakindlus võrreldes paiksete korduvkasutatavate süsteemidega;
 - käsitsi tehtavate toimingute (sealhulgas süsteemi kontrollimise ja käitlemise toimingute) ja vajalike ühenduste arvu ja keerukuse suurenemine;
 - koostu keerukus;
 - steriliseerimiseks ette nähtud filtrite kasutuseelse ja kasutusjärgse terviklikkuse testimine;
 - aukude ja lekete tekkimise risk;
 - välispakendi avamisel süsteemi ohtuseadmise võimalus;
 - osakestega saastumise risk.
- VII.9.3. Ühekordselt kasutatavate süsteemide steriliseerimise protsessid valideeritakse ning tõendatakse, et need ei avalda negatiivset mõju süsteemi toimimisele.
- VII.9.4. Ühekordselt kasutatavate süsteemide valimisel ja kasutuselevõtmisel on otsustava tähtsusega nende süsteemide tarnijate hindamine, mis hõlmab ka steriliseerimise hindamist. Seepärast kontrollitakse steriilsete ühekordselt kasutatavate süsteemide puhul tarnija kvalifitseerimise raames steriilsuse tagatust ning iga süsteemi kättesaamisel kontrollitakse selle steriliseerimist kinnitavate tõendite olemasolu.
- VII.9.5. Toote adsorbeerumist tootega kokku puutuvatele pindadele ja nendega reageerimist hinnatakse asjaomastes protsessides rakendatavates tingimustes.
- VII.9.6. Hinnatakse ühekordselt kasutatavaid süsteeme iseloomustavaid ekstraheeruvate ja leostuvate ühendite profile ning nende võimalikku mõju toote kvaliteedile, eelkõige polümeeripõhistest materjalidest valmistatud süsteemide puhul. Ekstraheeruvate ühendite profiili andmeid hinnatakse iga koostisosa puhul. Selliste koostisosade puhul, millest ühendite leostumise riski peetakse suureks ning mille hulka kuuluvad ka töödeldavat materjali absorbeerida võivad ja samuti materjaliga pikalt kokku puutuvad koostisosad, võetakse ühtlasi arvesse leostuvate ühendite profiili uuringutest saadud andmete, sealhulgas ohutusprobleeme käsitleva teabe hindamise tulemusi. Töötlemistingimuste jälgendamisel peavad kohaldatavad tingimused täpselt vastama tegelikele töötlemistingimustele ja olema teaduslikult põhjendatud.

⁽³²⁾ Käesolevas lisas tähendab „ühekordselt kasutatav süsteem“ süsteemi, kus tootega kokku puutuvaid koostisosi kasutatakse vaid üks kord, et asendada nendega korduvkasutatavad seadmed, näiteks roostevabast terasest ülekandetorud või pakendamata toote mahutid.

⁽³³⁾ Käesolevas lisas tähendab „leostuv ühend“ keemilist ühendit, mis tavapärastes kasutus- või säilitustingimustes migreerub protsessis kasutatava seadme või mahuti pinnalt, mis on kokkupuutes tootega, töödeldavasse tootesse või materjali.

⁽³⁴⁾ Käesolevas lisas tähendab „ekstraheeruv ühend“ keemilist ühendit, mis äärmuslikes tingimustes sobiva lahustiga kokkupuutel migreerub protsessis kasutatava seadme pinnalt töödeldavasse tootesse või materjali.

- VII.9.7. Ühekordselt kasutatavad süsteemid kavandatakse nii, et nende terviklikkus säiliks ettenähtud kasutustingimustes kogu töötlemisaja vältel. Tuleb pöörata tähelepanu ühekordselt kasutatavate koostisosade struktuursele terviklikkusele olukorras, kus need võivad tavapärase töötlemise või transpordi ajal sattuda äärmuslikesse tingimustesse (nt külmutamise või sulatamise korral); muu hulgas tuleb veenduda, et sihtotstarbelised steriilsed ühendusseadmed (nii kokkusulatatavad kui ka mehaaniliselt sulguvad seadmed) säilitavad sellistes tingimustes oma terviklikkuse.
- VII.9.8. Ühekordselt kasutatavate süsteemide jaoks kehtestatakse asjaomaste toodete ja protsesside olulisusele või nendega seotud riskidele vastavad nõuetekohasuse kriteeriumid ning rakendatakse neid. Ühekordselt kasutatava süsteemi iga elementi kontrollitakse kättesaamisel eesmärgiga veenduda, et see on toodetud, tarnitud ja üle antud kooskõlas heakskiidetud spetsifikatsiooniga. Enne süsteemi kasutuselevõtmist kontrollitakse visuaalselt välispakendit (nt pappkarbi ja tootekotikeste väljanägemist), etiketi trükki ja lisatud dokumente (nt vastavustunnistust ja steriliseerimistõendit).
- VII.9.9. Ühekordselt kasutatavate süsteemidega käsitsi tehtavaid kriitilise tähtsusega käitlemistoiiminguid, näiteks kokkupanemist ja ühenduste tegemist, kontrollitakse nõuetekohaselt ning aseptilise protsessi jälgendamise käigus veendutakse nende sobivuses.

VIII JAGU

KESKKONNA JA PROTSESSIDE SEIRE

VIII.1. Üldnõuded

- VIII.1.1. Igas tegevuskohas peab olema kehtestatud keskkonna ja protsesside seire programm, mille eesmärk on teha mikroobide ja osakestega saastumise riski minimeerimiseks ette nähtud kontrollide seiret. See programm on osa üldisest saastumise ärahoidmise strateegiast ning koosneb tavaliselt järgmistest elementidest:

- keskkonnaseire – kõik osakesed;
- keskkonna ja töötajate seire – eluvõimelised osakesed;
- temperatuur, suhteline niiskus ja muud konkreetsed näitajad;
- aseptilise protsessi jälgendamine (üksnes aseptiliselt toodetavate toodete puhul).

- VIII.1.2. Seiresüsteemi iga elemendi usaldusväärsus eraldi võetuna on piiratud. Seepärast ei saa iga eespool kirjeldatud üksiku elemendi puhul saadud tulemust pidada iseseisvana tõendiks aseptilisuse kohta. Programmi kõiki elemente kajastavad tulemused aitavad aga kinnitada jälgitava süsteemi ülesehituse, valideerimise ja toimimise usaldusväärsust.

- VIII.1.3. Programmi käigus kogutud teavet kasutatakse tavapäraseks partiide sertifitseerimiseks või vabastamiseks ning protsesside läbivaatamise või uurimise ajal tehtavaks perioodiliseks hindamiseks. Ehkki see kehtib nii lõppetapis steriliseerimisega seotud protsesside kui ka aseptiliste protsesside puhul, tuleb märkida, et selle teabe mõju võib olla konkreetsest tootest ja protsessi liigist sõltuvalt erinev.

VIII.2. Keskkonna ja protsesside seire

- VIII.2.1. Keskkonnaseire programmil on kaks eesmärki:

- tagada, et puhasruumid ja puhta õhu seadmed võimaldavad kooskõlas projekteerimis- ja regulatiivsete nõuetega jätkuvalt luua sobiva õhupuhtusega keskkonna;
- tuvastada tulemuslikult kõrvalekalded keskkonnanäitajate piirnormidest, mis toob omakorda kaasa uurimise ja toote kvaliteedile avalduvate riskide hindamise.

Viiakse läbi riskihindamine eesmärgiga kehtestada terviklik keskkonnaseire programm, mis hõlmab proovivõtukohi, seire sagedust, seiremeetodeid ja inkubeerimistingimusi (nt aeg, temperatuur(id), aeroobsed ja/või anaeroobsed tingimused). Eelkõige tuleb riskihindamise käigus kindlaks määrata kriitilise tähtsusega seirekohad ehk sellised kohad, kus mikroorganismide esinemine töötlemise ajal võib mõjutada toote kvaliteeti (nt aseptilised A-klassi töötlemisalad ja vahetult A-klassi alale viivad B-klassi alad).

Riskihindamisel lähtutakse protsessi sisendite, valmistoote, tootmiskoha ja seadmete eripärast, konkreetsete protsesside ja etappide olulisusest, tehtavate toimingute laadist, tavapärase seire andmetest, kvalifitseerimise käigus kogutud seireandmetest ning keskkonnast eraldatud tüüpilise mikrofloora kohta saadud teadmistest. Seepärast on keskkonnaseire programmi koostamiseks vaja üksikasjalikke teadmisi nende aspektide kohta. Samuti tuleb arvesse võtta muud asjakohast teavet, näiteks õhuvoolu visualiseerimise uuringuid.

Riskihinnangud vaadatakse korrapäraselt läbi, et veenduda tegevuskoha keskkonnaseire programmi tulemuslikkuses.

- VIII.2.2. Kõikides kriitilise tähtsusega töötlemisetappides, sealhulgas seadmete seadistamise ajal tehakse korrapäraselt puhasruumide, puhta õhu seadmete ja töötajate seiret.
- VIII.2.3. Muid näitajaid, näiteks temperatuuri ja suhtelist õhuniiskust, hoitakse vahemikus, mis on kooskõlas toote/töötlemistoimingu/töötajate puhul kehtivate nõuetega ja võimaldab kindlaksmääratud puhtusestandardite (nt A- või B-klassi tingimuste) järgimist.
- VIII.2.4. A-klassi keskkonna seire tulemustest peab nähtuma aseptiliste töötlemistingimuste säilimine kriitilise tähtsusega toimingute ajal. Seiret tehakse kohtades, kus steriilsete seadmepindade, mahutite, sulgurite ja toote saastumise risk on kõige suurem. Valitud seirekohad ning proovivõtuseadmete paigutus ja asend peavad olema kriitilistest tsoonidest usaldusväärsete andmete saamiseks sobivad.
- VIII.2.5. Proovivõtumeetodid ei tohi põhjustada tootmistoimingute ajal saastumise riski.
- VIII.2.6. Kehtestatakse eluvõimeliste osakeste sisalduse ja osakeste üldsisalduse seire tulemuste suhtes rakendatavad asjakohased häiretasemed ja meetmete võtmiseks kohaldatavad piirnormid. Meetmete võtmiseks kohaldatavaid osakeste üldsisalduse piirnorme on kirjeldatud tabelis 5 ja meetmete võtmiseks kohaldatavaid eluvõimeliste osakeste sisalduse piirnorme tabelis 6. Andmesuundumustest, protsessi laadist või saastumise ärahoidmise strateegias kindlaks määratud nõuetest lähtuvalt võib siiski olla vaja järgida rangemaid meetmete võtmiseks kohaldatavaid piirnorme. Häiretasemed määratakse nii eluvõimeliste osakeste sisalduse kui ka osakeste üldsisalduse puhul kindlaks puhasruumi kvalifitseerimise katsete tulemuste põhjal ning vaadatakse viimaste suundumuste andmetest lähtuvalt korrapäraselt läbi.
- VIII.2.7. Häiretasemed A-klassi (ainult osakeste üldsisalduse), B-klassi, C-klassi ja D-klassi jaoks kehtestatakse selliselt, et need võimaldavad tuvastada ebasoodsaid suundumusi (nt keskkonnakontrolli olukorra halvenemisele viitavaid üksiksündmusi või selliste sündmuste arvu suurenemist) ja nendele reageerida.
- VIII.2.8. Suundumuste jälgimise viisi määrab ära seire kord. Muu hulgas tuleb jälgida järgmisi suundumusi:
- häiretaseme või meetmete võtmiseks kohaldatava piirnormi ületamiste arvu suurenemine;
 - järjestikused häiretaseme ületamised;
 - korrapärased, kuid üksiksündmusena esinevad häiretaseme ületamised, millel võib olla ühine põhjus (nt ühekordsed ületamised, mis toimuvad alati pärast kavakohast ennetavat hooldust);
 - muutused mikrofloora liigilises ja arvulises koosseisus ning konkreetsete organismide domineerivuses. Erilist tähelepanu tuleb pöörata võimalikule kontrolli kadumisele või puhtuse vähenemisele viitavatele tuvastatud organismidele ning organismidele, mida võib olla keeruline tõrjuda – näiteks spore moodustavatele mikroorganismidele ja hallitusseentele.

VIII.2.9. C- ja D-klassi puhasruumide kasutamisaegset seiret tehakse kvalifitseerimise käigus saadud andmete ja regulaarselt kogutavate andmete alusel eesmärgiga võimaldada suundumuste tõhusat analüüsi. Häiretasemeid ja meetmete võtmiseks kohaldatavaid piirnorme käsitlevad nõuded sõltuvad tehtavate toimingute laadist. Meetmete võtmiseks kohaldatavad piirnormid võivad olla tabelites 5 ja 6 esitatutest rangemad.

VIII.2.10. Meetmete võtmiseks kohaldatava piirnormi ületamise korral tuleb välja selgitada selle algpõhjus, hinnata võimalikku mõju tootele (sealhulgas seire ja teatamise vahelisel ajal toodetud partiidele) ning rakendada vastavalt vajadusele parandus- ja ennetusmeetmeid.

Häiretaseme ületamise korral on kohustuslik teha hindamine ja võtta järelmeetmed, sealhulgas kaaluda uurimise läbiviimist ja/või parandusmeetmete võtmist, et hoida ära keskkonnatingimuste edasist halvenemist.

Eespool kirjeldatu peab kajastuma töökorras.

VIII.3. Keskkonnaseire – kõik osakesed

VIII.3.1. Kehtestatakse osakeste üldsisalduse seire programm, et saada andmeid võimalike saastumisriskide hindamiseks ja tagada steriilsed/aseptilised toiminguteks ette nähtud keskkonna püsimine kvalifitseerituna.

VIII.3.2. Keskkonnaseirel kohaldatavad õhu kaudu levivate osakeste sisalduse piirnormid eri klasside alade puhul on esitatud tabelis 5.

Tabel 5

Osakeste suurim lubatud üldsisaldus seirel

Klass	Osakeste suurim lubatud üldsisaldus $\geq 0,5 \mu\text{m}$, kuupmeetri kohta		Osakeste suurim lubatud üldsisaldus $\geq 5 \mu\text{m}$, kuupmeetri kohta	
	Jõudeolekus	Käitamise ajal	Jõudeolekus	Käitamise ajal
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	Eelnevalt kindlaks määramata ⁽¹⁾	29 300	Eelnevalt kindlaks määramata ⁽¹⁾

⁽¹⁾ D-klassi puhul ei ole käitamise ajal kohaldatavad piirnormid eelnevalt kindlaks määratud. Käitamise ajal kohaldatavad piirnormid kehtestab tootja lähtuvalt riskihindamisest ja asjakohasel juhul ka regulaarselt kogutavatest andmetest.

Märkus 1: tabeli kohaseid jõudeoleku puhul kehtivaid osakeste sisalduse piirnorme kohaldatakse ajal, mil toimingute lõpetamisele järgnev, kvalifitseerimise käigus kindlaks määratud lühike (soovitavalt vähem kui 20 minuti pikkune) puhastusperiood on lõppenud ja alal ei ole töötajaid.

Märkus 2: aeg-ajalt täheldatavat suurte, eelkõige $\geq 5 \mu\text{m}$ suuruste osakeste arvu muutust A-klassi alal võib pidada elektroonilise müra, hajuvalguse, üheaegsusest tuleneva vee vms tõttu saadud valeteabeks. Kui aga osakesi tuvastatakse madalal tasemel järjestikku või regulaarselt, võib tegemist olla saastumisjuhtumiga ning seda tuleb seega uurida. Sellised juhtumid võivad viidata ruumi õhuvarustuse jaoks kasutatava filtreerimissüsteemi enneaegsele rikkele, seadmete rikkele või ka halva tava järgimisele seadmete seadistamise ja tavapäraste toimingute ajal.

VIII.3.3. A-klassi puhul tehakse osakeste seiret kogu kriitilise tähtsusega töötlemistegevuse, sealhulgas seadmete montaaži vältel.

VIII.3.4. A-klassi alal tehakse $\geq 0,5 \mu\text{m}$ ja $\geq 5 \mu\text{m}$ suuruste osakeste pidevseiret sobival õhuproovi voolukiirusel (vähemalt 28 liitrit (1 kuupjalg) minutis) nii, et kõik sekkumised ja ajutised sündmused ning süsteemi näitajate mis tahes halvenemine registreeritakse. Süsteemis võrreldakse iga üksikprooviga saadud tulemust vastava häiretaseme ja meetmete võtmiseks kohaldatava piirnormiga nii sageli, et kõik võimalikud kõrvalekalded on õigeaegselt tuvastatavad ja neile saab õigeaegselt reageerida. Häiretaseme ületamise korral peavad käivituma häiresignaali. Asjaomase korraga määratakse kindlaks häiresignaali reageerimiseks võetavad meetmed, mis muu hulgas hõlmavad täiendava mikroobiseire vajaduse kaalumist.

- VIII.3.5. B-klassi alal on soovitatav kasutada sarnast süsteemi, ehkki proovivõtusagedust võib seal vähendada. B-klassi alal tehakse seiret sellise sagedusega ja kasutatakse sellise sobiva suurusega proove, mille puhul on tagatud, et programmi käigus tuvastatakse kõik saastetaseme tõusud ja süsteemi näitajate halvenemised. Häiretaseme ületamise korral peavad käivituma häiresignaalid.
- VIII.3.6. Seiresüsteemi valikul võetakse arvesse kõiki bioloogilist, keemilist või kiirgusohu põhjustada võivatest tootmistegevuses kasutatavatest materjalidest (nt elusorganismidest, pulbrilistest toodetest või radiofarmatseutikumidest) tulenevaid riske.
- VIII.3.7. Kui saasteainete esinemine on tingitud asjaomastest protsessidest ning need ained võivad kahjustada osakeste loendurit või põhjustada ohtu (nt elusorganismid, pulbrilised tooted ja kiirgusohhtlikud ained), peavad seiresagedus ja rakendatav strateegia olema piisavad selle tagamiseks, et asjaomase keskkonnaklassi nõuded on täidetud nii enne kui ka pärast riskiteguriga kokkupuudet. Vajaduse korral kaalutakse eluvõimeliste osakeste seire tõhustamist, et tagada protsessi igakülgne seire. Peale selle tehakse asjakohaste ajavahemike järel seiret toimingute jälgendamise ajal. Kõnealune kindlaksmääratud lähenemisviis on osa saastumise ärahoidmise strateegiast.
- VIII.3.8. Automatiseeritud süsteemi abil võetavate seireproovide suurus sõltub tavaliselt süsteemis rakendatavast proovivõtusagedusest. Proovide maht ei pea olema sama suur kui puhasruumide ja puhta õhu seadmete ametlikuks liigitamiseks kasutatavatel proovidel. Seireproovide maht peab olema põhjendatud.

VIII.4. Keskkonna ja töötajate seire – eluvõimelised osakesed

- VIII.4.1. Aseptiliste toimingute puhul tuleb teha sagedast mikroobide seiret ning kasutada selleks mitut eri meetodit, näiteks settetasse, mahupõhist õhuproovide võtmist ning kinnastelt, rõivastelt ja pindadelt proovide võtmist (nt tampooniga ja kontakttassi abil). Täpsemalt tehakse järgmist.

- Eluvõimeliste osakeste seiret tehakse puhasruumides ajal, mil tavapäraseid tootmistoiiminguid ei tehta (nt pärast desinfitseerimist, enne tootmise alustamist, partii tootmise lõpetamisel ja väljalülitatuna seismise perioodi järel), ning nendega seotud kasutamata ruumides, et teha kindlaks võimalikud saastumissuhted, mis võivad mõjutada puhasruumides tehtavaid kontrole. Saastumissuhtumise tuvastamise korral võib kasutada täiendavaid proovivõtukohti parandusmeetmete (nt puhastamise ja desinfitseerimise) tulemuslikkuse kontrollimiseks.
- A-klassi alal tehakse õhus esinevate eluvõimeliste osakeste seiret (nt õhuproovide võtmise teel või settetasside abil) pidevalt kogu kriitilise tähtsusega töötlemistegevuse, sealhulgas seadmete montaaži (aseptilise kokkupaneku) vältel. B-klassi puhasruumide puhul kaalutakse aseptilisele töötlemisele mõju avaldamise riskist lähtuvalt võimalust kasutada sarnast lähenemisviisi. Seiret tehakse nii, et kõik sekkumised, ajutised sündmused ja süsteemi näitajate mis tahes halvenemine registreeritakse ning seiretoimingute seotud sekkumistest ei tulene mingeid riske.

Kasutatava proovivõtumeetodi valikut põhjendatakse saastumise ärahoidmise strateegia raames ning tõendatakse, et see ei mõjuta ebasoodsalt õhuvoolu A- ja B-klassi aladel. Puhasruumide ja seadmete pindade seiret tehakse asjaomase toimingu lõppes.

- VIII.4.2. Töötajate seire puhul tuginetakse riskihindamisele, mille käigus viiakse läbi seirekohtade ning seire liigi ja sageduse hindamine lähtuvalt tehtavatest toimingutest ja kriitiliste tsoonide lähedusest. Töötajate seire mikroobide suhtes on A- ja B-klassi aladel hädavajalik. Käsitsi tehtavate toimingute (nt aseptilise kokkusegamise ja täitmise) puhul pööratakse tavalisest suuremat tähelepanu rõivaste mikrobioloogilisele seirele ning rakendatavate seiremeetmete valikut põhjendatakse saastumise ärahoidmise strateegias.

- VIII.4.3. Seire hõlmab asjaomase protsessi vältel korrapäraste ajavahemike järel töötajatelt proovide võtmist. Töötajatelt võetakse proove nii, et see ei ohusta asjaomast protsessi. Erilist tähelepanu pööratakse töötajate seirele pärast nende osalemist kriitilise tähtsusega sekkumises (seiret tehakse vähemalt kinnaste, kuid sõltuvalt asjaomastest protsessist vajaduse korral ka muude riietuse osade suhtes) ja igal B-klassi puhasruumist väljumisel (kindad ja rõivad).
- VIII.4.4. Pärast kriitilise tähtsusega sekkumist tehtava kinnaste seire puhul vahetatakse pealmised kindad enne tegevuse jätkamist välja. Kui kriitilise tähtsusega sekkumise järel on vaja teha rõivaste seiret, vahetatakse need enne puhasruumis tegevuse jätkamist välja.
- VIII.4.5. Kui seiret teevad regulaarselt tootmistöötajad, on kvaliteediüksus kohustatud tegema selle üle korrapärast järelevalvet.
- VIII.4.6. Tootja võib kaaluda sobivate alternatiivsete seiresüsteemide, näiteks kiirmeetodite kasutuselevõttu, et kiirendada mikroobisaaste tuvastamist ja vähendada riske tootele. Sellised kiired ja automatiseeritud mikroobiseire meetodid võib kasutusele võtta pärast seda, kui valideerimise tulemusena on tõendatud, et need on kasutuselolevate meetoditega samaväärsed või neist paremad.
- VIII.4.7. Peab olema kehtestatud kord asjakohaste vajaduse korral võetavate meetmete hindamiseks ja tulemuste tõlgendamiseks lähtuvalt proovide võtmisega saadud andmetest. Peavad olema olemas toetavad andmed valitud proovivõtumeetoditega saavutatava kogumistõhususe kohta. Meetmete võtmiseks kohaldatavad piirnormid eluvõimeliste osakeste põhjustatud saaste puhul on esitatud tabelis 6.

Tabel 6

Meetmete võtmiseks kohaldatavad piirnormid eluvõimeliste osakeste põhjustatud saaste puhul

Klass	Õhuproov, PM ₁₀ /m ³	Settetassid (läbimõõt 90 mm), PM ₁₀ id 4 tunni kohta ⁽¹⁾	Kontaktassid (läbimõõt 55 mm), PM ₁₀ id tassi kohta ⁽²⁾	Kindajälg (hõlmab kummagi kae 5 sõrme jälge), PM ₁₀ id kinda kohta
A	Kasvu ei täheldata ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Settetasse hoitakse A- ja B-klassi aladel avatuna kogu asjaomase tegevuse vältel (sealhulgas seadmete seadistamise ajal) ning vajaduse korral vahetatakse need hiljemalt 4 tunni möödudes välja (kokkupuuteaja kindlaksmääramisel lähtutakse valideerimise, sealhulgas kogumistõhususe uuringute tulemustest ning see aeg ei tohi negatiivselt mõjutada kasutatava söötme sobivust).

— C- ja D-klassi alade puhul valitakse kokkupuuteaeg (maksimaalselt 4 tundi) ja proovivõtusagedus kvaliteediriski juhtimise põhimõtete alusel.

— Iga üksiku settetassi kokkupuuteaeg võib olla lühem kui 4 tundi.

⁽²⁾ Kontaktasside jaoks kehtestatud piirnorme kohaldatakse A- ja B-klassi aladel asuvate seadmete, ruumide ja rõivaste pindade puhul. C- ja D-klassi alade puhul sõltub rõivaste korrapärase seire vajadus ala otstarbest, kuid tavaliselt ei ole see nõutav.

⁽³⁾ A-klassi ala puhul algatatakse mis tahes kasvu täheldamise korral uurimine.

Märkus 1: eespool tabelis loetletud seiremeetodid on esitatud näitena ning võib kasutada ka muid meetodeid, kui need võimaldavad saada teavet kriitilise tähtsusega protsessi kõikide etappide kohta, mille vältel toode võib saastuda (nt aseptilise liini seadistamine, aseptiline töötlemine, mahutite täitmine ja lüofilisaatori täitmine).

Märkus 2: piirnormid on kõikjal dokumendis esitatud PM₁₀des. Kui kasutatakse teistsuguseid või uusi tehnoloogialahendusi, mille puhul tulemused esitatakse teisel kujul kui PM₁₀des, esitab tootja kohaldatavate piirnormide kohta teadusliku põhjenduse ja võimaluse korral teabe nende vastavuse kohta PM₁₀des väljendatud näitajatele.

VIII.4.8. A- või B-klassi alal tuvastatud mikroorganismid identifitseeritakse liigi tasandil ning hinnatakse nende võimalikku mõju toote kvaliteedile (iga asjaomase partii puhul) ja kontrolliga seotud üldisele olukorrale. C- või D-klassi alal tuvastatud mikroorganismide puhul kaalutakse vastavalt vajadusele nende identifitseerimist kas osana saastumise ärahoidmise strateegiast (näiteks kui häiretase või meetmete võtmiseks kohaldatav piirnorm on ületatud) või pärast selliste organismide eraldamist, mille esinemine võib viidata kontrolli kadumisele või puhtuse vähenemisele või mida võib olla keeruline tõrjuda (näiteks spore moodustavad mikroorganismid ja hallitusseened), ning seda tehakse piisava sagedusega, et säilitada ajakohased teadmised kõnealuste alade tüüpilise mikrofloora kohta.

VIII.5. Aseptilise protsessi jälgendamine ⁽³⁵⁾ (söötmega täitmine)

VIII.5.1. Aseptilise töötlemise puhul tehtavate kontrollide tõhususe perioodiline kontrollimine hõlmab aseptilise protsessi jälgendamist, mis põhineb toote asemel steriilse söötme ja/või asendusmaterjali kasutamisel. Söötme ja/või asendusmaterjali valimisel lähtutakse selle võimest jälgendada toote neid füüsikalisi omadusi, mis ohustavad aseptilise protsessi vältel toote steriilsust. Kui töötlemisetapid võivad kaudselt mõjutada tootesse sattunud mis tahes saastava mikroobi eluvõimelisust (nt aseptiliselt toodetavate pooltahkete ainete, pulbrite, tahkete materjalide, mikrokuulide, liposoomide ja muude selliste toodete puhul, mida jahutatakse, kuumutatakse või lüofiliseeritakse), töötatakse välja alternatiivsed meetodid, mis võimaldavad asjaomaseid toiminguid võimalikult täpselt jälgendada. Kui mõnes aseptilise protsessi jälgendamise etapis kasutatakse asendusmaterjale, näiteks puhvreid, ei tohi asendusmaterjal takistada võimalike saastavate organismide kasvu.

Aseptilise protsessi jälgendamine ei ole aseptilise protsessi või selle aspektide valideerimise peamine vahend. Aseptilise protsessi tõhususe määravad ära protsessi kavandamine ja kontrollimine, koolitamine ja seireandmete hindamine.

VIII.5.2. Aseptilise protsessi jälgendamisel tuleb võimalikult täpselt matkida tavapärasest aseptilisest tootmisprotsessist ja see peab hõlmama kõiki kriitilise tähtsusega tootmisetappe, kusjuures järgitakse järgmisi konkreetseid nõudeid:

- (a) aseptilise protsessi jälgendamisel hinnatakse kõiki aseptilisi toiminguid, mis viiakse läbi pärast protsessis kasutatavate materjalide steriliseerimise ja saastest puhastamise tsükleid ning mis lõppevad mahuti sulgemisega;
- (b) toodete puhul, mida ei saa filtreerida, hinnatakse kõiki täiendavaid aseptilisi etappe;
- (c) kui aseptiline tootmine toimub inertses keskkonnas, asendatakse inertgaas protsessi jälgendamisel õhuga, välja arvatud juhul, kui eesmärk on anaeroobne jälgendamine;
- (d) protsessides, mis nõuavad steriilsete pulbrite lisamist, kasutatakse vastuvõetavat asendusmaterjali samades mahutites, mis on kasutusel hinnatavas protsessis;
- (e) tuleb hoiduda üksiktoimingute (nt steriilse pulbri kuivatamise, segamise, jahvatamise ja osadeks jaotamise) eraldi jälgemisest. Iga eraldi jälgendamise juhtumi puhul esitatakse seda toetav dokumenteeritud põhjendus ja tagatakse, et eraldi jälgendamiste tulemused kokku hõlmavad jätkuvalt täielikult kogu protsessi;
- (f) lüofiliseeritavate toodete puhul peab protsessi jälgendamise kord hõlmama kogu aseptilise töötlemise ahelat, sealhulgas mahutite täitmist, transporti, kambri täitmist, representatiivset kambri viibimise aega, kambri tühendamist ja mahutite sulgemist kindlaksmääratud, dokumenteeritud ja põhjendatud tingimustes, mis vastavad halvimatele käitamisaegsetele tingimustele;

⁽³⁵⁾ Käesolevas lisas tähendab „aseptilise protsessi jälgendamine“ kogu aseptilise tootmisprotsessi jälgendamist eesmärgiga kontrollida, kas see protsess on piisav selleks, et tagada steriilsuse säilimine / hoida ära saastumist tootmise ajal. See hõlmab kõiki tavapärase tootmisega seotud toiminguid, näiteks olenevalt vajadusest seadmete montaaži, toote valmistamist, mahutite täitmist, lüofiliseerimist ja sulgemist.

- (g) Lüofiliseerimisprotsessi jälgendamisel matkitakse protsessi kõiki aspekte peale nende, mis võivad mõjutada saastavate organismide eluvõimelisust või nende kogumise tõhusust. Näiteks ei tohi lasta lahusel üle keeda ega päriselt külmuda. Tegurid, mida aseptilise protsessi jälgendamise kavandamisel vajaduse korral arvesse võtta, on muu hulgas järgmised:
- lämmastiku või muude protsessigaaside asemel õhu kasutamine vaakumi kaotamiseks;
 - lüofilisaatori steriliseerimise ja selle kasutuselevõtu vahelise pikima ajavahemiku kasutamine;
 - filtreerimise ja lüofiliseerimise vahelise pikima ajavahemiku kasutamine;
 - halvimale olukorrale vastavad kvantitatiivsed aspektid, nt kambri täitmine suurima arvu alustega ja keskkonnale avatud kambri pikima täitmisaja kasutamine.
- VIII.5.3. Aseptilise protsessi jälgendamisel võetakse arvesse neid aseptilisi toiminguid ja sekkumisi, mida teadaolevalt tehakse tavapärase tootmise ajal ja halvima olukorra puhul, samuti järgmist:
- (a) tavapärasele protsessile iseloomulikud vältimatud ja korrigeerivad sekkumised viiakse läbi tavapärase aseptilise protsessi käigus toimuvaga sarnasel viisil ja sarnase sagedusega;
 - (b) aseptilise protsessi jälgendamisel läbi viidavad sekkumised ja nende sagedus määratakse kindlaks lähtuvalt toote steriilsusega seotud hinnatud riskidest.
- VIII.5.4. Aseptilise protsessi jälgendamist ei tohi kasutada tarbetud saastumisriski põhjustava tegevuse õigustamiseks.
- VIII.5.5. Aseptilise protsessi jälgendamise kava väljatöötamisel on asjakohased järgmised elemendid:
- (a) asjakohaseid muutujaid, näiteks mahuti suurust ja liini kiirust hõlmavate halvimate tingimuste ning nendest protsessile tuleneva mõju kindlakstegemine. Nende muutujate väärtuste valik peab olema hindamise tulemuste alusel põhjendatud;
 - (b) representatiivsete suuruste kindlakstegemine valideerimisel kasutatavate mahuti ja sulguri kombinatsioonide jaoks. Eri toodete jaoks sama mahuti ja sulguri konfiguratsiooni valideerimisel võib kaaluda äärmusepõhise või maatriksipõhise lähenemisviisi kasutamist, kui teaduslikest põhjendustest nähtub, et asjaomased protsessid on üheväärased;
 - (c) aseptilise protsessi ajal keskkonnaga kokku puutuvate seadmete ja toote pikima lubatud seisuaaja kindlaksmääramine;
 - (d) sellise igasse mahutisse lisatava koguse kindlaksmääramine, mis on piisav selle tagamiseks, et sööde puutub kokku seadmete ja koostisosade kõikide pindadega, mis võivad otseselt põhjustada toote saastumist. Ühtlasi peab kasutatava koguse puhul jääma piisavalt vaba ruumi võimaliku mikroobikasvu toetamiseks ja selle tagamiseks, et kontrolli käigus on võimalik tuvastada hägusust;
 - (e) tavapärase aseptilises tootmisprotsessis kasutatava inertgaasi asendamine õhuga, välja arvatud juhul, kui eesmärk on anaeroobne jälgimine. Sellisel juhul kaalutakse vajaduse korral võimalust kasutada üldise valideerimisstrateegia raames aeg-ajalt ka anaeroobset jälgendamist;
 - (f) valitud sööde peab võimaldama kasvatada kindlaksmääratud rühma võrdlusmikroorganisme, mida on kirjeldatud asjaomasel farmakopöas, ning piisavalt representatiivseid kohalikke isolaate ⁽³⁶⁾;
 - (g) mikroobisaaste tuvastamise meetod peab teaduslikust põhjendusest lähtuvalt võimaldama tagada saastumise usaldusväärse tuvastamise;

⁽³⁶⁾ Käesolevas lisas tähendab „kohalik isolaat“ tegevuskohas esinevat piisavalt representatiivset mikroorganismi, mida sageli leitakse konkreetse klassi tsoonis või alal – eelkõige A- või B-klassi alal – tehtava keskkonnaseire käigus, töötajate seire käigus või steriilsustesti positiivse tulemusena.

- (h) protsessi jälgendamine peab kestma piisavalt kaua, et võimaldada veenduda protsessi, sekkumisi läbi viivate töötajate, töövahetuste vahetumise ja töötlemiskeskkonna sobivuses;
 - (i) kui tootja kasutab erisuguseid või pikendatud töövahetusi, kavandatakse aseptilise protsessi jälgendamine nii, et see hõlmaks toote steriilsust ohustada võivate töövahetustega seotud tegureid, näiteks pikimat ajavahemikku, mille jooksul töötaja võib puhasruumis viibida;
 - (j) aseptilise tootmise protsessi peatumist tingivate tavapäraste katkestuste jälgendamine (nt töövahetuste vahetumine, anumate taastäitmine, lisaseadmete kasutuselevõtt);
 - (k) selle tagamine, et keskkonnaseiret tehakse protsessi jälgendamisel algusest lõpuni ja sellisel viisil, nagu see on nõutav tavapärasel tootmisel;
 - (l) järjestikutootmise puhul – näiteks tõkestustehnoloogia kasutamise korral või steriilsete toimeainete tootmisel – kaalutakse protsessi jälgendamise kavandamist ja läbiviimist selliselt, et matkitakse nii järjestikutootmise tsükli alguse kui ka lõpuga seotud riske, ning selle tõendamist, et järjestikutootmise tsükli kestusest ei tulene mingeid riske;
 - (m) täiendava kindluse saamiseks võib kasutada tootmise lõpetamise või järjestikutootmise tsükli lõpetamise etapi aseptilise protsessi jälgendamist; sellise lähenemisviisiga ei saa aga asendada tavapärast aseptilise protsessi jälgendamist.
- VIII.5.6. Steriilsete toimeainete puhul peab partii olema piisavalt suur, et võimaldada jälgendada toiminguid nii tavapärastes kui ka halvimal olukorral vastavates tingimustes ja hõlmata kõiki steriilse tootega kokku puutuda võivaid pindasid. Peale selle hinnatakse kõiki jälgendamisel kasutatavaid materjale (asendusmaterjale või söödet) mikroobide suhtes. Jälgendamisel kasutatavad materjalid peavad olema piisavad, et tagada jälgendatava protsessi hindamise usaldusväärsus, ega tohi vähendada mikroorganismide kogumise tõhusust.
- VIII.5.7. Aseptilise protsessi jälgendamine viiakse läbi algse valideerimise raames ning selleks tehakse vähemalt kolm järjestikust rahuldavate tulemustega jälgendamiskatset, mis hõlmavad kõiki töövahetusi, mille ajal asjaomane aseptiline protsess võib aset leida. Peale selle on aseptilise protsessi jälgendamine kohustuslik pärast iga olulist töötavade, ruumide, taristu või seadmetega seotud muudatust, mis võib mõjutada toote steriilsust (nt kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete süsteemi ning muude seadmete muutmine, protsessimuudatused, töövahetuste või töötajate arvu muutmine või ulatuslik tööseisak). Samuti korraldatakse aseptilise protsessi jälgendamist (perioodilist kordusvalideerimist) iga aseptilise protsessi, iga täitmislüüsi ja iga töövahetuse puhul tavaliselt kaks korda aastas (umbes iga kuue kuu järel). Iga töötaja osaleb igal aastal vähemalt ühel edukal aseptilise protsessi jälgendamisel. Kaalutakse võimalust jälgendada aseptilist protsessi pärast viimase partii valmimist tootmise seiskamise eel, enne pikka tegevusetuse perioodi ja enne lüüsi kasutuselt kõrvaldamist (st lõplikku tootmisprotsessist eemaldamist) või ümberpaigutamist.
- VIII.5.8. Käsitsi tehtavate toimingute (nt aseptilise kokkusegamise ja täitmise) puhul valideeritakse iga mahutiliik, mahutisulgurite liik ja seadmete jada algselt nii, et iga töötaja osaleb vähemalt kolmel järjestikusel edukal aseptilise protsessi jälgendamisel, ning valideeritakse umbes iga kuue kuu järel uuesti nii, et iga töötajaga viiakse läbi üks aseptilise protsessi jälgendamine. Aseptilise protsessi jälgendamisel kasutatava partii suurus peab vastama tavapärasel aseptilisel tootmisprotsessil kasutatava partii suurusele.
- VIII.5.9. Aseptilise protsessi jälgendamisel töödeldavate (täidetavate) mahutite arv peab olema piisav, et võimaldada tõhusalt jälgendada kõiki aseptilisele tootmisprotsessile iseloomulikke toiminguid. Täidetavate mahutite arvu valikut põhjendatakse saastumise ärahoidmise strateegia raames. Tavaliselt täidetakse vähemalt 5 000 kuni 10 000 mahutit. Väikeste (nt alla 5 000 mahutiga) partide puhul peab aseptilise protsessi jälgendamisel kasutatavate mahutite arv olema vähemalt sama suur kui toodetavas partiis.

- VIII.5.10. Aseptilise protsessi jälgendamise käigus täidetud mahuteid tuleb enne inkubeerimist raputada või keerutada või need ümber pöörata, et tagada söötme kokkupuude mahuti kõikide sisepindadega. Kõiki aseptilise protsessi jälgendamisel kasutatavaid terviklikke mahuteid – sealhulgas sellise defektiga mahuteid, mis mahuti terviklikkust oluliselt ei mõjuta (nt kosmeetilise defektiga mahuteid), ning mittepurustava kontrolli läbinud mahuteid – inkubeeritakse ja hinnatakse.

Kui protsessi jälgendamise ajal mõni mahuti kõrvaldatakse ja seda ei inkubeerita, peavad kõrvaldatavad mahutid olema võrreldavad tavapärase täitmise ajal kõrvaldatavate mahutitega, kusjuures kõrvaldamine on lubatud üksnes juhul, kui tootmisel kohaldatava standardse töökorraga on ette nähtud, et sama olukorra puhul tuleb mahutid kõrvaldada (st sekkumise liik, asukoht liinil ja kõrvaldatavate mahutite täpne arv on samad). Söötmega täitmise käigus toimuva sekkumise ajal ei tohi ühelgi juhul kõrvaldada rohkem mahuteid kui tootmise ajal. Tavapärase tootmise ajal kõrvaldamise näitena võib tuua mahutite kõrvaldamise pärast seadistamisprotsessi või mõnda konkreetset liiki sekkumist.

- VIII.5.11. Kui tootmisprotsessis kasutatakse materjale, mis puutuvad kokku toote pinnaga, kuid seejärel kõrvaldatakse (nt toote loputamise puhul), viiakse aseptilise protsessi jälgendamise raames läbi kõrvaldatava materjali inkubeerimine söötmega, välja arvatud juhul, kui on võimalik selgelt tõendada, et asjaomane jäätmekäitlusprotsess ei mõjuta toote steriilsust.

- VIII.5.12. Aseptilise protsessi jälgendamise käigus toimuva täitmise järel viiakse läbi inkubeerimine läbipaistvas mahutis, et mikroobide kasvu oleks võimalik visuaalselt tuvastada. Kui tootemahuti ei ole läbipaistev (nt tumeda klaasi või läbipaistmatu plasti puhul), võib saaste tuvastamise hõlbustamiseks asendada selle identse ehitusega läbipaistva mahutiga. Kui identse konfiguratsiooniga läbipaistva mahutiga asendamine ei ole võimalik, töötatakse välja sobiv meetod mikroobide kasvu tuvastamiseks ja valideeritakse see. Saastunud mahutitest eraldatud mikroorganismid identifitseeritakse võimaluse korral liigi tasandil, et hõlbustada tõenäolise saasteallika kindlakstegemist.

- VIII.5.13. Aseptilise protsessi jälgendamise käigus täidetud mahuteid inkubeeritakse tarbetu viivitusega, et tagada võimaliku saaste puhul suurim võimalik kogumistõhusus. Inkubeerimistingimuste ja -aja valik peab olema teaduslikult põhjendatud ja need näitajad valideeritakse, et tagada nõuetekohane tundlikkus mikroobisaaste tuvastamisel.

- VIII.5.14. Pärast inkubeerimise lõpetamist kontrollivad aseptilise protsessi jälgendamise käigus täidetud mahuteid töötajad, kes on saanud asjakohase väljaõppe ja on mikrobioloogilise saaste tuvastamiseks kvalifitseeritud. Selline kontroll viiakse läbi tingimustes, mis hõlbustavad mikroobisaaste tuvastamist. Peale selle võetakse täidetud mahutite hulgast positiivse kontrollina kasutatavad proovid, mida inokuleeritakse sobiva valiku võrdlusorganismidega ja sobivalt representatiivsete kohalike isolaatidega.

- VIII.5.15. Soovitud tulemus on kasvu puudumine. Saastunud mahuti tuvastamise korral loetakse aseptilise protsessi jälgendamine ebaõnnestunuks ja võetakse järgmised meetmed:

- viiakse läbi uurimine kõige tõenäolisema(te) algpõhjus(t)e kindlakstegemiseks;
- määratakse kindlaks asjakohased parandusmeetmed ja rakendatakse neid;
- tehakse piisav arv edukaid järjestikusi aseptilise protsessi jälgendamisi (tavaliselt vähemalt kolm) selle tõendamiseks, et protsess on taas kontrolli alla saadud;
- vaadatakse viivitamata läbi kõik asjakohased andmed pärast viimast edukat aseptilise protsessi jälgendamist toimunud aseptilise tootmise kohta. Läbivaatamise tulemusena koostatakse muu hulgas riskihinnang võimalike rikkumiste kohta partiide puhul, mis on toodetud pärast viimast edukat aseptilise protsessi jälgendamist. Peale selle peab uurimine hõlmama ka kõiki teisi veel turule laskmata partiiidid. Iga nende vabastamise kohta tehtava otsuse puhul võetakse arvesse kõnealuse uurimise tulemusi;
- kõik tooted, mis on toodetud asjaomasel liinil pärast protsessi ebaõnnestunud jälgendamist, pannakse karantiini seniks, kuni protsessi jälgendamise ebaõnnestumise põhjused on edukalt kõrvaldatud;

- (f) kui algpõhjuse uurimisest nähtub, et ebaõnnestumine oli seotud töötaja tegevusega, võetakse meetmeid asjaomase töötaja tegevuse piiramiseks, kuni ta on läbinud uue koolituse ja korduskvalifitseerimise;
 - (g) tootmist jätkatakse alles pärast eduka kordusvalideerimise lõpuleviimist.
- VIII.5.16. Aseptilise protsessi iga jälgendamine tuleb täies ulatuses dokumenteerida ja see teave peab hõlmama töödeldud mahutite (nt täidetud, inkubeeritud ja inkubeerimata jäetud mahutite) andmete võrdlust. Dokumentatsioonis esitatakse muu hulgas põhjendus täidetud, kuid inkubeerimata jäetud mahutite kohta. Kõik aseptilise protsessi jälgendamise käigus toimunud sekkumised registreeritakse koos iga sekkumise algus- ja lõppaja ning selles osalenud isiku(te) andmetega. Kõik mikroobiseire andmed ja muud testimisandmed registreeritakse aseptilise protsessi jälgendamisel kasutatava partii dokumentatsioonis.
- VIII.5.17. Aseptilise protsessi jälgendamise võib katkestada üksnes olukorras, kus vastavalt kirjalikule korrale on nõutav kaubanduslike partiide võrdne käsitlemine. Sellistel juhtudel viiakse läbi uurimine ja dokumenteeritakse see.
- VIII.5.18. Aseptilise protsessi valideerimist korratakse, kui asjaomane aseptiline protsess ei ole pikema aja jooksul kasutuses olnud või kui protsessi, seadmeid, töökorda või keskkonda on muudetud nii, et sellel võib olla mõju asjaomasele aseptilisele protsessile, või kui lisandub uusi tootemahuteid või mahuti ja sulguri kombinatsioone.

IX JAGU

KVALITEEDIKONTROLL

- IX.1. Peavad olema olemas nõuetekohase väljaõppega töötajad, kellel on kogemused mikrobioloogia ja steriilsuse tagamise valdkonnas ning protsesse käsitlevad teadmised, mis võimaldavad toetada tootmistevõime ja keskkonnaseire korra kavandamist ning mis tahes uuringuid, milles hinnatakse mikrobioloogiaga seotud sündmuste mõju steriilse toote ohutusele.
- IX.2. Toorainete, koostisosade ja toodete spetsifikatsioonid peavad sisaldama mikroobide, osakeste ja endotoksiinide/pürogeenide sisalduse piirnorme käsitlevaid nõudeid, kui seda peetakse seireandmetest ja üldisest saastumise ärahoidmise strateegiast lähtuvalt vajalikuks.
- IX.3. Nii aseptilist täitmist nõudvate kui ka lõppetapis steriliseeritavate toodete puhul tehakse iga partiiga biokoormuse test ning selle tulemusi võetakse arvesse partii lõplikul läbivaatamisel. Vahetult enne steriliseerimiseks ette nähtud lõppfiltrit või lõppetapis steriliseerimise protsessi mõõdetava biokoormusega seotud piirnormid kehtestatakse lähtuvalt kasutatava meetodi tõhususest. Proovid võetakse nii, et need oleksid representatiivsed halvima stsenaariumi suhtes (nt seisuaia lõpus). Kui lõppetapis steriliseeritavate toodete jaoks on kehtestatud ülemäärane steriliseerimise ⁽³⁷⁾ parameetrid, jälgitakse biokoormust sobivate kavakohaste ajavahemike järel.
- IX.4. Toodete puhul, mida võib vabastada parameetripõhiselt, töötatakse välja toetav programm steriliseerimiseks biokoormuse seireks, mida tehakse tootega täitmise järgselt enne steriliseerimistsükli alustamist, ning iga partii puhul viiakse läbi biokoormuse test. Kohad, kust täidetud mahutite proovid enne steriliseerimist võetakse, valitakse lähtuvalt halvima stsenaariumi ja need peavad olema partii suhtes representatiivsed. Kõik biokoormuse testi käigus tuvastatud organismid identifitseeritakse ja ühtlasi tehakse kindlaks nende mõju steriliseerimisprotsessi tõhususele. Vajaduse korral jälgitakse ka endotoksiinide/pürogeenide sisaldust.
- IX.5. Valmistootega tehtav steriilsustest peab olema asjaomase toote jaoks valideeritud. Tegemist on pelgalt viimase testiga steriilsuse tagamiseks vajalike kriitilise tähtsusega kontrollimeetmete jadas ning seda ei tohi kasutada selleks, et tagada sellise toote steriilsus, mis ei vasta asjakohastele kavandamise, töökorra või valideerimisega seotud parameetritele.

⁽³⁷⁾ Käesolevas lisas tähendab „ülemäärane steriliseerimine“ protsessi, mis on piisav selleks, et vähendada minimaalselt 1 minuti suuruse D-väärtusega mikroorganismide sisaldust vähemalt 12 log₁₀-ühikut.

- IX.6. Steriilsustest tehakse aseptilistes tingimustes. Peale selle peavad steriilsustesti jaoks võetud proovid olema kogu partii suhtes representatiivsed, kuid eelkõige peavad nende hulgas olema proovid, mis on võetud partii nendest osadest, mille saastumise riski peetakse kõige suuremaks, näiteks:
- aseptilist täitmist nõudvate toodete puhul peavad proovide hulgas olema partii tootmise alguses ja lõpus täidetud mahutid. Täiendavate proovide võtmise üle (nt pärast kriitilise tähtsusega sekkumist) otsustatakse riskipõhiselt;
 - lõpp-pakendis kuumsteriliseeritud toodete puhul peavad võetud proovid olema representatiivsed halvima võimaliku asukoha suhtes (nt pärinema kambritäie sellest osast, mis võis jääda kõige jahedamaks või kuumeneda kõige aeglasemalt);
 - lüofiliseeritud toodete puhul võetakse proovid lüofilisaatori eri kambritäitest.
- Märkus: kui tootmisprotsessi tulemusena tekivad alampartiid (nt lõppetapis steriliseeritavate toodete puhul), võetakse proovid igast alampartiist ja tehakse steriilsustest iga alampartiiga. Vajaduse korral kaalutakse eraldi testimist ka muude valmistootelega tehtavate testide puhul.
- IX.7. Kui steriilsustesti tulemust ei ole võimalik teada saada enne toote vabastamist, sest toote säilimisaeg on liiga lühike, peavad kindlakstehtud riskide vähendamiseks rakendatavad täiendavad protsessikontrollid ja seire ja/ või alternatiivsed katsemeetodid olema teaduslikult põhjendatud ja need dokumenteeritakse.
- IX.8. Ükski steriilsustesti proovide välispindade testimisele saastest puhastamiseks kasutatav protsess (nt töötlus aurustatud vesinikperoksiidi või ultraviolettkiirgusega) ei tohi negatiivselt mõjutada katsemeetodi tundlikkust ega proovi usaldusväärsust.
- IX.9. Toote testimisel kasutatava söötme kvaliteeti kontrollitakse enne kasutamist vastavalt asjaomasele farmakopöale. Keskkonnaseireks ja aseptilise protsessi jälgendamiseks kasutatavaid söötmeid testitakse enne kasutamist kasvu toetamise suhtes ning selleks kasutatakse nii teadusliku põhjenduse alusel valitud kindlaksmääratud rühma võrdlusmikroorganisme kui ka sobivalt representatiivseid kohalikke isolaate. Söötme kvaliteedikontrolli testi teeb tavaliselt lõppkasutaja. Kui tuginetakse allhanke korras või tarnija tehtavale söötme testimisele, tuleb seda põhjendada ning võtta nõuetekohaselt arvesse maismaa- ja veetranspordi tingimusi.
- IX.10. Asjaomaste liigitatud alade kohta kogutud keskkonnaseire andmed ja suundumuste andmed vaadatakse tootepartii sertifitseerimise või vabastamise käigus läbi. Peab olema kehtestatud kirjalik kord, milles on kirjeldatud meetmeid, mida tuleb võtta juhul, kui selgub, et keskkonnaseire andmed hälbivad üldisest suundumusest või nende puhul on ületatud kehtivaid piirnorme. Kui lühikese säilimisajaga toodete puhul ei ole tootmisaegsed keskkonnaseire andmed veel kättesaadavad, tuleb läbivaatamisel kasutada uusimaid kättesaadavaid andmeid. Peale selle võib kaaluda kiir-/alternatiivmeetodite kasutamist.
- IX.11. Kui tootmises kasutatakse kiireid ja automatiseeritud mikroobiseire meetodeid, peavad need olema asjaomas(t) e too(de)te või protsessi(de) jaoks valideeritud.

II LISA

BIOLOOGILISED JA IMMUNOLOOGILISED TOOTED

I. KOHALDAMISALA

- I.1. Käesolevas lisas esitatud lisanõudeid kohaldatakse bioloogiliste ja immunoloogiliste veterinaarravimite tootmise, kontrolli ja testimise suhtes, välja arvatud selliste inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes, mis on toodetud epidemioloogilises üksuses olevalt loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatud kõnealuse looma või kõnealuste loomade raviks samas epidemioloogilises üksuses või looma või loomade raviks üksuses, millel on tõendatud epidemioloogiline seos.

Kogu lisas tuleb mõisteid „bioloogiline veterinaarravim“ ja „bioloogiline ravim“ mõista nii, et need hõlmavad ka immunoloogilisi ravimeid.

- I.2. Antibiootikume üldiselt bioloogiliste ravimitena ei käsitata. Tootjatel soovitatakse siiski järgida selles lisas esitatud nõudeid seoses käesolevas dokumendis kirjeldatud tootmisprotsessidega, mida kasutatakse selliste veterinaarravimite tootmisel.
- I.3. Tabelis 1 on esitatud tootmistegevused, mis üldiselt kuuluvad käesoleva lisa kohaldamisalasse.

Tabel 1

Materjali liik ja allikas	Näitlik toode	Käesoleva lisaga hõlmatud tootmisetapid on esitatud hallil taustal Hea tootmistava nõuded suurenevad varasematest etappidest (nt kogumine) kuni tootmise lõppetappideni (lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine). Varasemates tootmisetappides tuleb järgida vähemalt hea tootmistava põhimõtteid.			
Inimpäritoluga materjal	Uriinist saadud ensüümid, hormoonid	Materjali kogumine ⁽¹⁾	Segamine ja/või esmane töötlemine	Eraldamine ja puhastamine	Lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine
Loomsed või taimsed allikad (geneetiliselt muundamata/täppismuutmata)	Hepariinid, insuliin, ensüümid, valgud, allergeenieks-trakt, immuunseerumid	Taimse või loomse materjali kogumine ⁽²⁾	Tükeldamine, segamine ja/või esmane töötlemine	Eraldamine ja puhastamine	Lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine
Viirus või bakter / käärimiskultuur / rakukultuur vms.	Viirus- või baktervaksii-nid; ensüümid, valgud	Lähterakupanga, tööarakupanga, lähtekülvi, töökülvi loomine ja säilitamine ⁽³⁾	Kääritamine ja/või rakukultuuri kasvatamine	Inaktiveeri-mine (asjakohasel juhul), eraldamine ja puhastamine	Lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine
Biotehnoloogia – käärimiskultuur/ rakukultuur	Rekombinant-sed tooted, monokloon-sed antikehad, allergeenid, vaksii-nid	Lähterakupanga ja tööarakupanga, lähtekülvi, töökülvi loomine ja säilitamine ⁽⁴⁾	Kääritamine ja/või rakukultuuri kasvatamine	Eraldamine, puhastamine, modifitseeri-mine	Lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine
Loomsed allikad (geneetiliselt muundatud/täppismuudetud)	Rekombinant-sed valgud	(Geneetiliselt muundatud/täppismuudetud) lähte- ja tööarakude pangad	Kogumine, tükel-damine, segamine ja/või esmane töötlemine	Eraldamine, puhastamine, modifitseeri-mine	Lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine

Materjali liik ja allikas	Näitlik toode	Käesoleva lisaga hõlmatud tootmisetapid on esitatud hallil taustal Hea tootmistava nõuded suurenevad varasematest etappidest (nt kogumine) kuni tootmise lõppetappideni (lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine). Varasemates tootmisetappides tuleb järgida vähemalt hea tootmistava põhimõtteid.			
Taimsed allikad (geneetiliselt muundatud/ täppismuudetud)	Rekombinant- sed valgud, vaktsiinid, allergeenid	(Geneetiliselt muundatud/ täppismuudetud) lähte- ja töörakkude pangad	Kasvatamine, kogumine ⁽²⁾	Esialgne ekstraheeri- mine, eraldamine, puhastamine, modifitseeri- mine	Lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine

⁽¹⁾ Järgida tuleb hea tootmistava põhimõtteid.

⁽²⁾ Vt IV jagu hea tootmistava põhimõtete kohaldamise ulatuse kohta.

⁽³⁾ Vt VI jagu hea tootmistava kohaldamise ulatuse kohta.

⁽⁴⁾ Vt VI jagu hea tootmistava kohaldamise ulatuse kohta. Töörakupanga säilitamine toimub eeldatavasti hea tootmistava kohases keskkonnas.

⁽⁵⁾ Kohaldatakse head põllumajandustava ja taimse päritoluga lähtematerjali kogumise head tava.

- I.4. Pideva protsessi puhul, mis algab bioloogilisest materjalist toimeaine saamise või eraldamisega ja lõpeb valmistoote (nt rakke või faage sisaldava veterinaarravimi või viirusepõhise vaktsiini) tootmisega, kohaldatakse käesolevas määruses sätestatud nõudeid kogu tootmisprotsessi suhtes.

II. TÖÖTAJAD

- II.1. Bioloogiliste toodete tootmise ja testimise aladel töötavad töötajad (sealhulgas puhastus- ja hooldustöötajad) peavad läbima esmase koolituse ja korduvad täiendkoolitused, milles käsitletakse konkreetseid tootetavaid tooteid ja nende töötajate vastavaid ülesandeid, sealhulgas toote, töötajate ja keskkonna kaitsmise meetmeid; samuti tuleb vajaduse korral läbida mikrobioloogiaalne koolitus.
- II.2. Töötajaid kaitstakse võimaliku nakatumise eest tootmises kasutatavate bioloogiliste mõjuritega. Teadaolevalt inimestel haigusi põhjustavate bioloogiliste mõjurite puhul võetakse asjakohased meetmed, et ennetada mõjuriga või katseloomadega töötavate töötajate nakatumist. Vajadust mööda pakutakse asjakohast vaktsineerimist ja tervisekontrolli, võttes arvesse tootetava toote (nt BCG vaktsiin ⁽¹⁾, marutõve, brutselloosi, leptospiroosi vastased tooted, tuberkuliinitooted) eriomadusi ja töötajate ülesandeid.
- II.3. Kui asjaomane töötaja teatab tervises seisundist, millel võib olla negatiivne mõju toote kvaliteedile, või ilmneb selline tervises seisund muul viisil, keelatakse juurdepääs tootmis- või kontrollialale.
- II.4. Kui see on vajalik ristsaastumise võimaluse minimeerimiseks, piiratakse kõigi töötajate (sealhulgas kvaliteedikontrolli, hoolduse ja puhastamisega tegelevate töötajate) liikumist kvaliteediriskide juhtimise põhimõtete alusel ⁽²⁾. Üldiselt ei tohi töötajad liikuda aladelt, kus toimub kokkupuude elusate mikroorganismidega või geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga organismidega, toksiinide või loomadega, aladele, kus käideldakse muid tooteid või teistsuguseid organisme. Kui selline liikumine on vältimatu, tuleb rakendada asjakohaseid riskidega proportsionaalseid saastumise ärahoidmise meetmeid.

⁽¹⁾ Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaktsiin.

⁽²⁾ Töötajad, kes sisenevad isoleeritud alale, kus eelnenud 12 tunni jooksul ei ole organisme lahtiselt käideldud, ei käsitata saastumisohtu olevana, välja arvatud juhul, kui asjaomane organism on bioloogiline mõjur, kusjuures vastavat haigust asjaomases riigis või geograafilises piirkonnas ei esine või rakendatakse asjaomases riigis või geograafilises piirkonnas selle suhtes profülaktilisi meetmeid või likvideerimisprogrammi.

- II.5. Rakendatakse asjakohaseid meetmeid, et ennetada bioloogiliste mõjurite sattumist väljapoole tootmisettevõtet koos kandjana toimivate töötajatega. Olenevalt bioloogilise mõjuri liigist võivad sellised meetmed hõlmata riiete täielikku vahetamist ja kohustuslikku duši võtmist enne tootmisalalt lahkumist.

III. RUUMID JA SEADMED

III.1. **Ruumid**

- III.1.1. Ruumid peavad olema projekteeritud nii, et tootele ja keskkonnale avalduvad riskid oleksid ohjatud. Seda on võimalik saavutada kinniste, puhaste või kontrollitavate alade kasutamisega. Täpsemalt tuleks arvesse võtta järgmist.

- (a) Väga patogeenseid bioloogilisi elusmõjureid käideldakse isoleeritud aladel (sealhulgas kvaliteedikontrolli toimingud, uurimistöo- ja diagnostikateenused jne). Isoleerituse taset kohandatakse vastavalt mõjuri patogeensusele.
- (b) Ilma et see piiraks teatavate bioloogiliste organismide puhul nõutavate isoleerimismeetmete kohaldamist, nagu on ette nähtud punktis a, võib bioloogiliste mõjurite tootmine üldjuhul toimuda kontrollitavatel aladel, tingimusel et see toimub täielikult suletud ja steriliseeritud seadmetes ning kõik asjakohased ühendused on tehtud I lisas esitatud nõuete kohaselt.
- (c) Inaktiveeritud bioloogilisi mõjureid käideldakse puhastel aladel. Puhtaid alasid kasutatakse ka hulkraksetest organismidest eraldatud nakatumata rakkude ja vajaduse korral ka filtreerimise teel steriliseeritud söötmete käitlemiseks.
- (d) Nende toodete või koostisosade lahtine käitlemine, mida hiljem ei steriliseerita, toimub vastavalt I lisas kirjeldatud nõuetele, kui see on asjakohane.
- (e) Ühes alas käideldakse konkreetsel ajal ainult üht bioloogilist mõjurit, välja arvatud segamise ja sellele järgneva täitmise korral (või kui kasutatakse suletud süsteeme).
- (f) Sellised tootmistoiimingud, nagu rakkude säilitamine, söötmete ettevalmistamine, viirusekultuuri hooldamine jms, mis tõenäoliselt põhjustavad saastumist, tehakse eraldi aladel, välja arvatud juhul, kui saastumise vältimiseks on võimalik võtta asjakohaseid korralduslikke ja tehnilisi meetmeid.
- (g) Tootmisalad, kus käideldakse desinfitseerimisele eriti resistentseid bioloogilisi mõjureid (nt spoore moodustavaid baktereid), eraldatakse ja neid kasutatakse sellel konkreetsel otstarbel kuni bioloogiliste mõjurite inaktiveerimiseni, välja arvatud juhul, kui saastumise vältimiseks on võimalik võtta asjakohaseid korralduslikke ja tehnilisi meetmeid.

- III.1.2. Saastumise ärahoidmise strateegia osana kohandatakse keskkonnakontrolli meetmete ulatust tootmisruumide tahkete osakeste ja mikroobidega saastumise osas vastavalt toimeainele, vahe- või valmistootele ja tootmisetapile, võttes arvesse lähtematerjali võimalikku saastumisastet ja tootele avalduvaid riske. Kui see on kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetest lähtudes asjakohane, täiendatakse keskkonnaseireprogrammi meetoditega, millega on võimalik tuvastada konkreetsete mikroorganismide (nt peremeesorganism, pärmseened, hallitusseened, anaeroobsed organismid vms) esinemine.

- III.1.3. Tootmis- ja ladustamisruumid, protsessid ning keskkonna klassifitseerimine kavandatakse nii, et on ära hoitud toodete saastumine väljastpoolt. Kui protsessid ei ole suletud ja seetõttu puutub toode vahetult kokku ruumikeskkonnaga (nt lisaainete, söötmete, puhvrite, gaaside lisamise ajal), kehtestatakse piisavad kontrollimeetmed, sealhulgas tehnilised ja keskkonnakontrolli meetmed. Rakendatakse I lisas käsitletud asjakohaseid aspekte, sealhulgas nõutavate keskkonnaklasside ja nendega seotud kontrollimeetmetega seotud aspekte.

- III.1.4. Õhukäitlusseadmed projekteeritakse ja ehitatakse ning neid hooldatakse nii, et ristsaastumise risk eri tootmisalade vahel on minimaalne, et asjakohasel juhul tagada vajalik eraldatus, kusjuures võib esineda vajadus, et need seadmed asjaomasele tootmisalale eriomased. Kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetele tuginedes kaalutakse otsevooluga ventilatsioonisüsteemi kasutamist.

- III.1.5. Steriilsete toodete töötlemise aladel kasutatakse ülerõhku, kuid teatavatel aladel, kus võib toimuda kokkupuude patogeenidega, on nende isoleerimise eesmärgil lubatud alarõhk. Kui endast konkreetset riski kujutavate materjalide (nt patogeenid) aseptiline töötlemine toimub alarõhuga aladel või kasutatakse ohutuskappi, tuleks need ümbritseda asjakohase klassiga puhta alaga, kus valitseb ülerõhk. Sellised rõhuerinevused tuleb selgelt kindlaks määrata ja neid tuleb asjakohaste häireseadete abil pidevalt jälgida.
- III.1.6. Ventilatsioonifiltrid peavad olema hüdrofoobsed ning nende kavandatud tööga valideeritud, nende töökindlust katsetatakse regulaarselt, lähtudes asjakohastest kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetest.
- III.1.7. Kui see on saastumisrisi vähendamiseks vajalik, peavad seadmete läbipääsud ja riietusruumid olema varustatud blokeerimismehhanismi või muu asjakohase süsteemiga, mis takistab korraga avada rohkem kui üht ust. Riietusruumidesse juhitakse õhku, mis on filtreeritud sama standardi kohaselt kui tööala õhk, ning need peavad piisava õhuringluse tekitamiseks olema varustatud õhu väljatõmbeseadmetega, mis ei sõltu tööala väljatõmbeseadmetest. Seadmete läbipääsused ventileeritakse tavaliselt samal viisil, kuid ka ventileerimata või ilma väljatõmbeta läbipääsused võivad olla vastuvõetavad.
- III.1.8. Äravoolusüsteemid projekteeritakse nii, et ristsaastumise riski minimeeriseks on heitvett võimalik tõhusalt neutraliseerida või saastest puhastada. Selleks, et minimeerida väliskeskkonna saastumise risk, tuleb vastavalt jäätmematerjalide bioloogilisest ohtlikkusest tulenevale riskile järgida kohalikke eeskirju.

Isoleerimine

- III.1.9. Isoleeritud ruumid projekteeritakse nii, et oleks tagatud võimalus neid hõlpsalt desinfitseerida, ning neil peavad olema järgmised omadused.
- (a) Puudub otse väliskeskkonda suunatud ventilatsioon.
- (b) Ventileerimine alarõhul: väljatõmmatav õhk peab läbima HEPA filtrid ja seda ei lasta uuesti ringlusse mujal kui samas alas, kuid viimasel juhul tuleb kasutada täiendavaid HEPA filtreid (tavaliselt on see tingimus täidetud, kui ringlusse lastav õhk suunatakse läbi asjaomase ala tavaliste sisendõhu HEPA filtrite). Õhu ringlus alade vahel on lubatud ainult juhul, kui õhk läbib kaks väljatõmmatava õhu HEPA filtrit, millest esimese töökindlust pidevalt jälgitakse, ning kui on olemas piisavad meetmed väljatõmmatava õhu ohutuks väljalaskmiseks, kui nimetatud filter lakkab töötamast.
- Kui endast konkreetset riski kujutavate materjalide aseptiline töötlemine toimub isoleerimise eesmärgil alarõhuga aladel, peavad need alad olema kombineeritud asjakohase puhtusklassiga ülerõhuga alaga. Sellised rõhuerinevused tuleb selgelt kindlaks määrata ja neid tuleb asjakohaste häireseadete abil pidevalt jälgida.
- (c) Erandina punktist b tuleb nendest tootmisaladest pärit õhk, kus käideldakse eksootilisi organisme⁽³⁾, suunata läbi kahe järjestikuse HEPA filtrite komplekti ning seda ei tohi uuesti ringlusse lasta.
- (d) Võetakse kasutusele vedelate efluentide, sealhulgas sterilisaatorite, biogeneraatorite jms saastunud kondensaadi kogumise ja desinfitseerimise süsteem. Peale selle desinfitseeritakse, steriliseeritakse või põletatakse tahked jäätmed, kaasa arvatud loomakorjused asjakohasel viisil. Saastunud filtrid eemaldatakse ohutut meetodit kasutades.
- (e) Riietusruumid projekteeritakse ja neid kasutatakse õhulüüsidenä ning vajaduse korral varustatakse need pesemis- ja duširuumidega. Õhurõhu erinevused peavad olema sellised, et puudub õhuvool tööala ja väliskeskkonna vahel või tööalast väljaspool kantavate pealisriiete saastumise risk.

⁽³⁾ Käesolevas lisas tähendab mõiste „eksootiline organism“ bioloogilist mõjurit, millele vastavat haigust asjaomases riigis või geograafilises piirkonnas ei esine või rakendatakse asjaomases riigis või geograafilises piirkonnas selle suhtes kohaldatakse profülaktilisi meetmeid või likvideerimisprogrammi.

- (f) Seadmete liikumiseks ruumide vahel peab olema loodud õhulüüsisüsteem, mis on ehitatud nii, et puudub saastunud õhu vool tööala ja väliskeskkonna vahel või õhulüüsis puudub seadmete saastumise risk. Õhulüüsi suurus peab olema sobiv, et võimaldada sealt läbi suunatavate materjalide pinna tõhusast saastest puhastamist. Tuleb kaaluda ukse blokeerimismehhanismi taimeri kasutamist, et jätta piisavalt aega saastest puhastamise protsessi tõhusaks toimimiseks.
- (g) Kui see on asjakohane, kasutatakse jäätmematerjalide turvaliseks eemaldamiseks ja steriilsete esemete sissetoomiseks vahetõkke sisse paigaldatud kaheukselist autoklaavi.

III.1.10. Töötaja ja keskkonnaohutuse tagamiseks rakendatavad isoleerimismeetmed ja -protseduurid ei tohi olla vastuolus toote kvaliteedi tagamiseks rakendatavate isoleerimismeetmete ja -protseduuridega.

Tootmiskoht, kus toodetakse mitut toodet

III.1.11. Bioloogiliste ravimite tootmine tootmiskohas, kus toodetakse mitut toodet, on lubatud, kui ristsaastumise vältimiseks rakendatakse asjakohaseid meetmeid, näiteks:

- meetmed, millega välditakse tootmisega mitteseotud alade või seadmete ristsaastumist (nt ühekorrakomponentide kasutamine või tehnilised meetmed, nagu suletud süsteemid);
- enne muude toodete tootmise alustamist tehakse valideeritud puhastamis- ja saasteärastusprotseduurid, mis hõlmavad ka kütte-, ventilatsiooni- ja kliimaseadmete süsteeme;
- piirnevate alade keskkonna seire – nii tootmise ajal kui ka pärast puhastamist ja saasteärastust – lähtuvalt toodetavast mikroorganismist. Elusate ja/või spore moodustavate organismide käitlemise aladel teatavate seireseadmete (nt õhus levivate peenosakeste seire jaoks) kasutamisest tulenevaid riske tuleb nõuetekohaselt arvesse võtta;
- toodete, seadmete, abiseadmete (nt kaliibrimiseks ja valideerimiseks kasutatavate seadmete) ja ühekorraesemete liikumise/eemaldamise kontrollimise meetmed, millega välditakse muude alade, toodete või tootmisetappide saastumist (nt välditakse inaktiveeritud või toksoid-toodete saastumist inaktiveerimata toodetega);
- järjestikutootmine.

Kui tootmine hõlmab mitme väikese partii tootmist erinevatest lähtematerjalidest, tuleb rõõptöö vastuvõetavuse kaalumisel arvesse võtta selliseid tegureid nagu doonorite tervislik seisund ja kogu toote hävimise risk.

III.1.12. Lõpptoimingute (lõppkoostisega toote valmistamine, täitmine ja pakendamine) puhul võetakse spetsiaalsete ruumide vajaduse hindamisel arvesse ka asjaomase bioloogilise toote eriomadusi ja samas tootmiskohas käideldavate muude toodete, kaasa arvatud mittebioloogiliste toodete eriomadusi.

Muud lõpptoimingute kontrolli meetmed võivad hõlmata vajadust spetsiaalsete lisamisjärjestuste, segamiskiiruste, aja ja temperatuuri reguleerimise ning valgusega kokkupuute piirangute järele, samuti lekke korral võetavaid isoleerimis- ja puhastustoiminguid.

III.2. Seadmed

III.2.1. Elusorganismide ja rakkude käitlemisel, sealhulgas proovide võtmisel kasutatavad seadmed peavad olema sobivad, et vältida saastumist töötlemise ajal, hõlbustada saastest puhastamist ja steriliseerimist (kui see on asjakohane) ning vältida eri organismide või toodete segiajamist.

Eriti tuleb tähelepanu pöörata kontrollimeetmetele, millega välditakse ristsaastumist seadmete püsivalt fikseerimata osadelt, nagu torud, klapid ja filtrid (nt nende asjakohane märgistamine otstarbe järgi).

- III.2.2. Bioloogiliste mõjurite või toodete säilitamiseks kasutatavad seadmed peavad olema sobivad ja neid tuleb kasutada nii, et vältida igasugust segunemist. Kõik ladustatud esemed peavad olema selgelt ja üheselt märgistatud ning lekkekindlates mahutites.
- III.2.3. Vajaduse korral varustatakse seadmed salvestus- ja/või häiresüsteemidega (nt temperatuurikontrolli vajavad seadmed). Rikete vältimiseks rakendatakse ennetava hoolduse süsteemi koos salvestatud andmete suundumuste analüüsiga.
- III.2.4. Esmaseks isoleerimiseks kasutatavad suletud seadmed projekteeritakse nii, et kindlasti on välditud bioloogiliste mõjurite pääsemine vahetusse töökeskkonda, ning neile seadmetele tehakse korrapäraselt katselist kontrolli. Gaaside sisse- ja väljalaskevavad peavad olema kaitstud, et saavutada piisav isoleeritus, nt steriliseerivate hüdrofoobsete filtrite abil. Materjali sisestamine või eemaldamine toimub steriliseeritava suletud süsteemi abil või võimaluse korral asjakohases laminaarses õhuvoolus.
- III.2.5. Vajaduse korral steriliseeritakse seadmed valideeritud meetodi järgi nõuetekohaselt. Puhastamiseks, eraldamiseks ja kontsentreerimiseks kasutatavad seadmed steriliseeritakse või desinfitseeritakse vähemalt iga kord, kui neid kasutatakse teistsuguse toote tootmiseks. Steriliseerimismeetodite mõju seadmete tõhususele ja nõuetekohasusele uuritakse, et teha kindlaks seadmete tööiga.
- III.2.6. Kui see on asjakohane, kasutatakse kohapealse puhastuse⁽⁴⁾ ja kohapealse aurutamise⁽⁵⁾ (kohapealse steriliseerimise) süsteeme. Kääritamisanumate klapid peavad olema täielikult auruga steriliseeritavad.
- III.2.7. Külmuivatite täitmiseks on vaja sobivat puhast/isoleeritud ala. Külmuivatite tühjendamine saastab vahetut keskkonda. Seepärast tuleb ühelt poolt avatavate külmuivatite puhul puhastusruum saastest puhastada enne, kui sellesse alasse tuuakse järgmine tootmispartii, välja arvatud juhul, kui asjaomases partiis on sama(d) organism(id). Kaheükselised külmuivatid steriliseeritakse pärast iga tsükli, välja arvatud juhul, kui need avatakse puhastusruumis. Külmuivateid steriliseeritakse I lisa kohaselt. Järjestiktootmise korral tuleb neid steriliseerida vähemalt enne iga üleminekut järgmise toote tootmisele.

IV. LOOMAD

Veterinaarravimite tootmisel loomade või loomse materjali kasutamise suhtes kehtivad täiendavad erinõuded.

- (a) Bioloogilised ained ja tooted peavad vastama loomade spongiosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste („Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products“) viimasele versioonile.
- (b) Loomsete materjalide spetsifikatsioonides võetakse vajadust mööda ja kooskõlas müügiloa tingimustega arvesse loomade vanust, kaalu ja tervises seisundit.
- (c) Kui see on asjakohane, järgitakse farmakopöas esitatud nõudeid, kaasa arvatud nõuet teha teatavates etappides konkreetseid teste.
- (d) Koostatakse tervisekava probleemsete juhuslike mõjurite (zoonootilised haigused, lähteloomade haigused) seireks. Sellise kava koostamisse kaasatakse spetsialistid. Eelkõige võetakse riski- ja vähendamistegurite hindamisel arvesse usaldusväärsetest allikatest pärit aruandeid taudi levimuse kohta riigis. Selliste allikate hulka kuuluvad Maailma Loomatervise Organisatsioon (WOAH)⁽⁶⁾ ning tervise seire ja kontrollimise riikliku ja kohaliku tasandi kava(sid) käsitlev teave.

⁽⁴⁾ Käesolevas lisas tähendab mõiste „kohapealne puhastus“ meetodit, mis on tavaliselt automaatne ja mida kasutatakse seadmete sisepindade, torude, anumate ja seotud ühendusdetailide puhastamiseks ilma neid lahti võtmata.

⁽⁵⁾ Käesolevas lisas tähendab mõiste „kohapealne aurutamine“ meetodit, mis on tavaliselt automaatne ja mida kasutatakse seadmete sisepindade, torude, anumate ja seotud ühendusdetailide steriliseerimiseks ilma seadmeid lahti võtmata.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) Lähte-/doonorloomadel esinevaid terviseprobleeme uuritakse, et teha kindlaks, kas need loomad ning nendega kokku puutunud loomad sobivad jätkuvas kasutamiseks (tootmises lähtematerjali- ja tooraineallikana, kvaliteedikontrollis ja ohutuskatsetes). Otsused dokumenteeritakse.

Kehtestatakse tagasivaatav menetlus, et saada teavet otsuste tegemiseks selle bioloogilise toimeaine või ravimi jätkuva sobivuse kohta, milles kasutati või millele lisati loomset päritolu lähtematerjali või toorainet. See otsustusprotsess võib hõlmata samalt doonorloomalt varem kogutud ja säilitatud proovide uuesti analüüsimist (kui see on asjakohane), et teha kindlaks, milline oli viimane negatiivsete tulemustega loovutus.

Lähte-/doonorloomade raviks kasutatavate raviainetega seotud keeluaeg dokumenteeritakse ja selle järgi otsustatakse asjaomaste loomade eemaldamine programmi kindlaksmääratud ajavahemikeks.

- (f) Eriti tuleb pöörata tähelepanu lähte-/doonorloomade nakkuste ennetamisele ja seirele, käsitledes seejuures materjali hankimise, ruumide, loomapidamise, bioturvalisuse menetluste, uuringukorra või allapanu ja söödamaterjali kontrollimisega seotud aspekte. See on eriti oluline määratletud patogeenidest vabade⁽⁷⁾ loomade puhul, kui peavad olema täidetud Euroopa farmakopöa monograafia nõuded. Muude loomakategooriate (nt terved karjad) jaoks määratakse kindlaks loomapidamiskohad ja tervisekontroll.
- (g) Geneetiliselt muundatud või täppismuudetud genoomiga loomadest saadud toodete puhul tuleb selliste loomade lähteloomadest loomisel säilitada jälgitavus.
- (h) Bioloogiliste toimeainete ja ravimite tootmisel ja kontrollimisel kasutatavate loomade pidamisruumid peavad olema tootmis- ja kontrollimisaladest eraldatud. Sellistes loomapidamisruumides võetakse asjakohaseid isoleerimismeetmeid ja/või puhasruumidele kohaseid meetmeid ning need peavad olema eraldatud muudest loomapidamisruumidest. Eriti oluline on tagada, et loomapidamisruumid, kus hoitakse patogeensete bioloogiliste mõjurite kasutamisega seotud kvaliteedikontrolliks kasutatavaid loomi, on piisavalt isoleeritud.
- (i) Tootmiskohas tuleb loomad, bioloogilised mõjurid ja nendega tehtud testid nõuetekohaselt märgistada, et vältida segaduse riski ja ohjata kõiki kindlakstehtud ohte.
- (j) Tapamajadest pärit loomse materjali kvaliteedi ja jälgitavuse tagamiseks rakendatakse sobivaid meetmeid. Tapamajaga sõlmitavas (tarne)lepingus käsitletakse eelkõige piisavate hügieeni- ja muude vajalike kontrollimeetmete rakendamist tapamajas ning meetmeid, mis on vajalikud, et tagada hangitud materjalide jälgitavus.
- (k) Veterinaarravimite tootmisel kasutatavate loomade või loomse materjali tarneahelas ja vedamise ajal kohaldatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid (mis põhinevad kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetel), sealhulgas üksikasjalikku dokumentatsiooni jälgitavuse tagamiseks. Jälgitavuse tagamine hõlmab materjalide vedamist esialgse kogumise, osalise ja lõpliku puhastamise ning ladustamise kohtade, keskuste, komplekteerijate ja vahendajate vahel. Sellise korra üksikasjad dokumenteeritakse ning iga rikkumine registreeritakse, seda uuritakse ja võetakse vastavad meetmed.

⁽⁷⁾ Käesolevas lisas tähendab „määratletud patogeenidest vabad“ loomi, kellel ei esine kindlaks määratud patogeene. Sellised karjad on ühes ja samas keskkonnas ning neil on oma hooldajad, kes ei puutu kokku rühmadega, mis ei ole määratletud patogeenidest vabad.

V. LÄHTEMATERJALID JA TOORAINED

- V.1. Bioloogilise lähtematerjali ja tooraine (nt krüoprotektandid, toiterakud, reaktiivid, söötmed, puhvrid, seerum, ensüümid, tsütokiinid, kasvufaktorid) allikas, päritolu ja sobivus peavad olema kirjalikus spetsifikatsioonis selgelt määratletud. Spetsifikatsioon peab sisaldama kvaliteedinõudeid, et tagada materjalide sobivus kavandatud kasutusotstarbeks ja minimeerida varieeruvust (nõuded hõlmavad tootmise ja kontrollimise asjakohaseid aspekte). Eriti oluline on tagada mikrobioloogiline kontroll. Spetsifikatsioon peab vastama müügiloa tingimustele. Lähtematerjalid ja toorained peavad tootmise eri etappides olema asjakohaselt märgistatud.
- V.2. Kui lähtematerjali vabastamiseks nõutava(te) testi(de) tulemuste saamine võtab kaua aega (nt steriilsuskatse korral), võib olla lubatud lähtematerjale töödelda enne, kui testi(de) tulemused on kättesaadavad, tingimusel et võimaliku kasutuskõlbmatu materjali kasutamise riski ja selle võimalikku mõju teistele partiidele on mõistetud ja hinnatud kvaliteediriskide juhtimise põhimõtete alusel. Sellisel juhul sõltub valmistoote vabastamine kõnealuste testide rahuldavatest tulemustest.
- V.3. Hinnatakse lähtematerjalide ja toorainete saastumise riski tarneahelas liikumise ajal, pöörates erilist tähelepanu transmissiivsele spongioossele entsefalopaatiale. Samuti võetakse arvesse materjale, mis puutuvad otseselt kokku tootmisseadmete või tootega (nt söötmetega täitmise katses kasutatud söötmed või tootega kokku puutuda võivad määrdeained).
- V.4. Võetakse kasutusele kontrollistrateegia, et I lisas kehtestatud põhimõtete alusel kaitsta toodet ning kontrollida lahuste, puhvrite ja muude lisaainete valmistamist. Kontrollimeetmed, mis on nõutavad lähtematerjalide ja toorainete kvaliteedi tagamiseks ja aseptilise tootmisprotsessi korral, on eriti olulised toodete puhul, mille lõppsteriliseerimine ei ole võimalik.
- V.5. Kui on nõutav lähtematerjali ja tooraine steriliseerimine, tuleb seda teha kuumutades alati, kui võimalik. Vajaduse korral võib bioloogilise materjali inaktiveerimiseks kasutada ka muid asjakohaseid meetodeid (nt kiiritamine ja filtreerimine).
- V.6. Antibiootikumide kasutamist tootmise varastes etappides biokoormuse (nt eluskudede ja -rakkude hankimisega seotud biokoormus) vähendamiseks tuleks üldiselt vältida. Nende kasutamist tuleb nõuetekohaselt põhjendada. Sellisel juhul eemaldatakse antibiootikumid tootmisprotsessist müügiloas täpsustatud etapis.
- V.7. Kogu tarneahelas rakendatakse asjakohaseid meetmeid, millega tagatakse veterinaarravimite tootmisel kasutatava loomset ja inimpäritolu materjali jälgitavus.

Doonori (nii inimese kui ka looma) tervist käsitlevat teavet, mis mõjutab hankemenetluse tulemusel kättesaadavaks muutunud veterinaarravimi kvaliteeti, võetakse arvesse tagasinõudmismenetluses.

VI. KÜLVIPARTII- JA RAKUPANGASÜSTEEM

- VI.1. Selleks, et vältida omaduste soovimatut triivi, mis võivad tuleneda korduvate passaažide või mitme põlvkonna kasutamisest, põhineb mikroorganismide kultuurist või rakukultuurist või embrüotes ja loomades rakkude paljundamise teel saadud bioloogiliste ainete ja toodete tootmine lähte- ja töökülvide partiide ⁽⁸⁾ ja/või lähte- ja tööarakkude pankade ⁽⁹⁾ süsteemil.

⁽⁸⁾ Käesolevas lisas tähendab „lähtekülvi partii“ mikroorganismi kultuuri, mis jaotatakse ühtsest massist mahutitesse ja töödeldakse üheskoos ühe toiminguga nii, et oleks tagatud ühetaolisus ja stabiilsus ning ära hoitud saastumine.

Käesolevas lisas tähendab „töökülvi partii“ mikroorganismi kultuuri, mis on saadud lähtekülvi partiist ja ette nähtud tootmises kasutamiseks.

⁽⁹⁾ Käesolevas lisas tähendab „lätherakkude pank“ rakukultuuri, mis jaotatakse ühe toimingu käigus mahutitesse, töödeldakse üheskoos ja ladustatakse nii, et oleks tagatud ühetaolisus ja stabiilsus ning ära hoitud saastumine.

Käesolevas lisas tähendab „töörakkude pank“ rakukultuuri, mis on saadud lätherakkude pangast ja ette nähtud tootmises kasutatavate rakukultuuride ettevalmistamiseks. Sama mõistega tähistatakse ka geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga tööpanka geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga taimede või loomade puhul.

- VI.2. Passaažide arv külvipartii või rakupanga, bioloogilise toimeaine ja valmistoote vahel peab vastama müügiloas esitatud spetsifikatsioonile.
- VI.3. Toodete olusringi juhtimise osana luuakse külvipartiid ja rakupangad, sealhulgas lähte- ja tööpölvkonnad tõendatavalt sobivates tingimustes, sealhulgas kontrollitud keskkonnas, mis on piisav külvipartii ja rakupanga ning seda käitleva personali kaitsmiseks. Külvipartii ja rakupanga loomise ajal ei käidelda samal alal ega samade isikute poolt samaaegselt ühtegi muud elus- ega nakkuslikku materjali (nt viirust, rakuliini või rakutüve).
- VI.4. Nende lähtekülvi- või lähterakupankade genereerimisele eelnevate etappide kohta, kus võib kohaldada üksnes hea tootmistava põhimõtteid, peavad olema kättesaadavad dokumendid, mis hõlbustavad jälgitavust ning käsitlevad seejuures väljatöötamisel kasutatud koostisosi, millel on võimalik mõju tooteohutusele (nt bioloogilise päritoluga reaktiivid), vajaduse korral esmasest hankimisest ja geneetilisest arendamisest alates. Vaktsiinide puhul on nõutav vastavus Euroopa farmakopöa monograafia 01/2023:0062 (veterinaarias kasutatavad vaktsiinid) nõuetele.
- VI.5. Pärast lähte- ja töörakude pankade ning lähte- ja töökülvide partiide loomist järgitakse karantiini- ja vabastamise korda, sealhulgas viiakse läbi piisav iseloomustamine ja testimine saasteainete suhtes. Nende jätkuvat kasutuskõlblikkust tõendatakse täiendavalt järjestikuste tootepartiide omaduste ja kvaliteedi järjepidevusega. Tõendid külvide ja pankade stabiilsuse ja taastumise kohta dokumenteeritakse ning andmeid säilitatakse viisil, mis võimaldab suundumusi hinnata.
- VI.6. Külvipartiisid ja rakupanku ladustatakse ja kasutatakse nii, et saastumise (nt säilitatakse hermeetiliselt suletud mahutis vedela lämmastiku aurufaasis) ja muundumise riskid on minimeeritud. Eri külvide ja/või rakkude ladustamisel samal alal või samas seadmes võetakse kontrollimeetmeid, millega ristsaastumise ärahoidmiseks välditakse segiajamist ja võetakse arvesse materjalide nakkavat iseloomu.
- VI.7. Ladustamismahutid peavad olema hermeetiliselt suletud ja selgelt märgistatud ning neid tuleb hoida sobival temperatuuril. Peetakse säilitatavate varude nimekirja. Ladustamistemperatuur registreeritakse pidevalt ja kui kasutatakse vedelat lämmastikku, jälgitakse selle kogust. Kehtestatud piirnormidest kõrvalekaldumine ning parandus- ja ennetusmeetmed registreeritakse.
- VI.8. Soovitav on varud osadeks jagada ja ladustada neid osi eri kohtades, et minimeerida kogu toote hävimise riski. Sellistes kohtades võetakse kontrollimeetmeid, mis peavad tagama kindluse eelmistes punktides kirjeldatud aspektides.
- VI.9. Varude ladustamis- ja käitlemistingimuste haldamine toimub sama korra ja samade parameetrite alusel. Kui mahutid külvipartiide/rakupankade haldamise süsteemist eemaldatakse, siis neid lattu tagasi ei panda.
- VII. TOOTMINE
- VII.1. Kvaliteediriskide juhtimise põhimõtteid rakendatakse kõigis bioloogiliste veterinaarravimite tootmise etappides, et minimeerida protsesside varieeruvust ja suurendada korratavust. Rakendatud meetmete tulemuslikkust hinnatakse korrapäraselt tootekvaliteedi analüüsi käigus.
- VII.2. Kriitilised tööparameetrid (protsessiparameetrid) ja muud sisendparameetrid, mis mõjutavad toote kvaliteeti, identifitseeritakse, valideeritakse, dokumenteeritakse ja tõendatakse, et neid hoitakse nõutavates piirides.
- VII.3. Tootmisprotsessis tehtavad muudatused peavad vastama artikli 26 lõikes 3 sätestatud nõuetele. Peale selle hinnatakse regulaarselt tootmisprotsessis tehtud muudatuste kumulatiivset mõju lõpptootte kvaliteedile, ohutusele ja tõhususele.

- VII.4. Kui kasutatakse eri doonoritelt pärit lähtematerjale, rakendatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid, et minimeerida ristsaastumise või segamise riski.
- VII.5. Bioloogilise materjali puhul, mida ei saa steriliseerida (nt filtreerimise teel), toimub töötlemine aseptiliselt, et minimeerida saastumist. Rakendatakse I lisas kindlaksmääratud aseptilise tootmise nõudeid.
- VII.6. Müügiola tingimuste või asjakohasel juhul farmakopöa monograafiate tingimuste põhjal otsustatakse, kas ja millise etapini võib bioloogiliste veterinaarravimite tootmiseks kasutatavatel ainetel ja materjalidel olla kindlaksmääratud tasemel biokoormus või peavad need olema steriilsed. Rakendatakse asjakohaseid kontrollimeetmeid, et tagada konkreetsete piiride järgimine.
- VII.7. Kõigis tootmisetappides rakendatakse asjakohaseid meetmeid ja kontrollimeetmeid, et vältida või minimeerida soovimatut biokoormust ja sellega seotud metaboliitide ja endotoksiinide esinemist.
- VII.8. Esemete ja materjalide toomisel tootmisaladele rakendatakse kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetele põhinevat kontrollistrateegiat. Vajadust mööda kohaldatakse järgmist.
- (a) Aseptiliste protsesside puhul viiakse termostabiilsed esemed ja materjalid puhtale/isoleeritud alale⁽¹⁰⁾ eelistatavalt läbi kaheukselise autoklaavi või ahju. Termolabiilsed esemed ja materjalid viiakse läbi blokeerimismehhanismiga ustega õhulüüsi, kus nende pinnad tulemuslikult desinfitseeritakse. Esemete ja materjalide desinfitseerimine mujal on lubatud tingimusel, et kasutatakse mitmekordset pakkematerjali vastavalt puhtale alale sisenemise etappide arvule ning sisenemine toimub õhulüüsi kaudu koos asjakohaste pindade puhastamise meetmetega.
 - (b) Enne isoleeritud alalt mujale viimist desinfitseeritakse seadmed, klaasnõud, tootemahutite välispinnad ja muud sellised materjalid valideeritud meetodi kohaselt. Alale ja sealt ära viiakse võimalikult vähe materjale.
 - (c) Vedelad või tahked jäätmed (näiteks munade kogumisest tekkinud prügi, ühekorset külvipudelid, soovimatud kultuurid või bioloogilised mõjurid) eelistatavalt steriliseeritakse või desinfitseeritakse enne isoleeritud alalt mujale viimist. Mõnel juhul võib olla asjakohane kasutada alternatiivseid lahendusi, näiteks hermeetilisi mahuteid või torujuhtmeid.
 - (d) Kui tootmisprotsessi käigus on vaja olulisi või kriitilise tähtsusega tooraineid (nt söötmed ja puhvrid) mõõta või kaaluda (nt varieeruvusega seotud probleemide tõttu), võib nende toorainete väikesi varusid hoida tootmisalal konkreetse aja jooksul, mis põhineb kindlaksmääratud kriteeriumidel (nt partii või järjestik- tootmise korral partiiseeria tootmise kestus).
- VII.9. Tuleb tõendada, et söötmed sobivad oma kasvu soodustavate omaduste poolest kavandatud eesmärgil kasutamiseks. Võimaluse korral steriliseeritakse söötmed kohapeal.
- VII.10. Materjalide või kultuuride lisamine kääritsisse või muusse anumasse ning proovide võtmine toimub hoolikalt kontrollitud tingimustes, et vältida saastumist ja mikroorganismide puhul väljapääsemist. Lisamise ja proovivõtu ajal kontrollitakse, kas anumad on õigesti ühendatud. Kui see on asjakohane, peavad steriilsetesse biogeneraatoritesse lisatavad gaasid, söötmed, happed või leelised, vahuvastased agendid ja muud materjalid olema steriilsed.
- VII.11. Vajalik võib olla mõne tootmisprotsessi, nt käärimise pidev jälgimine (nt selliste parameetrite suhtes nagu temperatuur, pH, pO₂, CO₂ kogus ja söötme või süsinikuallika lisamise kiirus vastavalt rakkude kasvule) ning need andmed peavad olema osa partii dokumentidest. Kui kasutatakse püskikultuuri, tuleb eraldi kaaluda kvaliteedikontrolli meetmeid.

⁽¹⁰⁾ Käesolevas lisas tähendab „puhas/isoleeritud ala“ ala, mis on ehitatud ja mida kasutatakse nii, et see täidab samaaegselt nii puhta ala kui ka isoleeritud ala eesmärgid.

- VII.12. Tilkade moodustumist ja vahu teket tuleb tootmise ajal vältida või minimeerida nii palju kui võimalik. Toodete tsentrifuugimine ja segamine võiva põhjustada aerosooli moodustumist. Seepärast peab selline tegevus olema piisavalt kontrollitud, et minimeerida ristsaastumise või, kui see on asjakohane, käitlejatele või keskkonnale avalduvat riski.
- VII.13. Juhuslikud lekked kõrvaldatakse kiiresti ja ohutult (eriti elusorganismide puhul). Iga organismi või seotud organismide rühma jaoks peavad olema kättesaadavad saaste kõrvaldamise valideeritud meetmed. Kui tegemist on ühe bakteriliigi või väga sarnaste viiruste eri tüvedega, võib saaste kõrvaldamise protsessi valideerida ühe tüüpilise tüvega, välja arvatud juhul, kui on alust arvata, et asjaomaste tüvede resistentsus kasutatavate puhastusainete suhtes võib märkimisväärselt erineda.
- VII.14. Tootmis- ja kontrollained, samuti paberdokumendid, mis on näiteks lekke või aerosooli tekkimise või võimaliku ohtliku organismiga kokkupuute tagajärjel selgelt saastunud, puhastatakse asjakohasel viisil saastest või väljastatakse teave muul viisil.
- VII.15. Tuleb võtta ettevaatusabinõusid, et vältida saastumist või segiajamist inkubeerimise ajal. Infekteeritud ja infekteerimata mahutite ning üldiselt ka eri organismide või rakkude jaoks kasutatakse eraldi inkubaatoreid. Rohkem kui üht organismi või rakutüüpi sisaldavad inkubaatorid on lubatud üksnes juhul, kui võetakse asjakohaseid meetmeid mahutite hermeetiliselt sulgemiseks, nende pindadelt saaste kõrvaldamiseks ja mahutite eraldamiseks. Kultuuride kasvatamise anumad ja kõik muud mahutid märgistatakse hoolikalt ja selgelt. Kehtestatakse spetsiaalne inkubaatorite puhastamise / saaste kõrvaldamise kord.
- VII.16. Kui tootmise ajal toimub viiruse inaktiveerimine või eemaldamine, võetakse meetmeid, et vältida töödeldud toodete töötlemata toodetega taassaastumise riski. Inaktiveeritud tooteid sisaldavaid anumeid ei tohi avada ega neist proove võtta aladel, kus asuvad elusad bioloogilised mõjurid. Steriilsete toodete ja aseptilise tootmise puhul toimub käitlemine I lisa kohaselt.
- VII.17. Elusorganismide inaktiveerimise protsess valideeritakse. Kui tooted inaktiveeritakse reaktiivi lisamisega (nt mikroorganismid vaktsiinide tootmise käigus), peab protsess tagama elusorganismi täieliku inaktiveerimise ja vältima igasugust hilisemat saastumist seadmete pinnalt.
- VII.18. Kui järjestikutootmisel ja mitut toodet hõlmavas keskkonnas kasutatakse kromatogaafiaseadmeid, rakendatakse maatriksite, korpuste ja seotud seadmete jaoks sobivat (riskijuhtimise põhimõtetel põhinevat) kontrollistrateegiat. Sama maatriksi taaskasutamine tootmise eri etappides ei ole soovitatav. Kui selline taaskasutamine toimub, tuleks seda toetada asjakohaste valideerimisandmetega. Määratakse kindlaks kromatograafiakolonnide heakskiitmise kriteeriumid, töötingimused, regenereerimismeetodid, tööiga ning desinfitseerimis- või steriliseerimismeetodid.
- VII.19. Kiiritatud seadmete ja materjalide kasutamise korral kohaldatavad nõuded on esitatud VII lisas.
- VII.20. Täitmine peab toimuma võimalikult kiiresti pärast tootmist. Täitmist ootavat pakendamata toodet sisaldavad mahutid suletakse hermeetiliselt, märgistatakse asjakohaselt ja ladustatakse kindlaksmääratud temperatuuritingimustes.
- VII.21. Kui lõppmahutite täitmise ning nende märgistamise ja pakendamise vahele jääb viivitus, kehtestatakse märgistamata pakendite säilitamise kord, et ennetada segiajamist ja tagada rahuldavad ladustamistingimused. Erilist tähelepanu pööratakse termolabiilsete või valgustundlike toodete ladustamisele. Määratakse kindlaks ladustamistemperatuurid.
- VII.22. Kui lõpptooted või vahetooted kujutavad endast spetsiifilist riski, rakendatakse süsteemi, millega tagatakse mahutite terviklikkus ja suletus. Samuti kehtestatakse lekete kõrvaldamise kord. Peale selle kehtestatakse täitmis- ja pakendamistoimingute kord, et hoida toode asjakohastes kindlaksmääratud piirnormidega (nt aeg ja temperatuur) tingimustes.

VII.23. Elusaid bioloogilisi mõjureid sisaldavaid viaale käideldakse (sealhulgas korgitakse) nii, et välditakse teiste toodete saastumist või elusate mõjurite sattumist töökeskkonda või väliskeskkonda. Selliste riskide juhtimisel võetakse arvesse selliste organismide elujõulisust ja nende bioloogilist klassifikatsiooni.

VII.24. Tagatakse esmapakendi materjalide sobivus, võttes arvesse toote omadusi ja ladustamistingimusi (nt tooted, mida tuleb ladustada ülimadalal temperatuuril). Kui kasutatakse ülimadalat ladustamistemperatuuri, kontrollitakse etikettide kokkusobivust sellise temperatuuriga.

VIII. KVALITEEDIKONTROLL

VIII.1. Kuna bioloogiliste toodete kontroll hõlmab tavaliselt bioloogilisi analüüsimeetodeid, mille varieeruvus on tavaliselt suurem kui füüsikalise-keemilistel määramismeetoditel, tuleb erilist tähelepanu pöörata protsessisisesetele kontrollimeetmetele. Protsessisisesed kontrollkatsed tehakse asjakohastes tootmisetappides, et kontrollida valmistoote kvaliteedi jaoks olulisi tingimusi. Kui kasutatakse püsikultuuri, tuleb kvaliteedikontrolli meetmetele erilist tähelepanu pöörata.

VIII.2. Nõutav võib olla andmete pidev jälgimine tootmisprotsessi ajal, näiteks füüsikaliste parameetrite jälgimine käärimise ajal.

VIII.3. Vajalikuks võib osutada vahetoodete proovide piisava koguse säilitamine asjakohastes säilitamistingimustes, et oleks võimalik partii kontrollimist korrata või kinnitada.

VIII.4. Kui vahetooted saab pikemat aega (päevi, nädalaid või kauem) ladustada, tuleb kaaluda ka nende lõpptoodete partiide lisamist säilivuse seire püsiprogrammi, mis on toodetud materjalidest, mida on tootmise ajal ladustatud nende maksimaalse ladustamisaja jooksul.

VIII.5. Säilivuse püsiseire puhul võib olla nõutav loomkatsete tegemine. Kui alternatiivsed katsemeetodid ei ole kättesaadavad ning selleks, et vähendada loomade kasutamist katsete tegemisel, võib sellisel juhul katsete sagedust kohandada riskipõhise lähenemisviisi alusel. Kui see on säilivust käsitlevas eeskirjas teaduslikult põhjendatud, võib kasutada ka äärmusepõhist või maatriksipõhist lähenemisviisi.

VIII.6. Rakutoodete steriilsuskatsed tehakse antibiootikumivabade rakukultuuridega või rakupankadega, et tõendada bakteriaalse ja seensaaste puudumist ning vajaduse korral avastada nõudlikke organisme.

VIII.7. Selliste lühikese säilivusajaga (st 14 päeva või vähem) bioloogiliste ravimite puhul, mille partii tuleb sertifitseerida enne kõigi lõpptoote kvaliteedikontrolli katsete (nt steriilsuskatsete) lõpetamist, kehtestatakse sobiv kontrollistrateegia, võttes arvesse toote ja tootmisprotsessi eriomadusi ning lähtematerjalide ja toorainete kontrollimist ja omadusi. Nõutav on vabastamismenetluse üksikasjalik kirjeldus, mis hõlmab tootmis- ja analüüsiandmete hindamises osalevate eri töötajate kohustusi. Kvaliteedi tagamise süsteemi tõhusust tuleb pidevalt hinnata, sealhulgas säilitada andmeid viisil, mis võimaldab suundumusi hinnata.

Kui katsed lõpptooteaga ei ole lühikese säilivusaja tõttu teostatavad, võib kaaluda alternatiivseid meetodeid (nt kiireid mikrobioloogilisi meetodeid), millega saada samaväärseid andmeid, mis võimaldavad partii esmast sertifitseerimist. Partii sertifitseerimise ja vabastamise menetluse võib läbi viia kahes või enamas etapis:

- partii töötlemise andmete, keskkonnaseire tulemuste (kui need on olemas), kõigi standardprotseduuridest kõrvalekallete ja kättesaadavate analüüsitulemuste hindamine (hindab selleks määratud isik);

- lõppanalüüside ja muu lõplikuks sertifitseerimiseks kättesaadava teabe hindamine pädeva isiku poolt. Tuleb kehtestada kord, milles kirjeldatakse meetmeid, mida võetakse juhul, kui saadakse spetsifikatsioonile mittevastavad katsetulemused. Selliseid juhtumeid uuritakse põhjalikult ning dokumenteeritakse asjakohased parandus- ja ennetusmeetmed, mida võetakse kordumise vältimiseks.

IX. ERINÕUDED TEATAVATE TOOTELIIKIDE KORRAL

IX.1. Allergeenpreparaadid

Allergeenpreparaatide suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Lähtematerjale kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult, et tagada nende tarnimisel ühetaolisus, st esitatakse tavanimetus ja teaduslik nimetus, päritolu, omadused, saasteainete piirnormid ja kogumismeetod. Loomadelt saadud materjalid peavad pärinema tervetelt allikatelt. Allergeenide ekstraheerimiseks kasutatavate kolooniate (nt lestad, loomad) puhul peavad olema kehtestatud asjakohased bioturvalisuse kontrolli meetmed. Allergeenpreparaate ladustatakse kindlaksmääratud tingimustes, et minimeerida rikkumist.
- (b) Tootmisprotsessi etapid, sealhulgas eeltöötlus, ekstraheerimine, filtreerimine, dialüüs, kontsentreerimine või külmuivatamine, kirjeldatakse üksikasjalikult ja valideeritakse.
- (c) Kirjeldatakse modifitseerimisprotsessid, millega toodetakse modifitseeritud allergeenieksrakte (nt allergoidid, ⁽¹⁾ konjugaadid). Samuti tehakse kindlaks ja kontrollitakse tootmisprotsessi vahesaadused.
- (d) Allergeenieksrakside segud valmistatakse ühest lähtematerjalist saadud üksikutest ekstraktidest. Iga üksikut ekstrakti käsitletakse ühe toimeainena.

Rekombinantsete allergeenide suhtes kohaldatakse lisaks punktis IV.4 esitatud lisanõudeid.

IX.2. Loomset päritolu immuunseerumid

Loomset päritolu immuunseerumite suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Erilist tähelepanu pööratakse bioloogilise päritoluga antigeenide kontrollimisele, et tagada nende kvaliteet, ühetaolisus ja juhuslike lisanditega saastumise puudumine. Lähteloomade immuniseerimiseks kasutatavate materjalide (nt antigeenid, hapteenide ⁽²⁾ kandjad, adjuvandid, stabilisaatorid) ettevalmistamine ja sellise materjali säilitamistingimused vahetult enne immuniseerimist peavad olema kooskõlas dokumenteeritud korraga.
- (b) Immuniseerimise, analüüsivere võtmise ja vere kogumise kavad peavad vastama müügiloa tingimustele.
- (c) Antikehade fragmentide (nt Fab või F(ab')₂) preparaatide tootmise tingimused ja mis tahes edasine modifitseerimine peavad vastama valideeritud parameetritele. Kui sellised ensüümid koosnevad mitmest koostisosast, tuleb tagada nende ühetaolisus.

IX.3. Vaktsiinid

Vaktsiinide suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Kui kasutatakse mune, tagatakse kõigi munade tootmisel kasutatud lähtekarjade (nii määratletud patogeenidest vabade kui ka tervete karjade) tervislik seisund.
- (b) Vahetoodete säilitamiseks kasutatavate mahutite rikkumatus ja seisuaeg valideeritakse.
- (c) Toimeainete, adjuvantide ja abiainetes lisamise järjekord vahe- või lõpptootes valmistamisel peab vastama spetsifikatsioonidele.

⁽¹⁾ Allergeenid, mis on keemiliselt modifitseeritud, et vähendada IgE reaktsioonivõimet.

⁽²⁾ Väikese molekulmassiga molekul, mis ei ole iseenesest antigeenne, kuni see pole konjugeeritud kandja molekuliga.

- (d) Kui tootmine või testimine hõlmab kõrgema bioohutustasemega organismide (nr panzootiliste vaktsiinitüvede) käitlemist, peab olema kasutusel asjakohane isoleerimiskord kooskõlas asjakohaste riiklike nõuetega. Asjakohased kinnitused peavad olema kontrollimiseks kättesaadavad.

IX.4. Rekombinantsete tooted

Rekombinantsete toodete suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Protsessitingimused rakkude kasvu, valgu ekspressiooni ja puhastamise ajal tuleb hoida valideeritud parameetrite piires, et tagada tootmise järjepidevus ja lisandite sisaldus kindlaksmääratud vahemikus. Olenevalt tootmisel kasutatava raku tüübist võib viirusohutuse tagamiseks olla nõutav lisameetmete võtmine. Kui tootmisprotsess hõlmab mitut kogumist, peab püskikultuuri kasvatamise aeg jääma kindlaksmääratud piiridesse.
- (b) Soovimatute peremeesrakkude valkude, nukleiinhapete, süsivesikute, viiruste ja muude lisandite eemaldamiseks kasutatavad puhastusprotsessid peavad jääma kindlaksmääratud ja valideeritud piiridesse.

IX.5. Monokloonsete antikehade preparaadid

Monokloonsete antikehade preparaatide suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Monokloonseid antikehi võidakse toota hübriidoomidest või rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Toote ohutuse ja kvaliteedi tagamiseks peavad olema kehtestatud kontrollimeetmed, mis on hübriidoomi- või rakuliini loomiseks kasutatud eri lähterakkude (sealhulgas toiterakkude, kui neid kasutatakse) ja materjalide puhul asjakohased. Kontrollitakse, kas need jäävad heakskiidetud piiridesse. Viirusohutus on eriti oluline. Sobivuse tõendamiseks võivad olla vastuvõetavad andmed, mis on saadud sama tootmistehnoloogia platvormi abil saadud toodetest.
- (b) Määratakse kindlaks tootmis- ja tooteparameetrid (st temperatuur, pH, tihedus, hapnikuhulk, rakkude eluvõimelisus jne) tootmistsükli lõpus ja tootmistsükli varaseks lõpetamiseks ning neid parameetreid jälgitakse.
- (c) Antikehade fragmentide (nt Fab, F(ab')₂, scFv) preparaatide tootmise tingimused ja mis tahes edasine modifitseerimine (nt radiomärgistamine, konjugeerimine, keemiline sidumine) peavad vastama valideeritud parameetritele.

IX.6. Geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga loomadest saadud veterinaarravimid

Geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga loomadest saadud veterinaarravimite suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Tootmisel kasutatavad loomad peavad olema selgelt ja üheselt identifitseeritud ning esmase markeri kadumise puhuks peab olema kehtestatud varusüsteem.
- (b) Dokumenteeritakse geneetilist liini alustavate loomade (asutajaloomade) genealoogia kuni tootmisloomadeni. Kuna geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga liin saadakse ühest asutajaloomast, ei tohi erinevatest geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga liinidest saadud materjale segada.
- (c) Toote kogumise tingimused peavad vastama müügiloo tingimustele. Kogumiskava ja tingimused, mille alusel võib loomi tootmisest kõrvaldada, peavad vastama heakskiidetud menetlustele ja vastuvõetavaks tunnistamisel kasutatavatele piirmääradele.
- (d) Erilist tähelepanu pööratakse partiide ühetaolisuse tõendamisele.

IX.7. Geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga taimedest saadud veterinaarravimid

Geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga taimedest saadud veterinaarravimite suhtes kohaldatakse järgmisi lisanõudeid.

- (a) Selleks, et vältida geneetiliselt muundatud / täppismuudetud genoomiga lähte- ja tööpankade saastumist kõrvaliste taimsete materjalide ja oluliste juhuslike mõjuritega, võib olla vaja täiendavaid erimeetmeid. Jälgida tuleb geeni stabiilsust kindlaksmääratud arvus põlvkondades.
- (b) Taimed peavad olema selgelt ja üheselt identifitseeritud, taimede peamisi omadusi, sealhulgas tervislikku seisundit kontrollitakse kogu kultuuri ulatuses kontrollitakse kindlaksmääratud ajavahemike tagant, et tagada kultuuridest saadava saagi ühetaolisus.
- (c) Võimaluse korral määratakse kultuuride kaitsmiseks kindlaks ohutusmeetmed, et minimeerida kokkupuudet ja saastumist mikrobioloogiliste mõjuritega ning ristsaastumist asjakohatute taimedega. Kehtestatakse meetmed, millega ennetada toote saastumist selliste materjalidega nagu pestitsiidid ja väetised. Luuakse seireprogramm ja kõik saadud tulemused dokumenteeritakse. Iga juhtumit uuritakse ja määratakse kindlaks selle mõju kultuuri järjepidevusele tootmiskavas.
- (d) Määratakse kindlaks tingimused, mille alusel võib taimi tootmisest kõrvaldada. Kehtestatakse nende materjalide (nt peremeesvalgud) vastuvõetavaks tunnistamisel kasutatavad piirmäärad, mis võivad puhastusprotsessi segada. Kontrollitakse, kas tulemused jäävad heakskiidetud piiridesse.
- (e) Dokumenteeritakse keskkonnatingimused (temperatuur, vihm), mis võivad rekombinantse valgu kvaliteedinäitajaid ja saagist mõjutada alates istutamisest kogu kasvatamise ja kasvukohalt kogumise vältel ning kogutud materjali vaheladustamise ajal. Selliste tingimuste väljatöötamisel tuleb võtta arvesse põhimõtteid, mis on esitatud dokumentides nagu „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin“ ⁽¹³⁾.
- (f) Erilist tähelepanu pööratakse partiide ühetaolisuse tõendamisele.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

III LISA

ERINÕUDED TEATAVATELE VETERINAARRAVIMITELE

Selles lisas on esitatud täiendavad nõuded ja käesolevas määruses sätestatud nõuete konkreetsed kohandused, mida kohaldatakse teatavat liiki veterinaarravimite suhtes.

Kui ei ole märgitud teisiti, kohaldatakse käesolevas lisas esitatud nõudeid lisaks määrusega ette nähtud nõuetele. Vastuolude korral kohaldatakse käesolevas lisas esitatud erinõudeid.

I. TAIMSED VETERINAARRAVIMID

- I.1. Võttes arvesse taimse materjali varieeruvust, on veterinaarravimite tootmisel kasutatava taimse materjali (taimsed ained ja taimsed preparaadid) kontrollimine eriti oluline.
- I.2. Veterinaarravimite tootmisel kasutatav taimne materjal peab olema sobiva kvaliteediga. Seemnete valik, kasvatamis- ja saagikoristustingimused on taimse aine kvaliteedi seisukohast olulised tegurid, mis võivad mõjutada lõpptootte ühetaolisust.
- I.3. Tabelis 1 selgitatakse heade tavade kohaldamist seoses veterinaarravimite tootmisega.

Tabel 1

Tegevus	Hea põllumajandus- ja kogumistava	Veterinaarravimite tootmisel kasutatavate toimeainete hea tootmistava või veterinaarravimite hea tootmistava, vastavalt asjakohasusele	Veterinaarravimite hea tootmistava
Taimede, vetikate, seente ja samblike kasvatamine, kogumine ja koristamine ning eksudaatide kogumine	Kohaldatav		
Taimede, vetikate, seente ja samblike lõikamine ning nende ja eksudaatide kuivatamine ⁽¹⁾	Kohaldatav	Kohaldatav	
Taimedest pressimine ja destilleerimine ⁽²⁾		Kohaldatav	
Taimsete ainete peenestamine, eksudaatide töötlemine, taimedest ekstraheerimine, fraksioneerimine, puhastamine, kontsentreerimine või käärimine		Kohaldatav	

Tegevus	Hea põllumajandus- ja kogumistava	Veterinaarravimite tootmisel kasutatavate toimeainete hea tootmistava või veterinaarravimite hea tootmistava, vastavalt asjakohasusele	Veterinaarravimite hea tootmistava
Edasi töötlemine ravimivormiks, sealhulgas valmis veterinaarravimina pakendamine			Kohaldatav

- (¹) Tootjad peavad need etapid läbi viima vastavalt müügiloale. Nende algetappide suhtes, mis müügiloa kohaselt põhjendatuna toimuvad kasvukohas, kohaldatakse taimse lähtematerjali hea põllumajandus- ja kogumistava standardeid. Edasiste tükeldamis- ja kuivatamisetappide suhtes kohaldatakse head tootmistava.
- (²) Kui selleks, et hoida toote kvaliteet heakskiidetud spetsifikatsioonile vastavana, on vaja, et taimedest pressimine ja destilleerimine oleksid saagikoristuse lahutamatu osa, on lubatud need tegevused läbi viia kasvukohas, tingimusel et kasvatamine on järgitud head põllumajandus- ja kogumistava. Selline lähenemine on lubatud ainult erandjuhtudel ja tingimusel, et asjaomases müügiloas on nii ette nähtud. Tagatakse kasvukohas läbiviidavate tegevuste asjakohane dokumenteerimine, kontrollimine ja valideerimine vastavalt headele tootmis põhimõtetele.

I.4. Veterinaarravimite tootmisel kasutatav taimne materjal peab vastama järgmistele nõuetele.

(a) Spetsifikatsioon koostatakse vastavalt müügiloale ning see peab sisaldama järgmist:

- taime kaheosaline teaduslik nimetus (perekond, liik, alamliik/teisend) ja autor (nt Linnaeus); vajadust mööda esitatakse ka muu asjakohane teave, näiteks sordinimi ja kemotüüp;
- üksikasjad taime päritolu kohta (päritoluriik või -piirkond ning vajaduse korral andmed kasvatamise, koristusaja, kogumisprotseduuride, võimalike kasutatud pestitsiidide, võimaliku radioaktiivse saastumise jms kohta);
- milliseid taime osi kasutatakse;
- kui kasutatakse kuivatatud taime, täpsustada kuivatussüsteem;
- taime aine kirjeldus ning selle makro- ja mikroskoopilise vaatluse tulemused;
- sobivad määramiskatsed, sealhulgas vajaduse korral teadaoleva ravitoimega koostisosade või markerite määramise katsed. Kui taimne aine võib olla võltsitud või asendatud, on nõutavad spetsiaalsed eristavad katsed. Määramiseks peab olema kättesaadav autentne võrdluseksemplar;
- taimsete ainete veesisaldus, mis määratakse kindlaks vastavalt Euroopa farmakopöale;
- teadaoleva ravitoimega koostisosade või vajaduse korral markerite analüüs;
- meetodid, millega tehakse kindlaks võimalik saastumine pestitsiididega, ning lubatud piirnormid, vastavalt Euroopa farmakopöa meetoditele või nende puudumise korral asjakohasele valideeritud meetodile, kui ei ole põhjendatud teisiti;
- analüüsid seente ja/või mikroobidega, samuti aflatoksiinide ja muude mükotoksiinidega saastumise ning kahjuritega nakatumise suhtes ja lubatud piirnormid, kui see on asjakohane;

- analüüside toksiliste metallide ning tõenäoliste saasteainete ja võltsimisainete suhtes, kui see on asjakohane;
- analüüsid võõrmaterjalide suhtes, kui see on asjakohane;
- mis tahes muud täiendavad analüüsid vastavalt Euroopa farmakopöa taimsete ainete üldmonograafiale või konkreetse taimse aine monograafiale, kui see on asjakohane.

Täpsustatakse igasugune töötlemine, mis on läbi viidud seente ja/või mikroobidega saastumise või muu nakatumise vähendamiseks.

Spetsifikatsioon hõlmab üksikasjalikku teavet protsessi, katsete ja jääkide piirnormide kohta, kui see on asjakohane.

- (b) Taimse materjalid tarnijad järgivad head põllumajandus- ja kogumistava. Taimse veterinaarravimi tootja auditeerib tarnijaid kooskõlas kvaliteediriski juhtimise põhimõtetega. Sellise auditi võib tellida allhanke korras.

I.5. Veterinaarravimite tootmisel kasutatava taimse materjali ladustamisaladel rakendatakse järgmisi ettevaatusabinõusid:

- (a) rakendatakse tõhusaid meetmeid, et ära hoida taimedega sissetoodud putukate, muude loomade või mikroorganismide levimine, ennetada käärimist või hallitamist ning ristsaastumist. Sissetulevate taimsete ainete karantiiniks ja heakskiidetud taimsete ainete ladustamiseks kasutatakse eraldi kinniseid alasid;
- (b) ladustamisalad peavad olema hästi õhutatud ja konteinerid paigutatud nii, et õhk ringleks vabalt;
- (c) vajaduse korral määratakse kindlaks konkreetsed niiskus- ja temperatuuritingimused ning valguse eest kaitsmise tingimused ja jälgitakse neid.

I.6. Taimsete materjalide ja taimsete ravimite identsus ja kvaliteet määratakse kindlaks vastavalt asjakohastele kehtivatele Euroopa suunistele taimsete ravimite ja traditsiooniliste taimsete ravimite kvaliteedi ja omaduste kohta või, kui see on asjakohane, siis konkreetsetele asjakohastele Euroopa Farmakopöa monograafiatele.

I.7. Töötlemisjuhistes kirjeldatakse erinevaid taimse ainega tehtavaid toiminguid, nagu näiteks puhastamine, kuivatamine, purustamine ja sõelumine, samuti esitatakse kuivatamisaeg ja -temperatuur ning lõikesuuruse või osakeste suuruse reguleerimise meetodid. Koostatakse kirjalikud juhised ja peetakse arvestust tagamaks, et igat taimse aine mahutit uuritakse hoolikalt, et teha kindlaks igasugune võltsimine/asendamine või võõrmaterjali, näiteks metalli- või klaasitükkide, loomsete osade või väljaheidete, kivikeste või liiva esinemine, mädanemine ja lagunemise märgid.

Samuti kirjeldatakse töötlemisjuhistes sõelumist või muid võõrmaterjalide eemaldamise meetodeid ning asjakohaseid taimse materjali puhastamis-/sortimistoiminguid enne heakskiidetud taimse aine ladustamist või enne tootmise alustamist.

Taimse preparaadi tootmise juhised peavad sisaldama üksikasjalikke andmeid ekstraheerimisel kasutatud lahusti, ekstraheerimisaja ja -temperatuuri kohta ning kõigi kontsentreerimisetappide ja kasutatud meetodite kohta.

I.8. Kui töötlemisel (sealhulgas proovivõtmisel) tekib tolmu, kaalutakse tolmueemaldusseadmete, spetsiaalsete ruumide või muude vahendite kasutamist, et vältida ristsaastumist ja hõlbustada puhastamist.

I.9. Tootmisprotsessis kasutatavad seadmed ja filtreerimismaterjalid peavad sobima ekstraheerimislahustiga, et ära hoida sellise aine eraldumist või soovimatut imendumist, mis võiks toodet mõjutada.

- I.10. Kuna ravimtaimed / taimsed ained on oma olemuselt heterogeensed, rakendatakse proovide võtmisel järgmisi meetmeid:
- (a) igale partiile koostatakse selle identifitseerimisdokumendid;
 - (b) vajalik on taimse materjali standardproov, eriti juhul, kui taimset ainet ei ole kirjeldatud Euroopa farmakopöas ega ühegi liikmesriigi farmakopöas. Kui kasutatakse pulbreid, on nõutavad jahvatamata taimse materjali proovid.
- I.11. Kvaliteedikontrolliga tegelevatel töötajatel peavad olema eriteadmised ja kogemused taimsete ainete, taimsete preparaatide ja/või taimsete ravimite valdkonnas, et viia läbi määramiskatsed ja märgata võltsinguid, seente kasvu esinemist, nakatumist, toormaterjali saadetise ebaühtlust vms.

II. RAVIMSÖÖDAS KASUTAMISEKS ETTENÄHTUD VETERINAARRAVIMID

- II.1. Kuna ravimsööda eelsegude tootmisel kulub suures koguses taimematerjali, mis tõenäoliselt meelitab putukaid ja närilisi, on eriti oluline tagada, et ruumid on kavandatud ja varustatud ning neid kasutatakse viisil, mille puhul risk, et putukad ja närilised tungivad tootmiskohta, on minimaalne. Kahjurite sissetungi jälgimiseks ja minimeerimiseks ning vajaduse korral meetmete võtmiseks luuakse tõhustatud kahjuritõrjesüsteem.
- II.2. Kuna eelsegude lahtise materjali tootmisel tekib suures koguse tolmu, tuleb pöörata erilist tähelepanu vajadusele vältida ristsaastumist ja hõlbustada puhastamist ning paigaldada võimaluse korral näiteks suletud transpordisüsteemid ja tolmuemaldussüsteemi. Selliste süsteemide paigaldamine ei kaota siiski vajadust tootmisalasid korrapäraselt puhastada.
- II.3. Need töötlemisetapid, millel on tõenäoliselt oluline kahjulik mõju toimeaine(te) stabiilsusele (nt auru kasutamine graanulite tootmisel), viiakse ühetaoliselt läbi partiide kaupa.
- II.4. Võimaluse korral valmistatakse eelsegud selleks ettenähtud aladel, mis võimaluse korral ei moodusta osa peamisest tootmishoonest. Teise võimalusena ümbritsetakse sellised ettenähtud alad puhvertsooniga, et minimeerida teiste tootmisalade saastumise riski.

III. EKTOPARASIIDIVASTASED VETERINAARRAVIMID

Loomadel välispidi kasutatavaid ektoparasiidivastaseid veterinaarravimeid võib järjestikutootmise põhimõttel toota ja täita pestitsiidide käitlemiseks ettenähtud tootmisaladel. Sellistel aladel ei tohi siiski toota muud liiki veterinaarravimeid.

IV. VEDELIKUD, KREEMID JA SALVID

Kuna vedelikud, kreemid ja salvid võivad tootmise ajal eriti kergesti mikroobidega või muude ainetega saastuda, kaalutakse järgmisi meetmeid:

- (a) soovitatav on kasutada suletud tootmis- ja ülekandesüsteeme. Kui tooted või lahtised puhtad mahutid on keskkonnale avatud, peab olema tagatud tõhus ventilatsioon filtreeritud õhuga;
- (b) paagid, mahutid, torustik ja pumbad projekteeritakse ja paigaldatakse nii, et neid on lihtne puhastada. Eelkõige peab seadmetes olema võimalikult vähe kohti, kus vedelik jääb seisma või kus jäägid võivad koguneda ja seega soodustada mikroobide levikut;
- (c) võimaluse korral välditakse klaasaparatuuri kasutamist. Tootega kokkupuutuvate osade sobivaim materjal on sageli kvaliteetne roostevaba teras;

- (d) määratakse kindlaks nõuded tootmises kasutatava vee keemilisele ja mikrobioloogilisele kvaliteedile ning vee kvaliteeti jälgitakse. Veevargisüsteemide hooldamisel tuleb olla ettevaatlik, et hoida ära mikroobide leviku risk. Pärast iga veevargisüsteemide keemilist desinfitseerimist rakendatakse valideeritud loputustoimingut, et tagada desinfitseerimisvahendi tõhus eemaldamine;
- (e) materjale, mis võivad eraldada kiude või muid saasteaineid, näiteks papp või puitalused, ei tohi viia aladele, kus tooted või puhtad mahutid võivad nendega kokku puutuda;
- (f) täitmise ajal tuleb säilitada segude või suspensioonide homogeensus. Eriti hoolikas tuleb olla täitmisprotsessi alguses, pärast seisakuid ja protsessi lõpus, et tagada homogeensuse säilimine;
- (g) kui valmistoode kohe ei pakendata, määratakse kindlaks maksimaalne ladustamisaeg ja -tingimused ning järgitakse neid.

V. MEDITSIINILISED GAASID

V.1. Kohaldamisala

Selles jaos esitatakse täiendavad nõuded selliste veterinaarravimite tootmise suhtes, mis sisaldavad meditsiinilisi gaase. Selles jaos tähendab mõiste „gaas“ mis tahes ainet, mis on rõhul 1,013 bar ja temperatuuril +20 °C täiesti gaasiline või mille aururõhk temperatuuril +50 °C on suurem kui 3 bar.

Kui erandina toimub pidevtootmine, mille puhul gaasi vaheladustamine toimeaine tootmise ja ravimi tootmise vahel ei ole võimalik, kuulub kogu protsess (alates toimeaine lähtematerjalidest kuni valmisravimini) käesoleva määruse kohaldamisalasse.

V.2. Töötajad

Töötajatel peab olema spetsiaalne väljaõpe nende toodetega kaasnevate konkreetsete ohtude alal; koolitusprogrammi peavad läbima ka tsisternautode juhid ja alltöövõtulepingu alusel tegutsevad töötajad, kes võivad mõjutada ravigaaside kvaliteeti (nt balloone⁽¹⁾ või ventiilide hoolduse eest vastutavad töötajad).

V.3. Ruumid

V.3.1. Balloone ja teisaldatavaid krüogeenanumaid⁽²⁾ kontrollitakse, valmistatakse ette, täidetakse ja ladustatakse mittereditsiinilistest gaasidest eraldi olevatel aladel ning balloone / teisaldatavaid krüogeenanumaid ei tohi nende alade vahel vahetada. Muude gaaside kontrollimine, ettevalmistamine, nendega täitmine ja nende ladustamine samades ruumides on siiski lubatud tingimusel, et seda tehakse kooskõlas hea tootmistavaga.

V.3.2. Ruumid peavad olema projekteeritud nii, et neis on võimalik eraldada märgistatud alad erinevate gaaside jaoks ning balloone / teisaldatavaid krüogeenanumaid töötlemise eri etappides selgelt identifitseerida ja eristada (nt „kontrollimise ootel“, „täitmise ootel“, „karantiin“, „sertifitseeritud“, „tagasi lükatud“, „tarnimiseks valmis“). Nende eristamise mitmesuguste tasemete saavutamiseks kasutatav meetod oleneb üldise töö iseloomust, ulatusest ja keerukusest. Kasutada võib põrandapinna märgistamist, vaheseinu, tõkkeid, märke, etikette või muid asjakohaseid vahendeid.

V.3.3. Balloone / kodukasutuseks ettenähtud krüogeenanumaid⁽³⁾ (nii sortimis- või hooldusjärgselt tühjasid kui ka täidetud) ladustatakse katte all ja kaitstakse halbade ilmastikutingimuste eest. Täidetud balloone / teisaldatavaid krüogeenanumaid ladustatakse viisil, millega tagatakse, et need tarnitakse puhtana ja sobivana keskkonnaga, milles neid kasutama hakatakse.

⁽¹⁾ Selles jaos tähendab mõiste „balloon“ mahutit, mis on tavaliselt silindriline ning sobib surugaasi, veeldatud või lahustatud gaasi jaoks ning on varustatud seadmega, millega reguleeritakse gaasi iseeneslikku väljavoolu atmosfäärirõhu ja toatemperatuuri juures.

⁽²⁾ Selles jaos tähendab mõiste „teisaldatav krüogeenanum“ termoisolatsiooniga teisaldatavat mahutit, mis on ette nähtud sisu hoidmiseks vedelas olekus. See mõiste ei hõlma tsisternesid.

⁽³⁾ Selles jaos tähendab mõiste „kodukasutuseks ettenähtud krüogeenanum“ teisaldatavat krüogeenanumat, mis on ette nähtud vedela hapniku hoidmiseks ja gaasilise hapniku väljastamiseks patsiendi kodus.

- V.3.4. Müügiiloaga nõutavatest konkreetsetest ladustamistingimustest (nt selliste gaasisegude puhul, mille külmumisel toimub faaside eraldumine) tuleb kinni pidada.

V.4. Seadmed

- V.4.1. Seadmed peavad olema kavandatud nii, et on tagatud õige mahuti ⁽⁴⁾ täitmine õige gaasiga. Üldiselt ei tohi eri gaaside juhtimiseks kasutatavates torudes olla ristühendusi. Kui ristühendusi on vaja (nt segudega täitmise seadmetes), siis osana kvalifitseerimisprotsessist tuleb tagada, et puudub ristsaastumise risk eri gaaside vahel. Lisaks varustatakse kollektorid ⁽⁵⁾ spetsiaalsete ühendustega. Eri standarditele vastavate ühenduste kasutamist samas täitmiskohas tuleb hoolikalt kontrollida, samuti tuleb hoolikalt kontrollida nende adapterite kasutamist, mis võivad olla vajalikud konkreetsetest täiteühendussüsteemidest möödujuhtimiseks.
- V.4.2. Paagid ⁽⁶⁾ ja tsisternid ⁽⁷⁾ peavad olema ette nähtud ühele kindla kvaliteediga gaasile. Meditsiinilist gaasi võib siiski ladustada või vedada samas paagis, vaheladustamiseks ettenähtud mahutis või tsisternis, milles sama mittemedit-siinilist gaasi, tingimusel et viimase kvaliteet on meditsiinilise gaasi kvaliteediga vähemalt samaväärne, et peetakse kinni hea tootmistava normidest ning et selline lähenemisviis on põhjendatud kooskõlas kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetega.
- V.4.3. Ühine süsteem, mis suunab gaasi nii meditsiiniliste gaaside kui ka mittemedit-siiniliste gaaside kollektoritesse, on lubatud üksnes juhul, kui on olemas valideeritud meetod, millega hoitakse ära tagasivool mittemedit-siinilise gaasi torust meditsiinilise gaasi torusse.
- V.4.4. Täitekollektorid peavad olema ette nähtud ühele meditsiinilisele gaasile või konkreetsele meditsiinilise gaaside segule. Erandjuhtudel võib olla lubatud meditsiiniliste gaasidega kasutatavate kollektorite kasutamine mittemedit-siiniliste gaasidega täitmiseks, kui see on nõuetekohaselt põhjendatud ja seda tehakse järelevalve all. Sellistel juhtudel peab mittemedit-siinilise gaasi kvaliteet olema meditsiinilise gaasi nõutava kvaliteediga vähemalt samaväärne ning kinni tuleb pidada hea tootmistava standarditest. Lisaks peab täitmine selliste juhtudel toimuma järjestiktöö (ajaliselt eraldatud) põhimõttel.
- V.4.5. Seadmete parandus- ja hooldustööd (sealhulgas puhastamine ja läbipuhumine ⁽⁸⁾) ei tohi halvendada meditsiiniliste gaaside kvaliteeti. Töökorras tuleb eriti kirjeldada meetmeid, mida rakendatakse pärast parandus- ja hooldustööd, millega kaasneb süsteemi terviklikkuse kadu. Täpsemalt tuleb enne valmistoote vabastamist tõendada, et seadmetest puudub igasugune saaste, mis võib valmistoote kvaliteeti halvendada. Sellekohased andmed dokumenteeritakse.
- V.4.6. Töökorras tuleb kirjeldada meetmeid, mida rakendatakse, kui tsistern tuleb uuesti meditsiinilist gaasi vedama (pärast mittemedit-siinilise gaasi vedamist punktis V.4.2 osutatud tingimustel või pärast hooldust), ning need meetmed peavad hõlmama asjakohaseid analüüse.

V.5. Dokumenteerimine

- V.5.1. Meditsiiniliste gaaside iga partii dokumentides sisalduvad andmed peavad tagama, et iga täidetud mahuti on jälgitav kuni asjaomaste täitetoimingute oluliste etappideni. Vajadust mööda dokumenteeritakse järgmine teave:

- toote nimetus,
- partiinumber;

⁽⁴⁾ Selles jaos tähendab „mahuti“ krüogeenanumat (paaki, tsisterni või muud liiki teisaldatavat krüogeenanumat), ballooni, balloonikogumit või mis tahes muud pakendit, mis gaasiga otseselt kokku puutub.

⁽⁵⁾ Selles jaos tähendab „kollektor“ seadet või aparati, mis on kavandatud ühe või mitme gaasimahuti samaaegseks tühjendamiseks või täitmiseks.

⁽⁶⁾ Selles jaos tähendab mõiste „paak“ statsionaarset termoisolatsiooniga mahutit, mis on ette nähtud veeldatud või krüogeense gaasi ladustamiseks. Paaki võib nimetada ka fikseeritud krüogeenanumaks.

⁽⁷⁾ Selles jaos tähendab mõiste „tsistern“ sõidukile paigaldatud termoisolatsiooniga mahutit, mis on ette nähtud veeldatud või krüogeense gaasi vedamiseks.

⁽⁸⁾ Selles jaos tähendab mõiste „läbipuhumine“ mahutist/süsteemist jäängaasi eemaldamist läbipuhumiseks kasutatava gaasi esmalt rõhu alla viimise ja seejärel 1,013 bar juures väljalaskmise teel.

- täitmise kuupäev ja kellaaeg;
- iga olulise etapi (nt toru puhtuse kontroll, vastuvõtt, täitmiseelne ettevalmistus, täitmine jne) läbiviija(te) andmed;
- täitmisel kasutatud gaasi(de) partii(de) andmed, sealhulgas olek;
- kasutatud seadmed (nt täitekollektor);
- balloone / teisaldatevate krüogeenanumate arv enne täitmist, sealhulgas individuaalsed identifitseerimisandmed ja veemahutavus(ed);
- tehtud täitmiseelsed toimingud;
- peamised parameetrid, mis on vajalikud korrektse täitmise tagamiseks standardtingimustes;
- nende asjakohaste kontrollimiste tulemused, millega veendutakse, et balloonid / teisaldatevad krüogeenanumad on täidetud;
- partii etiketi näidis;
- valmistoote spetsifikatsioon ja kvaliteedikontrolli katsete tulemused (sealhulgas andmed katseseadmete kalibreerimisalase staatuse kohta);
- tagasilükatud balloone / teisaldatevate krüogeenanumate arv koos individuaalsete identifitseerimisandmetega ja tagasilükkamise põhjustega;
- üksikasjad mis tahes probleemide või ebatavaliste juhtumite kohta ning allkirjastatud volitus mis tahes kõrvalekaldumiseks täitmisjuhistest;
- pädeva isiku esitatud sertifitseerimiskinnitus koos kuupäeva ja allkirjaga.

V.5.2. Dokumenteeritakse andmed iga gaasipartii kohta, mis on ette nähtud tarnimiseks tervishoiuasutuste paakidesse. Asjaomased dokumendid peavad hõlmama järgmist:

- toote nimetus,
- partiinumber;
- paagi identifitseerimisandmed;
- täitmise kuupäev ja kellaaeg;
- paagi (tsisterni) täitja(te) andmed;
- varustustsisterni/-paagi andmed, vajaduse korral lähtegaasi andmed;
- täitmisega seotud asjakohased üksikasjad;
- valmistoote spetsifikatsioon ja kvaliteedikontrolli katsete tulemused (sealhulgas andmed katseseadmete kalibreerimisalase staatuse kohta);
- üksikasjad mis tahes probleemide või ebatavaliste juhtumite kohta ning allkirjastatud volitus mis tahes kõrvalekaldumiseks täitmisjuhistest;
- pädeva isiku esitatud sertifitseerimiskinnitus koos kuupäeva ja allkirjaga.

V.6. Tootmine

V.6.1. Krüogeense ja veeldatud gaasi ⁽⁹⁾ ülekanded ja tarned tehakse vastavalt järgmistele nõuetele.

- a) Krüogeense või veeldatud gaasi ülekanne esmasest hoidlast, sealhulgas ülekande-eelsed kontrollimised peavad toimuma kooskõlas valideeritud protseduuriga, mis on kavandatud ära hoidma saastumise võimalust. Ülekandetorud peavad olema varustatud tagasilöögiklappide ⁽¹⁰⁾ või sobivate alternatiivsete seadmetega. Painduvad ühendused, ühendusvoolikud ja liitmikud tuleb enne kasutamist asjaomase gaasiga läbi voolutada.
- b) Paakide ja tsisternide täitmiseks kasutatavad ülekandevoolikud peavad olema varustatud tootespetsiifiliste ühendustega. Selliste adapterite kasutamist, mis võimaldavad ühendada paake ja tsisterne, mis ei ole ette nähtud samade gaaside jaoks, tuleb nõuetekohaselt kontrollida.
- c) Tarnitud gaasi võib lisada paakidesse, mis sisaldavad sama kindlaksmääratud kvaliteediga gaasi, tingimusel et proovi analüüsiga kontrollitakse, kas tarnitud gaasi kvaliteet on vastuvõetav. Kõnealuse proovi võib võtta tarnitavast gaasist või pärast tarnimist vastuvõtumahutist.
- d) Paakide täitmine kliendi poolt kliendi valdustes peab toimuma vastavalt punktile V.7.3.

V.6.2. Ballooniid ning teisaldatavad krüogeenanumad täidetakse ja märgistatakse vastavalt järgmistele nõuetele.

- a) Enne ballooniid ja teisaldatavate krüogeenanumate täitmist gaasi(de) partii(d) identifitseeritakse, kontrollitakse spetsifikatsioonile vastavalt ja kinnitatakse täitmiseks sobivust.
- b) Pidevate protsesside korral rakendatakse asjakohaseid protsessiseseid kontrollimeetmeid tagamaks, et gaas vastaks spetsifikatsioonile.
- c) Ballooniid, teisaldatavad krüogeenanumad ja ventiilid peavad vastama tehnilisele spetsifikatsioonile ja müügilas esitatud asjakohastele nõuetele. Need peavad olema ette nähtud ühele meditsiinilisele gaasile või konkreetsele meditsiinilisele gaaside segule. Ballooniid peavad olema asjakohastele standarditele vastavate värvikoodidega. Eelistatavalt paigaldatakse neile miinimumrõhu hoiuventiilid ⁽¹¹⁾, millel on tagasilöögi-mehhanism, et tagada piisav kaitse saastumise eest.
- d) Enne esmakordset tootmises kasutamist tuleb balloone, teisaldatavaid krüogeenanumaid ja ventiile kontrollida ning neid tuleb nõuetekohaselt hooldada. Kui kasutatakse CE-märgisega meditsiiniseadmeid, tehakse hooldustööd vastavalt tootja juhisteile.
- e) Kontrollimis- ja hooldustoiminguid ei tohi mõjutada ravimi kvaliteeti ega ohutust. Ballooniid hüdostaatilise rõhu katseliseks kontrollimiseks kasutatav vesi peab olema vähemalt joogivee kvaliteediga.
- f) Kontrollimis- ja hooldustoimingute käigus toimub enne ventiilide paigaldamist ballooniid sisemuse visuaalne kontroll veendumaks, et need ei ole saastunud vee ega muude saasteainetega. See on vajalik eelkõige siis, kui need on uued ja alles meditsiinilise gaasi jaoks kasutusele võetud, pärast iga kohustuslikku hüdostaatilise rõhu kontrollikatset või samaväärset katset, mille käigus ventiil eemaldatakse ning iga kord, kui ventiil asendatakse.

⁽⁹⁾ Selles jaos tähendab mõiste „veeldatud gaas“ gaasi, mis vedamiseks pakendatuna on temperatuuril üle –50 °C osaliselt vedel (või tahke).

⁽¹⁰⁾ Selles jaos tähendab mõiste „tagasilöögiklapp“ klappi, mis võimaldab ainult ühesuunalist voolu.

⁽¹¹⁾ Selles osas tähendab mõiste „miinimumrõhu hoiuventiil“ ballooni klappi, mis hoiab pärast kasutamist gaasiballoonis atmosfäärirõhust kõrgemat ülerõhku, et ära hoida ballooni seespidine saastumine.

- g) Pärast paigaldamist hoitakse ventiil suletuna, et ära hoida mis tahes saasteainete sattumine ballooni. Kui ballooni sisemuse seisukorra osas on kahtlusi, eemaldatakse ventiil ja kontrollitakse ballooni sisemust veendumaks, et see ei ole saastunud.
- h) Balloonide, teisaldatavate krüogeenanumate ja ventiilide hooldus- ja parandustööde eest vastutab ravimi tootja. Kui need tööd tehakse allhanke korras, tohivad neid teha ainult heakskiidetud alltöövõtjad ning koostada tuleb vastavad lepingud koos spetsifikatsioonidega. Alltöövõtjaid auditeeritakse veendumaks, et järgitakse asjakohaseid standardeid.
- i) Luuakse balloonide, teisaldatavate krüogeenanumate ja klappide jälgitavuse tagamise süsteem.
- j) Enne täitmist tehtavad kontrollid hõlmavad järgmist.

- Balloonide puhul kontrollitakse vastavalt kindlaksmääratud korrale, et iga ballooni jääkrõhk on positiivne.

Kui balloonile on paigaldatud miinimumrõhu hoiuventiil ja puuduvad märgid selle kohta, et jääkrõhk on positiivne, kontrollitakse, kas ventiil toimib nõuetekohaselt. Kui selgub, et ventiil ei toimi korralikult, saadetakse balloon hooldusele.

Kui balloonile ei ole miinimumrõhu hoiuventiili paigaldatud ja positiivset jääkrõhku ei ole, tuleb balloon kasutusest kõrvaldada, et täiendavate meetmete abil kindlaks teha, et see ei ole vee ega muude saasteainetega saastunud; kaaluda võib selliseid täiendavaid meetmeid, nagu sisemuse visuaalne kontroll, millele järgneb puhastamine valideeritud meetodi kohaselt.

- Kontrollitakse, kas kõik varasemate partiide etiketid on eemaldatud.

- Kontrollitakse, kas kahjustatud tooteetiketid on eemaldatud ja asendatud.

- Iga ballooni, teisaldatavat krüogeenanumat ja ventiili kontrollitakse visuaalselt väljastpoolt, et avastada mõlke, keevituskahjustusi, prahti, muid kahjustusi ja õli või määrdega määrdunud kohti; vajaduse korral puhastatakse.

- Iga ballooni või teisaldatava krüogeenanuma väljalaskeühendust kontrollitakse, et teha kindlaks, kas see on asjaomase gaasi puhul sobiv.

- Kontrollitakse ventiili järgmise katsetamiskorra kuupäeva (juhul, kui ventiili tuleb regulaarselt katseliselt kontrollida).

- Balloone või teisaldatavaid krüogeenanumaid kontrollitakse veendumaks, et kõik riiklike või rahvusvaheliste eeskirjadega nõutavad katsed (balloonide puhul nt hüdrostaatilise rõhu katse või samaväärne katse) on tehtud ja nende tulemused endiselt kehtivad.

- Kontroll, millega tehakse kindlaks, et igal balloonil on müügiloo määratud värvikood (asjakohastele riiklikele/rahvusvahelistele standarditele vastav värvikood).

- k) Balloonid, mis on uuesti täitmiseks tagastatud, valmistatakse saastumisrisi minimeerimiseks hoolikalt ette kooskõlas müügiloo määratud korraga. See kord, mis hõlmab tühendamist⁽¹²⁾ ja/või läbipuhumist, tuleb valideerida⁽¹³⁾.

- l) Teisaldatavad krüogeenanumad, mis on uuesti täitmiseks tagastatud, valmistatakse saastumisrisi minimeerimiseks hoolikalt ette kooskõlas müügiloo määratud korraga. Eelkõige tuleb teisaldatavad anumad, milles jääkrõhk puudub, valideeritud meetodit kasutades ette valmistada.

⁽¹²⁾ Selles osas tähendab mõiste „tühjendamine“ vaakumisüsteemi abil jäägaasi eemaldamist mahutist/süsteemist, kuni rõhk on väiksem kui 1,013 bar.

⁽¹³⁾ Surugaasi puhul peab olema saavutatav maksimaalne teoreetiline lisandisisaldus 500 ppm (v/v), kui täitmiserõhk temperatuuril 15 °C on 200 bar (ja teiste täitmiserõhkude puhul vastav väärtus).

- m) Tehakse asjakohased kontrollimised veendumaks, et ballooned / teisaldatavad krüogeenanumad on nõuetekohaselt täidetud.
- n) Enne avamist tuvastada võimaldava plommi paigaldamist kontrollitakse iga täidetud ballooni asjakohase meetodi abil lekete suhtes. Katsemeetodi kasutamisel ei tohi ventiili väljalaskeavas sattuda saasteaineid ning vajaduse korral tehakse see pärast kvaliteediproovide võtmist.
- o) Pärast täitmist paigaldatakse ballooned ventiilidele katted, et kaitsta väljalaskeavasid saastumise eest. Ballooned ja teisaldatavad krüogeenanumad varustatakse avamist tuvastada võimaldavate plommidega.
- p) Iga balloon ja teisaldatav krüogeenanum peab olema etiketiga varustatud. Partii number ja kõlblikkusaeg võivad olla eraldi etiketil.
- q) Kui meditsiinilist gaasi toodetakse kahe või enama eri gaasi segamise teel (segatakse torudes enne täitmist või täitmise ajal otse balloonedes), valideeritakse segamisprotsess tagamaks, et gaasid segunevad igas balloonis nõuetekohaselt ja saadakse homogeenne segu.

V.7. Kvaliteedikontroll

V.7.1. Ballooned puhul peavad proovivõtukava ja tehtavad analüüsid vastama järgmistele nõuetele, kui müügilas ei ole ette nähtud teisiti.

- (a) Kui tegemist on ühe meditsiinilise gaasiga, millega ballooned täidetakse mitme ballooni kasutatava kollektori abil, kontrollitakse katseliselt iga kord, kui kollektoriga ühendatud balloone vahetatakse, vähemalt ühest kollektori täitetsükli läbinud balloonist võetud gaasi identsust ja koostist.
- (b) Kui tegemist on ühe meditsiinilise gaasiga, millega ballooned täidetakse üksikgaasiga, kontrollitakse katseliselt vähemalt ühest katkematu täitetsükli läbinud balloonist võetud gaasi identsust ja koostist. Katkematu täitetsükkel on näiteks ühe vahetuse jooksul samade töötajate, seadmete ja täitmiseks kasutatava gaasipartiiga saadud toodang.
- (c) Kui meditsiinilist gaasi toodetakse kahe või enama samast kollektoriga tulevate gaaside segamisel balloonis, kontrollitakse katseliselt iga balloonist võetud gaasi koostist ja iga koostisosaks oleva gaasi identsust. Kui kasutatakse abiaineid, võib nende identsust katseliselt kontrollida ühes balloonis iga kollektori täitetsükli kohta (või katkematu täitetsükli kohta, kui ballooned täidetakse üksikgaasiga). Kui on olemas valideeritud automaatne täitmissüsteem, on lubatud katseliselt kontrollida vähem balloone.
- (d) Kui toimub täitmiseks kasutatava segu pidev kontroll tootmise käigus, tuleb eelsegatud gaaside puhul järgida samu põhimõtteid nagu üksikgaaside puhul. Kui täitmiseks kasutatava segu pidevat kontrolli tootmise käigus ei toimu, tuleb eelsegatud gaaside puhul järgida samu põhimõtteid nagu balloonedes gaaside segamise teel toodetavate meditsiiniliste gaaside puhul.

Kui ei ole põhjendatud teisiti, tuleb katseliselt kontrollida veesisaldust.

V.7.2. Teisaldatavate krüogeenanumade lõplik katseline kontrollimine hõlmab iga anuma sisu koostise ja identsuse analüüsi, kui müügilas ei ole ette nähtud teisiti. Katseline kontroll partiide kaupa on lubatud üksnes juhul, kui on tõendatud, et enne uuesti täitmist igasse anumasse jäänud gaasi kriitilise tähtsusega omadused on säilinud.

V.7.3. Klientide juures hoitavatest krüogeenanumatest (tervishoiuasutustes hoitavad paagid või kodukasutuseks ettenähtud krüogeenanumad), mida täidetakse selleks ettenähtud tsisternidest kohapeal, ei ole vaja pärast täitmist proove võtta, tingimusel et tarnitud gaasiga on kaasas tõend tsisterni sisu analüüsi kohta. Siiski tuleb tõendada, et anumates sisalduva gaas vastab järjestikuste taastäitmiste vältel spetsifikatsioonile.

V.7.4. Võrdlus- ja säilitusproovid ei ole nõutavad, kui ei ole märgitud teisiti. Pidevad stabiilsusuuringuid ei on nõutavad, kui algsete stabiilsusuuringute asemel on kasutatud kirjandusandmeid ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Juhenddokument CPMP/QWP/1719/00.

VI. ANNUSTATAVA INHALATSIOONIAEROSOOLINA MANUSTATAVAD VETERINAARRAVIMID

VI.1. Üldist

VI.1.1. Selliste annustatava inhalatsiooniaerosoolina manustatavate veterinaarravimite tootmine, millel on dosaatorventiil, peab toimuma tingimustes, milles mikroobide ja tahkete osakestega saastumine on minimeeritud.

VI.1.2. Eriti oluline on tagada ventiilikomponentide kvaliteet ning suspensioonide korral ühtlus.

VI.2. Ruumid ja seadmed

VI.2.1. Võimaluse korral toimub tootmine ja täitmine suletud süsteemis.

VI.2.2. Aladele, kus tooted või puhtad koostisosad on lahtiselt, juhitakse filtreeritud õhku, need alad peavad vastama vähemalt D-klassi keskkonnanõuetele ning nendesse sisenetakse õhulüüsi kaudu.

VI.3. Tootmine ja kvaliteedikontroll

VI.3.1. Dosaatorventiilide spetsifikatsioonides, nendest proovide võtmisel ja nende katsetamisel tuleb asjakohaselt arvesse võtta nende keerukust.

VI.3.2. Ventiilide tootjat auditeeritakse kvaliteedinõuete täitmise suhtes.

VI.3.3. Kõik voolised (nt vedelad või gaasilised propellandid) filtreeritakse, et eemaldada üle 0,2 mikroni suurused osakesed. Võimaluse korral kaalutakse täiendavat filtreerimist vahetult enne täitmist.

VI.3.4. Mahutid ja ventiilid puhastatakse toote kasutamise sobiva valideeritud protseduuri abil, et tagada igasuguste saasteainete, nagu abiainete (nt määrdeained) või lubamatu mikrobioloogilise saaste puudumine. Pärast puhastamist hoitakse ventiile puhastes suletud mahutites ning rakendatakse ettevaatusabinõusid, et edasise käitlemise, nt proovivõtu käigus neid mitte saastada. Mahutid suunatakse täitmisliinile puhtana või puhastatakse liinil vahetult enne täitmist.

VI.3.5. Täitmiskohas rakendatakse ettevaatusabinõusid, et tagada suspensioonide ühtlus kogu täiteprotsessi vältel.

VI.3.6. Kui kasutatakse kaheetapilist täiteprotsessi, tuleb tagada, et mõlemas etapis lisatakse õige kogus ainet, et saavutada nõuetekohane koostis. Seepärast on soovitatav mõlemas etapis teha kaalu 100 % kontroll.

VI.3.7. Täitmisjärgsete kontrollimisega tagatakse lubamatute lekete puudumine. Kõik lekketestid tuleb läbi viia nii, et on välistatud mikroobidega saastumine või jääkniiskuse teke.

IV LISA

ARVUTISÜSTEEMID

I. KOHALDAMISALA

Selles lisas esitatud nõudeid kohaldatakse nende arvutisüsteemide suhtes, mida kasutatakse seoses veterinaarravimite tootmisega, kui selline kasutamine kuulub hea tootmistava alla. Arvutisüsteemide kasutamist tootmiskohtades eesmärgil, mis ravimikvaliteedi süsteemi ei puuduta (nt personaliasjad, müügitegevus jms), selles lisas esitatud nõuded ei puuduta.

II. ÜLDNÕUDED

- II.1. Veterinaarravimite tootmises kasutatav IT-taristu⁽¹⁾ kvalifitseeritakse. Samuti valideeritakse kõik seotud tarkvararendused. Valideerimise ulatus peab põhinema riskijuhtimise põhimõtetel, võttes arvesse vajadust tagada toote kvaliteet ja andmete terviklus.
- II.2. Arvutisüsteemi või mis tahes muu sellega seotud teenuse paigaldamise, konfigureerimise, valideerimise, hoolduse, modifitseerimise või andmetöötlusega seotud ülesannete/toimingute tellimine allhanke korras toimub kirjaliku lepingu alusel, milles on selgelt piiritletud iga osalise kohustused.
- II.3. Töövõtja sobivust hinnatakse (sealhulgas vajaduse korral auditite abil) riskijuhtimise põhimõtteid rakendades.
- II.4. Tootja vaatab üle kaubanduslikult kättesaadava valmistootega kaasas olevad dokumendid, et kontrollida, kas kasutaja nõuded on täidetud.
- II.5. Spetsiaalselt tootmisprotsessis kasutamiseks loodud või kohandatud tarkvara pakkujad kvalifitseeritakse. Vajaduse korral ja inspektorite nõudmisel peab veterinaarravimite tootja suutma esitada teavet sellise spetsiaalse tarkvara pakkujate või arendajate kvaliteedisüsteemist. Tarkvara pakkujate ja veterinaarravimite tootja vahelised lepingud peavad selleks sisaldama asjakohaseid sätteid.

III. ARENDUSETAPP

- III.1. Tootja võtab kõik mõistlikud meetmed tagamaks, et süsteem sobib toote kvaliteedi, tootmisprotsessi ühetaolisuse ja ravimikvaliteedi süsteemi eesmärkidele vastavuse tagamiseks.
- III.2. Kasutaja nõuete spetsifikatsioonides, mis on koostatud riskihindamise põhimõtetele tuginedes, kirjeldatakse arvutisüsteemi vajalikke funktsioone. Kasutaja nõuete spetsifikatsioonid peavad olema jälgitavad kogu arvutisüsteemi tööea jooksul.
- III.3. Standardid, protokollid, vastuvõetavuskriteeriumid, protseduurid ja dokumendid peavad olema riskihindamisest lähtudes põhjendatud.
- III.4. Valideerimisdokumendid ja -aruanded peavad hõlmama kogu tööea asjakohaseid etappe. Valideerimisdokumendid sisaldavad muudatuste haldamise andmeid (kui see on asjakohane) ja aruandeid valideerimisprotsessi käigus täheldatud kõrvalekallete kohta.
- III.5. Peab olema loodud kohandatud või tellimustööna valminud arvutisüsteemide valideerimise protsess, millega tagatakse kvaliteedi- ja toimivusparameetrite ametlik hindamine ja sellekohane aruandlus kõigi süsteemi tööea etappide kohta.

(¹) Selles lisas tähendab mõiste „IT-taristu“ riist- ja tarkvara, mis on süsteemi toimimiseks vajalikud (nt võrgutarkvara ja operatsioonisüsteemid).

- III.6. Testimisprotseduuride ja -stsenaariumide sobivust tõendatakse. Süsteemi (protsessi) parameetrite piirväärtusi, andmete piire ja tõrgete käsitlemist võetakse nõuetekohaselt arvesse. Kui kasutatakse automaatseid testimistööriistu, on nõutav nende sobivuse, sealhulgas testimiskeskonna hindamine.
- III.7. Kui andmed konverteeritakse teise andmevormingusse või edastatakse teise andmesüsteemi, kontrollitakse, et migratsiooniprotsess andmeid (väärtuse või tähenduse poolest) ei muuda.
- IV. RAKENDUSETAPP
- IV.1. Peetakse kõigi asjakohaste süsteemide ja nende toimivuse ajakohastatud loetelu. Kriitilise tähtsusega süsteemide korral peab süsteemi kirjelduses olema üksikasjalikult esitatud füüsiline ja loogiline korraldus, andmevood ja liidesed muude süsteemide või protsessidega, kõik riist- ja tarkvara eeltingimused ning turvameetmed.
- IV.2. Arvutisüsteemides, mis vahetavad elektrooniliselt andmeid teiste süsteemidega, peavad olema asjakohaseid sisesehitatud kontrollid andmete korrektseks ja turvaliseks sisestamiseks ja töötlemiseks.
- IV.3. Käsitsi sisestatud kriitiliste tähtsusega andmete puhul kontrollitakse täiendavalt andmete täpsust. Seda võib kontrollida teine operaator või võib selle kontrolli teha valideeritud elektrooniliste vahendite abil. Vigaste või valesti sisestatud andmete kriitilisust ja võimalikke tagajärgi käsitletakse riskijuhtimise põhimõtete kohaselt.
- IV.4. Andmeid kaitstakse kahjustumise eest nii füüsiliste kui ka elektrooniliste vahenditega. Tagatakse salvestatud andmete loetavus ja täpsus ning nende kättesaadavus kogu säilitamisperioodi jooksul.
- IV.5. Kõik asjakohased andmed varundatakse korrapäraselt. Varundatud andmete terviklust ja täpsust ning andmete taastamise võimalikkust kontrollitakse valideerimise ajal ja jälgitakse korrapäraselt.
- IV.6. Tagatakse elektrooniliselt salvestatud andmete trükitavus. Partii vabastamist toetavatest andmetest peab olema võimalik teha väljatrükke, mis näitavad, kas andmeid on pärast algset sisestamist muudetud.
- IV.7. Riskihindamise põhjal võib olla asjakohane lisada süsteemi kõigi hea tootmistava järgimise tõendamiseks oluliste muudatuste ning andmete kustutamise registreerimise võimalus (süsteemi genereeritud kontrolljälg). Oluliste andmete muutmise või kustutamise korral dokumenteeritakse selle põhjus. Kontrolljäljed peavad olema kättesaadavad ja üldarsaadavasse vormingusse teisendatavad ning neid tuleb korrapäraselt läbi vaadata.
- IV.8. Arvutisüsteemi (kaasa arvatud konfiguratsiooni) muudatusi tehakse üksnes kontrollitud viisil vastavalt kindlaksmääratud korrale.
- IV.9. Arvutisüsteemi hinnatakse korrapäraselt veendumaks, et nende seisukord püsib nõuetekohane ja vastab selles lisas esitatud nõuetele. Kui see on asjakohane, hõlmavad sellised hindamised toimivuse ulatust, kõrvalekallete kirjeid, juhtumeid, probleeme, uuenduste ajalugu, jõudlust, usaldusväärsust, turvalisust ja valideerimise staatuse aruandeid.
- IV.10. Peavad olema loodud füüsilised või loogilised kontrollimeetmed, millega piiratakse arvutisüsteemidele ja andmehooldlale juurdepääsu ja antakse see üksnes volitatud isikutele. Lubamatu sisenemise ärahoidmiseks rakendatakse sobivaid meetodeid, mis vastavad arvutisüsteemi kriitilisusele.
- IV.11. Juurdepääsuõiguste loomine, muutmine või tühistamine dokumenteeritakse.
- IV.12. Salvestatakse nende kasutajate identifitseerimisandmed, kes andmeid loovad, muudavad, kinnitavad või kustutavad, samuti salvestatakse nende toimingute tegemise kuupäev ja kellaaeg.

- IV.13. Kõikidest juhtumitest (mitte ainult süsteemitõrgetest ja andmevigadest) teatatakse ja neid hinnatakse. Kriitilise tähtsusega juhtumi korral tehakse kindlaks algpõhjus, millest lähtudes rakendatakse vastavalt vajadusele parandus- ja ennetusmeetmeid.
- IV.14. Elektroonilised dokumendid võib allkirjastada elektrooniliselt. Elektrooniline allkiri seotakse püsivalt vastava dokumendiga ning need peavad sisaldama loomise kellaega ja kuupäeva.
- IV.15. Kui arvutisüsteemi kasutatakse sertifitseerimise registreerimiseks, peab süsteem olema kavandatud/kontrollitav nii, et on tagatud, et partiisid saab sertifitseerida ainult pädev isik.
- IV.16. Süsteemirikke korral tagatakse (nt manuaalsüsteemi või muu alternatiivse süsteemi abil) arvutisüsteemi sellise talitluse järjepidevus, mis toetab kriitilise tähtsusega protsesse. Alternatiivse korra kasutuselevõtmiseks vajalik aeg peab olema vastavuses riskidega. Rakendatav kord dokumenteeritakse ja seda testitakse.
- IV.17. Andmeid võib arhiveerida. Arhiveeritud andmete kättesaadavust, loetavust ja terviklust kontrollitakse. Kui süsteemis tuleb teha olulisi muudatusi (nt seadmete või programmide osas), tagatakse andmete kättesaamiseks võimalus ja seda testitakse.
-

V LISA

KVALIFITSEERIMINE JA VALIDEERIMINE

I. KOHALDAMISALA

Käesolevas lisas on esitatud nõuded, mida kohaldatakse veterinaarravimite tootmisel kasutatavate seadmete, ruumide, kommunaaltaristu ja süsteemide kvalifitseerimisel ning tootmisprotsessi valideerimisel. Veterinaarravimite tootmises kasutatavad arvutisüsteemid valideeritakse IV lisas esitatud nõuete alusel.

II. ÜLDNÕUDED

- II.1. Kvalifitseerimise/valideerimise kohaldamisala ja ulatust käsitlevad otsused põhinevad dokumenteeritud riskihindamisel. Tagasiulatuv kvalifitseerimine/valideerimine ei ole vastuvõetav. Võib kasutada kvalifitseerimis-/valideerimisuuringuid toetavaid andmeid, mis on saadud allikatest väljaspool tootja enda programme, tingimusel et selline lähenemisviis on põhjendatud ja selle usaldusväärsus kavandatud kvalifitseerimise/valideerimise toetamise seisukohast on piisav.
- II.2. Kvalifitseerimisel ja valideerimisel võetakse arvesse asjaomaste seadmete, ruumide, kommunaaltaristu, süsteemide ja veterinaarravimi olelusringi.
- II.3. Kõik seadmete, ruumide, kommunaaltaristu, süsteemide või tootmisprotsessi kavandatavad muudatused, mis võivad veterinaarravimi kvaliteeti mõjutada, dokumenteeritakse ametlikult ja hinnatakse nende mõju valideeritud staatusele või kontrollistrateegiale.
- II.4. Kvalifitseerimis- ja valideerimistoiminguid tohivad teha üksnes asjakohase väljaõppe saanud töötajad, kes järgivad heakskiidetud korda, sealhulgas aruandluse osas. Kogu valideerimistsükli jooksul toimub asjakohane järelvalve.
- II.5. Tootmiskoha kvalifitseerimis- ja valideerimisprogrammi peamised elemendid määratakse selgelt kindlaks ja dokumenteeritakse valideerimise üldkavas või samaväärses dokumendis, mis sisaldab vähemalt järgmisi aspekte või viitab nendele:
- (a) tootja üldine lähenemisviis kvalifitseerimisel ja valideerimisel;
 - (b) organisatsiooni struktuur, kaasa arvatud kvalifitseerimis- ja valideerimistoimingutega seotud rollid ja kohustused;
 - (c) tootmiskoha seadmete, ruumide, kommunaaltaristu, süsteemide ja tootmisprotsesside kokkuvõte ning nende kvalifitseerimise/valideerimise staatus;
 - (d) muudatuste rakendamise („muudatuste kontroll“) ning kõrvalekallete haldamise strateegia kvalifitseerimise ja valideerimise raames;
 - (e) vastuvõetavuskriteeriumide väljatöötamise juhised;
 - (f) viited kvalifitseerimist ja valideerimist tõendavatele või kajastavatele dokumenditele;
 - (g) seadmete, ruumide, kommunaaltaristu, süsteemide või protsesside kvalifitseerimise ja valideerimise strateegia/kava, sealhulgas vajaduse korral korduskvalifitseerimise kohta.
- II.6. Kvalifitseerimisel ja valideerimisel järgitakse kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetest lähtuvat lähenemisviisi. Vajaduse korral korraldatakse riskide hindamist olelusringi jooksul lisandunud teadmisi arvesse võttes. Dokumenteeritakse, mil viisil kasutatakse riskihinnanguid kvalifitseerimise ja valideerimise toetamiseks.
- II.7. Kvalifitseerimis- ja valideerimistöö peab hõlmama asjakohaseid kontrollimeetmeid, et tagada kõigi saadud andmete terviklus.

III. DOKUMENDID

- III.1. Ravimikvaliteedi süsteemi alusel määratud asjakohased töötajad peavad kõik kvalifitseerimise ja valideerimise käigus koostatud dokumendid heaks kiitma ja kinnitama.
- III.2. Keerukate kvalifitseerimis-/valideerimisprojektide dokumentide vaheline seotus tuleb selgelt määratleda.
- III.3. Koostatakse kvalifitseerimis-/valideerimiseeskirjad, milles määratakse kindlaks kriitilise tähtsusega süsteemid, omadused ja parameetrid ning nendega seotud vastuvõetavuskriteeriumid.
- III.4. Kvalifitseerimisdokumente võib ühendada, kui see on asjakohane, näiteks paigaldatud lahenduse kvalifitseerimise ja toimimise kvalifitseerimise puhul.
- III.5. Kui kvalifitseerimis-/valideerimiseeskirjad ja muud dokumendid esitab valideerimisteenust pakkuv kolmas isik, peavad enne nende heakskiitmist nende sobivust ja sisekorrale vastavust kinnitama tootmiskoha asjakohased töötajad. Müüja eeskirjadele võib enne kasutamist lisada täiendavaid dokumente/katse-eeskirju.
- III.6. Kui heakskiidetud eeskirjas tehakse läbiviimise ajal märkimisväärsed muudatusi (nt vastuvõetavuskriteeriumide, tööparameetrite vms osas), dokumenteeritakse need kõrvalekalletena ning põhjendatakse teaduslikult.
- III.7. Eelnevalt kindlaksmääratud vastuvõetavuskriteeriumidele mittevastavad tulemused dokumenteeritakse kõrvalekaladena ja neid uuritakse põhjalikult. Aruandes käsitletakse kvalifitseerimise/valideerimise staatusele avalduvat mõju.
- III.8. Kvalifitseerimise/valideerimise analüüsi ja tehtud järelduste kohta esitatakse aruanne ning saadud tulemused võetakse kokku ja võrreldakse vastuvõetavuskriteeriumidega. Kõiki järgnevaid vastuvõetavuskriteeriumide muudatusi põhjendatakse teaduslikult ning kvalifitseerimise/valideerimise tulemuste kohta lisatakse lõplik soovitus.
- III.9. Ametliku loa kvalifitseerimis-/valideerimisprotsessi järgmisesse etappi liikumiseks annavad asjaomased vastutavad töötajad loa kvalifitseerimis-/valideerimisaruande heakskiidu osana või eraldi kokkuvõtva dokumendina. Tingimuslik heakskiit järgmisesse kvalifitseerimis-/valideerimisetappi siirdumiseks võidakse anda, kui teatavad vastuvõetavuskriteeriumid ei ole täielikult täidetud või teatavad kõrvalekalded ei ole täielikult kõrvaldatud ning on olemas dokumenteeritud hinnang, mille kohaselt puudub märkimisväärne mõju järgmisele toimingule.

IV. SEADMETE, RUUMIDE, KOMMUNAALTARISTU JA SÜSTEEMIDE KVALIFITSEERIMISE ETAPID

- IV.1. Kvalifitseerimisel tuleb arvesse võtta kõiki etappe alates kasutaja nõuete spetsifikatsiooni esmasest koostamisest kuni seadme, ruumi, kommunaaltaristu või süsteemi lõppkasutuseni. Kuigi konkreetseid etappe/kriteeriume tuleb kohandada vastavalt konkreetse projekti iseloomule, on punktides IV.2–IV.7 orientiirina esitatud peamised etapid ja mõned kriteeriumid, mis võivad sisalduda igas etapis.

IV.2. Kasutaja nõuete spetsifikatsioon

Seadmete, ruumide, kommunaaltaristu või süsteemide spetsifikatsioonid määratakse kindlaks kasutaja nõuete spetsifikatsiooni või toimivuse spetsifikatsiooni dokumendis. Selles etapis lisatakse olulised kvaliteedielemendid ja vähendatakse kõik riskid vastuvõetavale tasemele. Kasutaja nõuete spetsifikatsioon on lähtepunkt kogu valideerimistsükli jooksul.

IV.3. Kavandatud lahenduse kvalifitseerimine

Kavandatud lahenduse kvalifitseerimine on dokumentaalne tõendamine, et seadmed, ruumid, kommunaaltaristu või süsteemid on kavandatud nii, et need on ettenähtud otstarbeks sobivad. Kavandatud lahenduse kvalifitseerimine abil tõendatakse ja dokumenteeritakse ka kavandatud lahenduse vastavus heale tootmistavale. Kavandatud lahenduse kvalifitseerimisel kontrollitakse vastavust kasutaja nõuete spetsifikatsioonis esitatud nõuetele.

IV.4. Vastuvõetavuskatsed tehases/tegevuskohas

Kui see on võimalik, võib seadmeid hinnata enne tarnimist müüja tegevuskohas. See võib olla eriti oluline uudsete või keerukate tehnoloogialahenduste puhul.

Enne paigaldamist tuleb vajaduse korral müüja tegevuskohas kinnitada, et seadmed vastavad kasutaja nõuete spetsifikatsioonile / toimivuse spetsifikatsioonile.

Kui see on asjakohane ja põhjendatud, võib dokumendid läbi vaadata ja mõned katsed teha tehases tehtavate vastuvõetavuskatsete või muude etappide osana, ilma et seda oleks vaja kohapeal paigaldatud lahenduse kvalifitseerimise või toimimise kvalifitseerimise raames korrata, tingimusel et vedamine ja paigaldamine toimivust ei mõjuta.

Lisaks tehases tehtavatele vastuvõetavuskatsetele võib pärast seadmete vastuvõtmist tootmiskohas teha täiendavaid vastuvõetavuskatseid tegevuskohas.

IV.5. Paigaldatud lahenduse kvalifitseerimine

Paigaldatud lahenduse kvalifitseerimine on dokumentaalne tõendamine, et seadmed, ruumid, kommunaaltaristu või süsteemid on paigaldatuna või muudetuna vastavuses heakskiidetud projekti ja tootja soovitud eesmärkidega.

Paigaldatud lahenduse kvalifitseerimine hõlmab muu hulgas järgmist:

- (a) kontrollimine, kas komponendid, mõõteriistad, seadmed, torustik ja taristu vastavad tehnilistele joonistele ja spetsifikatsioonidele;
- (b) kontrollimine, kas paigaldus on eelnevalt kindlaks määratud kriteeriumide järgi õigesti tehtud;
- (c) tarnija töö- ja kasutusjuhendite ning hooldusnõuete kogumine ja kõrvutamise;
- (d) seadmete kalibreerimine;
- (e) ehitusmaterjalide kontrollimine.

IV.6. Toimimise kvalifitseerimine

Toimimise kvalifitseerimine on dokumentaalne tõendamine, et seadmed, ruumid, kommunaaltaristu või süsteemid toimivad paigaldatuna või muudetuna ettenähtud viisil kogu eeldatavas töövahemikus. Kuigi toimimise kvalifitseerimine järgneb tavaliselt paigaldatud lahenduse kvalifitseerimisele, võib olenevalt seadmete keerukusest läbi viia paigaldatud lahenduse ja toimivuse kombineeritud kvalifitseerimise.

Toimimise kvalifitseerimine hõlmab muu hulgas järgmist:

- protsesside, süsteemide ja seadmete kohta olemasolevate teadmiste põhjal välja töötatud katsed, millega kontrollitakse, kas süsteem toimib kavandatud viisil;
- katsed, millega kinnitatakse tööparameetrite ülem- ja alampiirid, sealhulgas halvima olukorra tingimused.

IV.7. Tulemuslikkuse kvalifitseerimine

Tulemuslikkuse kvalifitseerimine on dokumentaalne tõendamine, et seadmed, ruumid, kommunaaltaristu või süsteemid suudavad toimida tulemuslikult ja korratavalt vastavuses heakskiidetud spetsifikatsioonide ja tootmisprotsessiga. Kuigi see etapp toimub üldjuhul pärast paigaldatud lahenduse ja toimivuse kvalifitseerimise edukat lõpetamist, võib mõnikord olla asjakohane viia see läbi koos toimimise kvalifitseerimise või protsessi valideerimisega.

Tulemuslikkuse kvalifitseerimine hõlmab katseid, milles kasutatakse tootmismaterjale, kvalifitseeritud asendusaineid või mudeltoodet, mille puhul on tõendatud, et sellel on tavapärastes töötingimustes halvimate partiisuuruste korral samaväärsed omadused. Protsessi kontrollimise kinnitamiseks vajalik proovivõtusagedus peab olema põhjendatud.

Katsed hõlmavad kavandatud protsessi tööpiirkonda, välja arvatud juhul, kui on olemas arendusetappide käigus saadud dokumenteeritud tõendid, mis töövahemikke kinnitavad.

Muud nõuded

- IV.8. Auru, vee, õhu ja muude gaaside kvaliteet kinnitatakse pärast paigaldamist vastavalt eespool osutatud lähenemisviisile. Kvalifitseerimise kestuse ja ulatuse määramisel võetakse nõuetekohaselt arvesse hooajalist varieerumist (kui see on asjakohane) ja kommunaaltaristu kasutusotstarvet.
- IV.9. Kui võib esineda otsene kokkupuude tootega (nt kütte- ja ventilatsioonisüsteemide ning kliimaseadmete puhul) või kaudne kokkupuude (nt soojusvahetite kaudu), viiakse läbi riskihindamine, et vähendada võimalikke veariske.
- IV.10. Esmapakendamiseks kasutatavate seadmete kvalifitseerimine viiakse läbi minimaalse ja maksimaalse töövahemiku juures, mis on kindlaks määratud selliste kriitilise tähtsusega protsessiparameetrite jaoks nagu temperatuur, seadme töökiirus ja sulgemisrõhk.

V. KORDUSKVALIFITSEERIMINE

- V.1. Seadmeid, ruume, kommunaaltaristut ja süsteeme hinnatakse asjakohase sagedusega uuesti, et teha kindlaks, kas need on kavandatud toiminguteks jätkuvalt sobivad.
- V.2. Korduskvalifitseerimise vajadust (nt pärast seadmete/süsteemide muutmist) hinnatakse kvaliteediriskide juhtimise põhimõtete alusel.

VI. PROTSESSI VALIDEERIMINE

VI.1. Üldnõuded

- VI.1.1. Protseessi valideerimine on dokumentaalne tõendamine, et kindlaksmääratud parameetrite piires toimib protsess tulemuslikult ja korratavalt sellise veterinaarravimi tootmisel, mis vastab nõutavale spetsifikatsioonile ja on nõutavate kvaliteedinäitajatega ning vastab müügiloo tingimustele.
- VI.1.2. Protseessi valideerimise käigus näidatakse, et kõigist nõutava tootekvaliteedi tagamiseks olulistest kvaliteedinäitajatest ja protsessi parameetritest peetakse järjepidevalt kinni kogu protsessi käigus. Protsessiparameetrite ja kvaliteedinäitajate tähtsuse kriitiliseks ja mittekriitiliseks liigitamisel võetakse arvesse olemasolevaid teadmisi toote ja protsessi kohta ⁽¹⁾ ning lähtutakse riskihindamisest; see dokumenteeritakse nõuetekohaselt.
- VI.1.3. Enne veterinaarravimi turule laskmist tõendatakse, et tootmisprotsessidega suudetakse tagada nõutava kvaliteediga ja müügiloo tingimustele vastava toote ühetaoline tootmine. Tagasiulatuv valideerimine ei ole vastuvõetav.
- VI.1.4. Protseessi valideerimine uute toodete puhul hõlmab kõiki tugevusi, mida kavatakse turustada, ning kõiki tootmiskohti. Uute toodete puhul võib olla põhjendatud äärmusepõhine meetod, mis põhineb sellistel ulatuslikel teadmistel protsessi kohta, mis on saadud arendusetapist alates ning asjakohase käimasoleva kontrolliprogrammi tulemusena.
- VI.1.5. Nende toodete puhul, mis viiakse üle ühest tootmiskohast teise või tehakse seda sama tootmiskoha piires, võib protsessi valideerimisel vähendada kasutatavate partiide arvu äärmusepõhise meetodi järgi. Seda meetodit tuleb teaduslikult põhjendada, lähtudes olemasolevatest teadmistest toote kohta. Erinevad tugevuste, partiisuuruste ja pakendi suuruste / mahuti liikidega seoses võib samuti kasutada äärmusepõhist meetodit, kui see on põhjendatud.
- VI.1.6. Protsessi valideerimisel kasutatavad partiid on tavaliselt sama suured kui kavandatud kaubanduslikus mahus partiid; igasuguse muu suurusega partii kasutamist tuleb nõuetekohaselt põhjendada.

⁽¹⁾ Teadmised protsessi kohta on eriti olulised, kui kasutatakse disainiala kontseptsiooni, samuti mis tahes matemaatiliste mudelite väljatöötamisel.

VI.1.7. Protsessi valideerimisel kasutatavad seadmed, ruumid, kommunaaltaristu ja süsteemid peavad olema kvalifitseeritud. Peale selle tuleb protsessi valideerimisel kasutatavad katsemeetodid valideerida seoses nende kavandatud kasutusotstarbega.

VI.1.8. Valideerimisel kasutatud partiid võib turustamiseks vabastada üksnes juhul, kui see on eelnevalt kindlaks määratud ja need vastavad heale tootmistavale (sealhulgas valideerimise vastuvõetavuskriteeriumidele või pideva protsessi kontrollimise kriteeriumidele) ja müügiloa tingimustele.

VI.2. Tavapärane protsessi valideerimine

VI.2.1. Niinimetatud traditsioonilise lähenemisviisi korral toodetakse tavatingimustes mitu valmistoote partiid, et kinnitada korratavust.

VI.2.2. Kuigi üldiselt peetakse vastuvõetavaks, et protsessi valideerimiseks piisab vähemalt kolmest tavatingimustes toodetud järjestikusest partiist, põhjendatakse protsessi valideerimisel kasutatavate partiide arvu, lähtudes riskihinnangust, milles võetakse arvesse protsessi keerukust ja protsessi tulemuste varieeruvust ning muid olulisi tegureid.

Muu partiide arv võib olla põhjendatud lähtuvalt sellest, kas kasutatakse standardseid tootmismeetodeid ning kas tootmiskohas juba toodetakse sarnaseid tooteid või kasutatakse sarnaseid protsesse. Algset kolme partiiga valideerimist võib olla vaja täiendada andmetega, mis käimasoleva protsessi kontrollimise käigus saadakse järgmiste partiide kohta.

VI.2.3. Koostatakse protsessi valideerimise eeskiri, milles on väljatöötamisel saadud andmetest ja protsessialastest teadmistest lähtudes kindlaks määratud kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid (st protsessiparameetrid, mille varieeruvus mõjutab kriitilisi kvaliteedinäitajaid ja mida tuleb seepärast jälgida või kontrollida, et tagada soovitud tootekvaliteet), kriitilise tähtsusega kvaliteedinäitajad (st füüsilised, keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised omadused, mida tuleb kontrollida, et tagada soovitud tootekvaliteet) ja nendega seotud vastuvõetavuskriteeriumid.

VI.2.4. Protsessi valideerimise eeskirjad hõlmavad muu hulgas järgmist:

- (a) protsessi lühikirjeldus ja viide vastavatele partiidokumentidele;
- (b) ülesanded ja kohustused;
- (c) nende kriitilise tähtsusega kvaliteedinäitajate kokkuvõte, mida tuleb uurida;
- (d) kriitilise tähtsusega protsessiparameetrite ja nende piirväärtuste kokkuvõte;
- (e) nende muude (mittekriitilise tähtsusega) omaduste ja parameetrite kokkuvõte, mida tuleb valideerimise käigus uurida või jälgida, ning nende lisamise põhjused;
- (f) kasutatavate seadmete/ruumide (sealhulgas mõõte-/seire-/salvestusseadmed) loetelu koos kalibreerimisalase staatusega;
- (g) analüüsimeetodite loetelu ja teave meetodite valideerimise kohta, kui see on asjakohane;
- (h) kavandatud protsessisisesed kontrollid koos vastuvõetavuskriteeriumidega ja iga protsessisise kontrolli valimise põhjus(t)ega;
- (i) lisakatsed vastuvõetavuskriteeriumidega;
- (j) proovivõtukava ja selle põhjendus;
- (k) tulemuste registreerimise ja hindamise meetodid;
- (l) partiide vabastamise ja sertifitseerimise protsess (kui see on asjakohane).

VI.3. Pidev protsessi kontrollimine

VI.3.1. Kui ravimi väljatöötamisel on lähtutud disainitud kvaliteedi põhisest lähenemisviisist, mille puhul on väljatöötamisetapis teaduslikult kindlaks tehtud, et loodud kontrollistrateegia annab tootekvaliteedi suhtes suure kindluse, võib tavapärase protsessi valideerimise asemel kasutada pidevat protsessi kontrollimist.

VI.3.2. Määratakse kindlaks protsessi kontrollimise meetod. Kasutusel peab olema teaduspõhine strateegia sissetulevate materjalide nõutavate omaduste kontrollimiseks ning kriitilise tähtsusega kvaliteedinäitajate ja protsessiparameetrite kontrollimiseks. Kontrollistrateegiat hinnatakse korrapäraselt. Vahenditena võib kasutada protsessianalüüsitehnoloogiat ja mitmemõõtmelisel statistikal põhinevaid protsessikontrolle.

VI.3.3. Partiiide arv, mis on vajalik tõendamaks, et protsessiga on võimalik järjepidevalt saada soovitud kvaliteediga ja müügiloa tingimustele vastavat toodet, määratakse igal üksikjuhul eraldi, võttes arvesse toote eripära ja rakendades kvaliteediriskide juhtimise põhimõtteid.

VI.4. **Kombineeritud lähenemisviis**

VI.4.1. Kui tootmiskogemustest ja varasematest partiiandmetest on saadud märkimisväärsel hulgal teadmisi toote ja protsessi kohta, võib kasutada tavapärase lähenemisviisi ja pideva protsessi kontrollimise kombinatsiooni.

VI.4.2. Seda lähenemisviisi võib kasutada ka mis tahes valideerimistoimingute puhul pärast muudatusi või protsessi jätkuva kontrollimise ajal, isegi kui toode valideeriti algselt traditsioonilise lähenemisviisi kohaselt.

VI.5. **Protsessi jätkuv kontrollimine olelusringi jooksul**

VI.5.1. Protsessi jätkuv kontrollimine on dokumentaalne tõendamine, et tootmisprotsessiga suudetakse tagada nõutava kvaliteediga ja müügiloas kindlaks määratud nõuetele vastava toote järjepidev tootmine. Protsessi jätkuvat kontrollimist rakendatakse olenemata sellest, millist lähenemisviisi (tavapäraselt, pidevat, kombineeritud) protsessi valideerimisel rakendati.

VI.5.2. Protsessi jätkuva kontrollimise ulatus ja sagedus vaadatakse korrapäraselt läbi, võttes arvesse protsessist arusaamise ulatust ja protsessi tulemuslikkust.

VI.5.3. Protsessi jätkuv kontrollimine toimub heakskiidetud eeskirja või samaväärse dokumendi kohaselt ning saadud tulemuste dokumenteerimiseks koostatakse aruanne. Vajaduse korral kasutatakse järelduste põhjendamiseks statistilisi vahendeid.

VI.5.4. Protsessi jätkuvat kontrollimist tehakse toote valideeritud staatuse tõendamiseks kogu toote olelusringi jooksul, võttes arvesse tootekvaliteedi analüüsi tulemusi. Arvesse tuleb võtta ka aja jooksul toimuvaid väikesi muudatusi ja hinnata vajadust täiendavate meetmete, nt tõhustatud proovivõtu järele.

VI.6. **Samaaegne valideerimine**

VI.6.1. Erandlikel asjaoludel, kui kasu-riski suhe ravitava looma jaoks on suur, võib olla vastuvõetav, et valideerimisprogrammi enne tavapärase tootmise algust lõpule ei viida ja kasutatakse samaaegset valideerimist. Otsus viia läbi samaaegne valideerimine peab siiski olema põhjendatud dokumenteeritud ja pädeva isiku poolt heakskiidetud.

VI.6.2. Kui on valitud samaaegne valideerimine, peab olema piisavalt andmeid, mis toetavad järeldust, et mis tahes tootepartii on ühetaoline ja vastab kindlaksmääratud vastuvõetavuskriteeriumidele. Tulemused ja järeldused dokumenteeritakse ametlikult ja need peavad olema pädevale isikule enne partii sertifitseerimist kättesaadavad.

VII. KATSEMEETODITE VALIDEERIMINE

- VII.1. Veterinaarravimi tootmisel või kontrollimisel kasutatavad analüüsimeetodid (sealhulgas need, mida kasutatakse valideerimisel ja kvalifitseerimisel) valideeritakse. Valideerimine peab tõendama analüüsimeetodite sobivust ettenähtud otstarbeks.
- VII.2. Analüüsimeetodeid, mida on kirjeldatud Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas või mis on seotud tootespetsiifilise monograafiaga ja mida kasutatakse monograafia kohaselt, käsitatakse üldiselt valideerituna. Sellisel juhul kontrollitakse valideeritud katsemeetodi sobivust ettenähtud otstarbeks.
- VII.3. Kui tehakse toote mikrobioloogiline uuring, tuleb meetod valideerida kinnitamaks, et toode ei mõjuta mikroorganismide kogumise tõhusust.
- VII.4. Kui tehakse puhastusruumide pindade mikrobioloogiline uuring, tuleb katsemeetod valideerida kinnitamaks, et desinfitseerimisvahendite kasutamine ei mõjuta mikroorganismide kogumise tõhusust.

VIII. PUHASTAMISE VALIDEERIMINE

- VIII.1. Puhastamise valideerimine on dokumentaalne tõendamine, et teatava puhastustoiminguga eemaldatakse korratavalt saasteained ning eelmise toote ja puhastusvahendite jäägid, nii et neid esineb eelnevalt kindlaks määratud piirmäärast väiksemal hulgal. Puhastamise valideerimine on nõutav, et kinnitada kõigi tootega kontaktis olnud seadmete puhastamise toimingute tõhusust.
- VIII.2. Kui see on teaduslikult põhjendatud, võib kasutada mudelvahendeid (st materjale, mis on asjaomasele tootele omaduste poolest väga lähedased).
- VIII.3. Sarnast liiki seadmete puhastamist võib valideerida rühmade kaupa, kui see on nõuetekohaselt põhjendatud.
- VIII.4. Kuigi üks puhastamise valideerimise vastuvõetavuskriteeriumide osa on puhtuse visuaalne kontroll, ei ole see kriteerium üksi tavaliselt piisav. Peale selle ei käsitata vastuvõetava lähenemisviisi korduvat puhastamist ja analüüsi, kuni saavutatakse jääkide esinemise vastuvõetavad tulemused.
- VIII.5. On teada, et puhastamise valideerimise lõpuleviimine võib veidi aega võtta ning et sellisel juhul on nõutav kontrollimine ⁽²⁾ iga partii järel, kuni valideerimine on lõpule viidud. Kui kasutatakse seda lähenemisviisi, peab kontrollimisest olema saadud piisavalt andmeid, mis toetavad järeldust, et seadmed on puhtad ja sobivad edasiseks kasutamiseks.
- VIII.6. Valideerimisel võetakse arvesse puhastusprotsessi automatiseerituse taset. Kui kasutatakse automaatprotsessi, valideeritakse kommunaaltaristu ja seadmete kindlaksmääratud normaalne töövahemik.
- VIII.7. Viiakse läbi hindamine, mille käigus tehakse kindlaks muutujad, mis mõjutavad puhastustoimingu tõhusust ja tulemuslikkust (nt operaatorid, toimingute üksikasjad, nt loputusajad vms). Kui muutujad on kindlaks tehtud, kasutatakse puhastamise valideerimisuuringu alusena halvimaid olukordi.

(²) Selles lisas tähendab mõiste „puhastamise kontrollimine“ pärast igat partiid/partiiseeriat keemilise analüüsi teel tõendite kogumist selle kohta, et eelmise toote või puhastusvahendite jääkide hulka on vähendatud allapoole teaduslikult kehtestatud piirmäära.

- VIII.8. Tootejääkide ülekandumise piirmäärad põhinevad toksikoloogilisel hinnangul ⁽⁷⁾. Valitud piirmäärade põhjendus dokumenteeritakse riskihinnangus, mis sisaldab kõiki toetavaid allikaid. Samuti kehtestatakse piirmäärad seoses kasutatavate puhastusvahendite eemaldamisega. Vastuvõetavuskriteeriumides võetakse arvesse mitme kasutatava seadme võimalikku kumulatiivset mõju. Võimalikud on siiski järgmised kohandused:
- (a) ravitoimega makromolekulid ja peptiidid teadaolevalt lagunevad ja denatureeruvad äärmusliku pH juures ja/või kuumas käes ning võivad seega kaotada farmakoloogilise toime. Seepärast ei pruugi toksikoloogiline hinnang olla sellistel asjaoludel kohaldatav;
 - (b) kui konkreetse toote jääkide esinemise analüüs ei ole teostatav, võib valida muud esindavad parameetrid, nagu näiteks orgaanilise süsiniku üldsisaldus ja juhtivus.
- VIII.9. Puhastamise valideerimise eeskirjade väljatöötamisel võetakse arvesse mikrobioloogilist ja endotoksiinidega saastumisest tulenevat riski.
- VIII.10. Puhastamata ja puhastatud seadmete seisuaegade kindlaksmääramisel puhastusprotsessiga seoses võetakse arvesse tootmise ja puhastamise vahelise aja ning puhastamise ja kasutamise vahelise aja mõju.
- VIII.11. Järjestiktootmise korral võetakse arvesse mõju puhastamise lihtsusele iga partiiseeria tootmise lõpus ning puhastamise valideerimise aluseks võetakse partiiseeria tootmise maksimaalne pikkus (aja ja/või partiide arvu järgi).
- VIII.12. Kui puhastamise valideerimise mudelina kasutatakse halvima võimaliku toote meetodit, esitatakse halvima võimaliku toote valiku teaduslik põhjendus ja hinnatud uute toodete mõju. Halvima juhu kindlaksmääramise kriteeriumid võivad hõlmata lahustuvust, puhastatavust, mürgisust ja potentsust.
- VIII.13. Puhastamise valideerimise eeskirjades tuleb täpsustada kohad, kust proove tuleb võtta (või need kohad täpselt märkida), ja esitada nende kohtade valimise põhjendused, samuti määrata kindlaks vastuvõetavuskriteeriumid.
- VIII.14. Proovid võib võtta kaapega, loputades või muul viisil olenevalt tootmiseseadmetest. Proovivõtumaterjalid ja kasutatav meetod ei tohi tulemust mõjutada. Tuleb tõendada, et kõigi tootega kokkupuutuvate seadmematerjalide puhul, millelt kasutatud proovivõtumeetodiga proove võetakse, on võimalik proovimaterjali tõhusalt koguda.
- VIII.15. Selleks, et tõendada puhastusmeetodi valideeritust, tuleb puhastustoimingut teha riskihinnangust lähtuvalt sobiv arv kordi ning see peab vastama vastuvõetavuskriteeriumidele.
- VIII.16. Kui puhastusprotsess ei ole tõhus või ei ole mõne seadme puhul asjakohane, rakendatakse spetsiaalseid seadmeid või muid asjakohaseid meetmeid.
- VIII.17. Kui seadmeid puhastatakse käsitsi, tuleb kinnitada põhjendatud sagedusega käsitsi puhastamise tõhusust.

⁽⁷⁾ Vt „EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“.

VI LISA

Tegevuskoha põhitoimiku vorm

Märkus 1. Tegevuskoha põhitoimik on seotud konkreetse tegevuskohas toimuva ravimite tootmise alase tegevusega. Kui tegevuskohas toimub ainult osa tootmisprotsessist, peab tegevuskoha põhitoimik kajastama üksnes neid toiminguid (nt analüüs, pakendamine).

Märkus 2. Tegevuskoha põhitoimik peab sisaldama piisavat teavet, kuid võimaluse korral ei tohi see olla pikem kui 25–30 lehekülge, peale selle lisad. Dokument peab A4-formaadis paberile trükituna olema loetav.

Märkus 3. Tegevuskoha põhitoimikut hoitakse ajakohasena ja see peab kajastama käimasolevat tegevust. Tegevuskoha põhitoimikul peab olema väljaande number, kehtivuse alguskuupäev ja kuupäev, mil see tuleb läbi vaadata. Igal lisal võib olla eraldi kehtivuse alguskuupäev ja igapäevaste neist võidakse määrata konkreetne läbivaatamise kuupäev.

1. ÜLDTEAVE TOOTJA KOHTA**1.1. Tootja kontaktandmed**

- Tootja nimi ja ametlik aadress.
- Tegevuskoha ning seal asuvate hoonete ja tootmisüksuste nimi, tänav ja majanumber.
- Tootja kontaktandmed, sealhulgas nende töötajate telefoninumber, kellega tuleb tootevigade või toote tagasinõudmise korral ühendust võtta (see number peab toimima ööpäevaringselt).
- Tegevuskoha tunnuscode, kasutades geolokaliseerimissüsteemi nagu Galileo või GPS. Peale selle on andmete esitamiseks Euroopa Majanduspiirkonnas kohustuslik organisatsioonihalduse teenusesüsteemi ⁽¹⁾ tunnuscode.

1.2. Lubatud ravimite tootmistegevus tegevuskohas

- 1. lisa esitatakse asjakohase pädeva asutuse väljastatud kehtiv tootmisluba. Teise võimalusena võib esitada EudraGMDP andmebaasi viite (kui see on asjakohane). Juhul, kui asjakohane pädev asutus ei ole tootmisluba väljastanud, tuleb seda selgitada.
- Asjakohas(t)e pädeva(te) asutus(t)e, sealhulgas välisriikide ametiasutuste poolt lubatud tootmise, kontrollimise, ladustamise, impordi, ekspordi, veo või muu tegevuse lühikirjeldus koos vastavate viidetega lubatud ravimvormidele/tegevustele, kui tootmisluba neid ei hõlma.
- 2. lisa esitatakse hetkel kohapeal toodetavate tooteliikide loetelu, kui neid ei hõlma 1. lisa ega EudraGMDP kanne.
- Loetelu hea tootmistava kontrollimistest viimase viie aasta jooksul, kaasa arvatud kuupäevad ja kontrolli teinud pädeva asutuse nimi/riik.
- 3. lisa esitatakse hea tootmistava sertifikaadi koopia või EudraGMDP andmebaasi viide.

1.3. Mis tahes muu tegevuskohas toimuv tootmistegevus

- Nende kohapeal toimuvate tegevuste loetelu, mis ei ole seotud ravimitega.

⁽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. TOOTJA KVALITEEDIJUHTIMISSÜSTEEM

2.1. Tootja kvaliteedijuhtimissüsteem

- Ettevõtte kvaliteedijuhtimissüsteemide lühikirjeldus ja viide kasutatavatele standarditele.
- Kvaliteedisüsteemi haldamisega seotud kohustused, kaasa arvatud kõrgemas juhtkonnas.
- Teave tegevuse kohta, mille jaoks tegevuskoht on akrediteeritud ja sertifitseeritud, sealhulgas akrediteerimise kuupäevad ja sisu ning akrediteerinud asutuste nimed.

2.2. Lõpptoodete vabastamise kord

- Partiiide sertifitseerimise ja vabastamise eest vastutava(te) volitatud/pädeva(te) isiku(te) kvalifikatsiooninõuete (haridus ja töökogemus) üksikasjalik kirjeldus.
- Partiiide sertifitseerimise ja vabastamise korra üldkirjeldus.
- Partii vabastamise protsessi lühikirjeldus, sealhulgas volitatud/pädeva isiku konkreetsed ülesanded ja müügioloale vastavuse tagamise kord (kui see on asjakohane).
- Kui sellega on hõivatud mitu volitatud/pädevat isikut, siis volitatud/pädevate isikute omavaheline töökorraldus.
- Märge selle kohta, kas kontrollistrateegias kasutatakse protsessianalüüsitehnoloogiat või reaalsajas testimisel põhinevat või parameetripõhist vabastamist.

2.3. Tarnijate ja alltöövõtjate haldamine

- Tarneahela ja välisauditite tegemise kava lühikokkuvõte.
- Alltöövõtjate, ravimite toimeainete tootjate ja muude kriitilise tähtsusega materjalide tarnijate kvalifitseerimise süsteemi lühikirjeldus.
- Meetmed, millega tagatakse, et toodetavad tooted vastavad transmissiivset spongiformset entsefalopaatiat käsitlevatele suunistele, kui see on asjakohane.
- Meetmed, mida võetakse juhul, kui on kahtlus, et tooted, pakendamata tooted (nt pakendamata tabletid), ravimite toimeained või abiained on võltsitud või selline võltsimine on kindlaks tehtud.
- Asutusevälise teadus-, analüüsi- või muu tehnilise abi kasutamine seoses tootmis- või kontrollitegevusega.
- 4. lisas esitatakse lepinguliste tootjate ja laborite loetelu, sealhulgas aadressid ja asjakohased kontaktandmed ning allhanke korras toimuva tootmis- ja kvaliteedikontrollitegevuse (nt esmapakendite materjalide steriliseerimine aseptiliste protsesside jaoks, lähtematerjali katsetamine vms) tarneahelate vooskeemid.
- Ülevaade kohustuste jaotusest töö tellija ja tellimuse täitja vahel seoses müügiola järgimisega (kui see ei ole esitatud punkti 2.2 alusel).

2.4. Kvaliteediriskide juhtimine

- Tootja kasutatavate kvaliteediriskide juhtimise meetodite lühikirjeldus.
- Kvaliteediriskide juhtimise ulatus ja rõhuasetus, sealhulgas kõigi ettevõtte tasandil toimuvate tegevuste ja kohapeal toimuvate tegevuste lühikirjeldused. Kirjeldada tuleb igasugust kvaliteediriskide juhtimise süsteemi rakendamist tootmisprobleemidega seotud tarnehäirete ärahoidmiseks.

2.5. Tootekvaliteedi analüüs

- Kasutatavate meetodite lühikirjeldus.

3. TÖÖTAJAD

- 5. lisa esitatakse organisatsiooni skeem, millel on näidatud kvaliteedijuhtimisega, tootmisega ja kvaliteedikontrolliga seotud ametikohad, sealhulgas kõrgem juhtkond ja pädev(ad) isik(ud).
- Kvaliteedijuhtimises, tootmises, kvaliteedikontrollis ja ladustamises osalevate töötajate arv nimetatud valdkondade kaupa.

4. RUUMID JA SEADMED

4.1. Ruumid

- Tehase lühikirjeldus, sealhulgas tegevuskoha suurus ja hoonete loetelu. Kui eriti riikide jaoks toodetakse toodet tegevuskoha eri hoonetes, loetletakse hooned koos sihtturgudega (kui neid ei ole nimetatud punktis 1.1).
- Tootmisalade kirjeldus või lihtne plaan koos mõõtkavaga (ehitus- ega tehnilised joonised ei ole nõutavad).
- 6. lisa esitatakse tootmisalade üldskeemid ja vooskeemid, millel on näidatud ruumide liigitus ja külgnervate alade rõhuerinevused ning ruumides toimuvad tootmisteggevused (st kokkusegamine, täitmine, ladustamine, pakkimine vms).
- Vajaduse korral esitatakse 6. lisa osana ladude ja ladustamisalade üldskeem, kus on näidatud spetsiaalsed alad, kus ladustatakse ja käideldakse väga mürgiseid, ohtlikke ja sensibiliseerivaid materjale.
- Kui kohaldatakse ladustamise eritingimusi, siis nende lühikirjeldus, kui need ei ole skeemil juba märgitud.

4.1.1. Kütte- ja ventilatsioonisüsteemide ning kliimaseadmete lühikirjeldus:

- õhuvoo, temperatuuri, niiskuse, rõhuerinevuste ja õhuvahetuskiruste kindlaksmääramise põhimõtted, õhuringluse (%) põhimõtted.

4.1.2. Veesüsteemide lühikirjeldus:

- toodetud vee kvaliteediandmed.
- Süsteemide skemaatilised joonised esitatakse 7. lisa.

4.1.3. Muude oluliste varustussüsteemide (aur, suruõhk, lämmastik vms) lühikirjeldus.

4.2. Seadmed

4.2.1. 8. lisa esitatakse peamiste tootmiseseadmete ja kontrollimisel kasutatavate laboriseadmete loetelu, milles on eraldi nimetatud seadmete kriitilise tähtsusega osad.

4.2.2. Puhastamine ja desinfitseerimine:

- tootega kokkupuutuvate pindade puhastamise ja desinfitseerimise meetodite (st käsitsi puhastamine, automaatne kohapealne puhastus vms) lühikirjeldus.

4.2.3. Hea tootmistava seisukohast kriitilise tähtsusega arvutisüsteemid:

- Hea tootmistava seisukohast kriitilise tähtsusega arvutisüsteemide (v.a programmeeritavad kontrollid konkreetsete seadmete juhtimiseks) kirjeldus.

5. DOKUMENTEERIMINE

- Dokumenteerimissüsteemi (elektrooniline, käsitsi) lühikirjeldus.
- Vajaduse korral esitatakse väljaspool tegevuskohta säilitatavate või ahiveeritud dokumentide/andmete liikide (sealhulgas ravimiohutuse järelevalve andmed, kui see on asjakohane) loetelu, samuti säilitamiskoha nimi ja aadress ning hinnanguline aeg, mis kulub dokumentide kättesaamiseks väljaspool tegevuskohta asuvast arhiivist.

6. TOOTMINE

6.1. Toodete liik ⁽²⁾

- Toodetavate toodete liik, kaasa arvatud ravimvormide loetelu.
- Käideldavad mürgised või ohtlikud ained (nt tugeva farmakoloogilise toimega ja/või sensibiliseerivate omadustega).
- Nende toodete liigid, mida toodetakse eraldi rajatises või järjestiktootmise alusel, kui see on asjakohane.
- Kui see on asjakohane, siis kasutatav protsessianalüüsitehnoloogia: asjaomase tehnoloogia ja sellega seotud arvutisüsteemide üldkirjeldus.

6.2. Protsesside valideerimine

- Protsesside valideerimise üldpõhimõtete lühikirjeldus.
- Ümbertöötamise või taastöötlemise põhimõtete lühikirjeldus.

6.3. Materjalide haldus ja ladustamine

- Tootmises kasutatavate materjalide (sealhulgas pakkematerjalid), pakendamata ja valmistoodete käitlemise korra lühikirjeldus. Samuti kirjeldatakse proovivõttu, karantiini, vabastamist ja ladustamist.
- Tagasilükatud materjalide ja toodete käitlemise korra lühikirjeldus.

7. KVALITEEDIKONTROLL

- Nende tegevuskohas läbiviidavate kvaliteedikontrolli toimingute lühikirjeldus, mis on seotud füüsikaliste, keemiliste, mikrobioloogiliste ja bioloogiliste katsete või uuringutega.

8. VEDU, KAEBUSED, TOOTEVAD JA TAGASINÕUDMINE

8.1. Veokorraldus (vastavalt tootja rollile)

- Nende ettevõtete liigid (hulgimüügiloo hoidjad, tootmisloa hoidjad jne) ja asukohad (EL/EMP, USA vms), kellele tooted tegevuskohast saadetakse.
- Selle süsteemi kirjeldus, millega kontrollitakse, et igal kliendil/saajal on seaduslik õigus tootjalt tooteid saada.
- Selle süsteemi lühikirjeldus, millega tagatakse asjakohased keskkonnatingimused vedamise ajal (nt temperatuuri jälgimine/reguleerimine).
- Toote turustamise kord ja meetodid, millega säilitatakse toote jälgitavus.
- Meetmed, millega hoitakse ära tootja toodete sattumine ebaseaduslikku tarneahelasse.

⁽²⁾ Lubatud on ristviide 1. ja 2. lisas esitatud teabele.

8.2. **Kaebused, tootevead ja tagasinõudmine**

- Kaebuste, tootevigade ja tagasinõudmistele käsitlemise süsteemi lühikirjeldus.

9. **SISEKONTROLL**

- Sisekontrollisüsteem lühikirjeldus rõhuasetusega kriteeriumidel, mille alusel valitakse kavandatud kontrollidega hõlmatud alad, kehtestatakse praktiline korraldus ja järelmeetmed.

Lisad

- 1. lisa: kehtiva tootmisloa koopia.
 - 2. lisa: Toodetavate ravimvormide loetelu, sealhulgas kasutatavate ravimite toimeainete mittekabanduslikud nimetused (INN) või tavanimetused (kui on olemas).
 - 3. lisa: hea tootmistava kehtiva sertifikaadi koopia.
 - 4. lisa: lepinguliste tootjate ja laborite loetelu, sealhulgas aadressid ja asjakohased kontaktandmed ning allhanke korras toimuva tegevuse tarneahelate vooskeemid.
 - 5. lisa: organisatsiooni skeemid.
 - 6. lisa: Tootmisalade üldskeemid, sealhulgas materjali- ja personalivood ning tootmisprotsesside üldised vooskeemid iga tooteliigi (ravimvormi) kohta, ning ladude ja ladustamisalade üldskeemid.
 - 7. lisa: veesüsteemide skemaatilised joonised.
 - 8. lisa: Peamiste tootmis- ja laboriseadmete loetelu.
-

VII LISA

IONISEERIVA KIIRGUSE KASUTAMINE VETERINAARRAVIMITE TOOTMISEL

I. ÜLDTEAVE

Käesolevas lisas on esitatud nõuded, mida kohaldatakse veterinaarravimite tootmisel ioniseeriva kiirguse kasutamise suhtes. Käesolevas lisas esitatud konkreetseid nõudeid kohaldatakse üksnes ioniseeriva kiirgusega töötlemise suhtes, muudes aspektides peab tootmisprotsess vastama käesolevas määruses sätestatud asjakohastele nõuetele.

Rakendatav vajalik kiirgusdoos koos asjakohaste piirmääradega peab olema ette nähtud müügiloas.

II. RUUMID

Ruumid projekteeritakse ja neid kasutatakse nii, et ristsaastumise vältimiseks on võimalik eristada kiiritatud ja kiiritamata mahuteid. Kui materjale käideldakse suletud kiiritusmahutites, ei pruugi olla vaja eraldada ravimite tootmiseks ettenähtud materjale muud liiki materjalidest, kui puudub risk, et ravimite tootmiseks ette nähtud materjalid saastuvad muud liiki materjalidega. Igasugune võimalus toodete saastumiseks kiirgusallikast pärit radionukliididega tuleb välistada.

III. SEADMED

III.1. Dosimeetrid

III.1.1. Kasutatavad dosimeetrid kalibreeritakse vastavalt asjakohastele standarditele. Kalibreeringu kehtivusaeg dokumenteeritakse kirjalikult koos asjakohase põhjendusega ja sellest peetakse kinni.

III.1.2. Dosimeetrite kalibreerimiskõvera koostamiseks ja nendes kiiritamisjärgse neelduvuse mõõtmiseks kasutatakse tavaliselt sama seadet. Kui kasutatakse teist seadet, tuleb määrata absoluutne neelduvus igas seadmes.

III.1.3. Olenevalt kasutatava dosimeetri tüübist võetakse nõuetekohaselt arvesse ebatäpsuste võimalikke põhjusi, sealhulgas niiskusesisalduse muutust, temperatuuri muutust, kiiritamise ja mõõtmise vahelist ajavahemikku või doosikiirust.

III.1.4. Dosimeetrites neelduvuse muutuse mõõtmiseks kasutatava seadme ja nende paksuse mõõtmiseks kasutatava seadme lainepikkuste kalibreeringut tuleb korrapäraselt kontrollida; kontrollide vahelised ajavahemikud määratakse kindlaks vastavalt stabiilsusele, otstarbele ja kasutusviisile.

III.2. Kiiritusseadmed

III.2.1. Kvalifitseerimine

III.2.1.1. Asjakohaste dokumentide abil tuleb tõendada, et kiiritusseadmed suudavad eelnevalt kindlaksmääratud piirides järjepidevalt toimida, kui neid käitatakse vastavalt protsessi spetsifikatsioonile. Selles kontekstis on eelnevalt kindlaksmääratud piirid maksimum- ja miinimumdoos, mida kiiritusmahuti on kavandatud neelama. Kiiritusseadme töös ei tohi ilma käitaja teadmata olla võimalikud muutused, mille tulemusena saab mahuti doosi, mis jääb nendest piiridest väljapoole.

III.2.1.2. Kui protsessi või kiiritusseadet muudetakse nii, et see võib mõjutada doosijaotust kiiritusmahutis (nt vahetatakse allika vardaid), tuleb uuesti hinnata, kas kiiritusseade toimib eelnevalt määratud piirides jätkuvalt järjepidevalt. Vajaliku hindamise ulatus oleneb kiiritusseadmes või koormuses tehtud muudatuse ulatusest.

III.2.2. *Gammakiirgusega kiiritamise seadmed*

III.2.2.1. Konstruksioon

Kiirgusseadme projekteerimisel võetakse arvesse, et kiiritusseadme teatavas kohas oleva kiiritusmahuti konkreetses osas neelduvat doosi võivad mõjutada järgmised tegurid:

- allika aktiivsus ja geomeetria;
- allika kaugus mahutist;
- kiirguse kestus, mida reguleerib taimeri seadistus või konveierilindi kiirus;
- allika ja mahuti konkreetse osa vahel oleva materjali, sealhulgas muude toodete koostis ja tihedus;
- mahutite teekond läbi pideva kiirgusega kiiritusseadme või laadimisskeem partiikaupa töötlevas kiiritusseadmes;
- kiiritustsüklite arv.

III.2.2.2. Doosi kaardistamine

Doosi kaardistamise tulemusena saadakse tootes ja mahuti pinnal neeldunud miinimum- ja maksimumdoosid teatavate kiiritusparameetrite, toote tiheduse ja laadimisskeemi juures.

Doosi kaardistamisel kohaldatakse järgmist.

- (a) Kiiritusseade täidetakse kiiritusmahutitega, millesse on pakitud mudeltooted või ühtlase tihedusega representatiivne toode. Dosimeetrid paigutatakse vähemalt kolme täidetud kiiritusmahutisse, mis läbivad kiiritusseadme ja mille ümber on samalaadsed mahutid või mudeltooted. Kui toode ei ole ühtlaselt pakitud, tuleb dosimeetrid panna rohkematesse mahutitesse.
- (b) Dosimeetrite paigutus oleneb kiiritusmahuti suuruselt. Näiteks kuni $1 \times 1 \times 0,5$ m mahutite puhul võib sobida kolmemõõtmeline 20 cm ühikupikkusega ruudustik, mis hõlmab kogu mahutit koos selle välispindadega. Kui miinimum- ja maksimumdoosi eeldatav asukoht on kiirgusseadme toimivuse eelmisest kirjeldamisest teada, võib mõned dosimeetrid keskmise tugevusega dooside piirkondadest eemaldada ja paigutada ümber, et moodustada 10 cm ühikupikkusega ruudustik äärmuslike dooside piirkondades.
- (c) Ideaaljuhul kasutatakse võrdlusdosimeetreid, sest nende täpsus on suurem. Töödosimeetrite kasutamine on lubatud, kuid on soovitatav nende kõrvale paigutada võrdlusdosimeetrid miinimum- ja maksimumdooside eeldatavates asukohtades ning tavalisse seirekohta igas paralleelselt uuritavas kiiritusmahutis. Doosi täheldatud väärtustega kaasneb juhuslik määramatus, mida saab hinnata paralleelmõõtmiste variatsioonide põhjal.
- (d) Täheldatav miinimumdoos, mis on töodosimeetriga mõõdetav tagamaks, et nõutav miinimumdoos ulatub kõigisse kiiritusmahutitesse, määratakse kindlaks kasutatavate töodosimeetrite juhuslikku varieeruvust arvestades.
- (e) Kiiritamisparameetrid hoitakse doosi kaardistamise ajal muutumatuna, neid jälgitakse ja need registreeritakse. Dokumendid koos dosimeetriliste mõõtmiste tulemustega ja kõigi muude saadud andmetega säilitatakse.

III.2.3. *Elektronikiirgusega kiiritamise seadmed*

III.2.3.1. Konstruksioon

Kiirgusseadme projekteerimisel võetakse arvesse, et kiiritusseadme teatavas kohas oleva kiiritatava toote konkreetses osas neelduvat doosi võivad mõjutada järgmised tegurid:

- kiire omadused, st elektronide energia, elektronkiire keskmine vool, skaneerimislaius ja skaneerimisühtlus;
- konveierilindi kiirus;

- toote koostis ja tihedus;
- väljundakna ja toote konkreetse osa vahel oleva materjali koostis, tihedus ja paksus;
- väljundakna kaugus mahutist.

III.2.3.2. Doosi kaardistamine

Doosi kaardistamise tulemusena saadakse tootes ja mahuti pinnal neeldunud miinimum- ja maksimumdoosid teatavate kiiritusparameetrite, toote tiheduse ja laadimisskeemi juures.

Doosi kaardistamiseks paigutatakse dosimeetrid mudeltoote moodustavate homogeensete neelavate lehtede vahele või ühtlase tihedusega representatiivsete toodete kihtide vahele, nii et elektronide maksimumvahemikus on võimalik teha vähemalt kümme mõõtmist. Samuti kohaldatakse punkti III.2.2.2 alapunkte b–d.

IV. DOKUMENDID

- IV.1. Vastuvõetud, kiiritatud ja lähetatud konteinerite arvu võrreldakse üksteisega ja nendega seotud dokumentidega. Kõigist lahknevustest teatatakse ja need kõrvaldatakse.
- IV.2. Kiiritusseadme käitaja kinnitab kirjalikult dooside vahemiku, millega partii või saadetise iga mahutit kiiritati.
- IV.3. Määratud vastutav isik kontrollib iga kiiritatava partiiga seotud protsessi- ja kontrollidokumente ja allkirjastab need ning need säilitatakse.
- IV.4. Kiiritusseadme valideerimise/kvalifitseerimisega seotud dokumente hoitakse alles vähemalt aasta pärast kiiritusseadmega töödeldud viimase toote aegumiskuupäeva või vähemalt viis aastat pärast sellise toote vabastamise kuupäeva olenevalt sellest, kumb ajavahemik on pikem.

V. TÖÖTLEMINE

V.1. Üldteave

- V.1.1. Kiiritusmahutid pakitakse vastavalt valideerimisel kindlaksmääratud konkreetse(te)le laadimisskeemi(de)le.
- V.1.2. Protsessi käigus jälgitakse kiiritusmahutitele antavat kiirgusdoosi valideeritud dosimeetriliste meetodite abil. Kõnealuse doosi ja mahutis olevas tootes neeldunud doosi vaheline seos peab olema määratud protsessi valideerimise käigus ja kiirgusseadme kvalifitseerimise osana.
- V.1.3. Kiiritatud mahutite eristamiseks kiiritamata mahutitest kasutatakse abivahendina kiirgusindikaatoreid. Neid ei tohi siiski kasutada ainsa eristamisvahendina ega käsitada märgina nõuetekohasest töötlemisest.
- V.1.4. Kiirituskambrisse tohib töötlemiseks laadida segatüüpi mahuteid üksnes juhul, kui on tõendeid selle kohta, et iga mahuti saab kiirgusdoosi, mis jääb etteantud piiridesse.

V.1.5. Kui kavakohaselt saavutatakse nõutav kiirgusdoos rohkem kui ühe kiiritussessiooni või läbimisega, tuleb see lepingus täpsustada ja esitada seejuures asjakohased üksikasjad eelnevalt kindlaksmääratud ajavahemiku kohta. Kiiritamise ajal tekkinud planeerimata katkestustest, mille tulemusena kiiritusprotsess pikeneb lepinguga ettenähtust kauemaks, teavitatakse töö tellijat, kes teatab sellest pädevale isikule.

V.1.6. Kiiritamata tooted hoitakse alati kiiritatud toodetest eraldi. Selle eesmärgi saavutamise meetodid hõlmavad kiirgusindikaatorite kasutamist ja ruumide asjakohast projekteerimist.

V.2. **Gammakiirgusega kiiritamise seadmed**

V.2.1. Pidevrežiimil töötlemise ⁽¹⁾ korral kehtib järgmine:

- (a) dosimeetrid paigutatakse nii, et alati saab vähemalt kaks tükki neist korraga kiirgust;
- (b) allika õige asukoht peab leidma kinnitust ning allika asukoht peab konveierilindi liikumise suhtes olema lukustunud. Konveierilindi kiirust jälgitakse pidevalt ja see registreeritakse.

V.2.2. Partiikaupa töötlemise ⁽²⁾ korral kehtib järgmine:

- (a) vähemalt kaks dosimeetrit peavad saama kiiritust kohtades, mis on seotud miinimumdoosi asukohaga;
- (b) allika liikumist ja iga partii kiiritamisega jälgitakse ja need registreeritakse.

V.2.3. Kindla soovitud doosi saavutamiseks reguleeritakse taimeri seadistust või konveierilindi kiirust allika lagunemise ja lisamise järgi. Seadistuse või kiiruse kehtivusaeg registreeritakse ja sellest peetakse kinni.

V.3. **Elektronkiirgusega kiiritamise seadmed**

V.3.1. Igasse mahutisse paigutatakse dosimeeter.

V.3.2. Elektronkiire keskmine vool, elektronide energia, skaneerimislaius ja konveierilindi kiirus registreeritakse pidevalt. Neid muutujaid, välja arvatud konveieri kiirust, reguleeritakse eelnevalt kindlaksmääratud piirides vastavalt punktile III.2.1.

VI. **PROTSESSI VALIDEERIMINE**

VI.1. Protseessi valideerimisega tõendatakse, et tootele kavandatud neelduva doosi andmisega saavutatakse oodatud tulemused.

VI.2. Valideerimine hõlmab doosi kaardistamist, et teha kindlaks neeldunud doosi jaotumine kiiritatismahutis, kui see on täidetud kindla skeemi järgi paigutatud tootega.

VI.3. Kiiritamisprotsessi spetsifikatsioon peab sisaldama vähemalt järgmist:

- (a) üksikasjalikud andmed toote pakendi kohta,
- (b) toote kiiritatismahutisse laadimise skeem(id). Kui kiiritatismahutisse lubatakse panna erinevad tooted, tuleb erilist tähelepanu pöörata sellele, et suurema tihedusega tooted ei saaks liiga väikest doosi ega varjastaks teisi tooteid kiirituse eest. Iga eri toodete segu täpsustatakse ja valideeritakse;

⁽¹⁾ Selles lisas tähendab mõiste „pidevrežiimil töötlemine“ sellist kiiritamisprotsessi liiki, mille käigus automaatsüsteem toimetab tooted kiirituskambrisse, sobival kiirusel kindlaksmääratud liikumisteed mööda kiirgusallika eest läbi ja kambrist välja.

⁽²⁾ Selles lisas tähendab mõiste „partiikaupa töötlemine“ sellist kiiritamisprotsessi liiki, mille puhul toode on paigutatud kiirgusallika ümber kindlatesse asukohtadesse ning seda ei saa kiirgusallikaga kiiritamise ajal peale ega maha laadida.

- (c) kiiritatismahutite laadimisskeem allika ümber (partiikaupa töötlemise korral) või teekond läbi kambri (pidevvežiimil töötlemise korral);
- (d) tootes neeldunud doosi maksimum- ja miinimumpiirid ning sellega seotud regulaarne dosimeetiline mõõtmine;
- (e) kiiritatismahutis neeldunud doosi maksimum- ja miinimumpiirid ning selle neeldunud doosi jälgimisega seotud regulaarne dosimeetiline mõõtmine;
- (f) muud protsessiparameetrid, sealhulgas doosikiirus, maksimaalne kiiritamisaeg, kiiritamiskordade arv jms.

Kui kiiritamine tellitakse allhanke korras kolmandalt isikult, peavad punktid d ja e olema lepingus kajastatud.

VII. MIKROBIOLOOGILINE SEIRE

Mikrobioloogilise seire eest vastutab veterinaarravimi tootja. Müügiiloas on täpsustatud, kas enne kiiritamist tuleb teha keskkonnaseiret ja biokoormuse seiret.

VIII. ALLTÖÖVÕTT

VIII.1. Kui kiiritamine tellitakse allhanke korras, peab alltöövõtjal olema asjakohane tootmisluba.

VIII.2. Veterinaarravimi tootja vastutab toote kvaliteedi eest, sealhulgas kiiritamise eesmärgi saavutamise eest. Kiiritamist läbi viiv alltöövõtja peab tagama, et tootja nõutud kiirgusdoos jõuab kiiritatismahutisse (st kõige välimisse mahutisse, mille sees tooteid kiiritatakse).

VIII LISA

I. Osalise tootmise kinnituse näidis

[TOOTMISTEGEVUSE LÄBI VIINUD TOOTJA KIRJAPLANK]

1. Toote nimetus ja tootmisetapi kirjeldus (nt parasetamoolitablid, esmane pakendamine mullpakendisse).
2. Partii number.
3. Osalise tootmise koha nimi ja aadress.
4. Viide kirjalikule lepingule, milles on üksikasjalikult kirjeldatud kummagi poole kohustuste jaotust (kooskõlas artikliga 43).
5. Kinnitus:

kinnitan, et punktis 4 osutatud kirjaliku lepingu kohased tootmisetapid on läbi viidud täielikus vastavuses ELis kohaldatavate hea tootmistava nõuetega ja [partii sertifitseerimise ja vabastamise eest vastutava tootjaga / töö tellijaga] sõlmitud lepingus kirjeldatud tingimustega.
6. Osalist tootmist kinnitava pädeva isiku nimi.
7. Osalist tootmist kinnitava pädeva isiku allkiri.
8. Allkirjastamise kuupäev.

II. Partii vabastamise tõendi näidis

[PARTII CERTIFICATE OF RELEASE AND RELEASE FROM RESPONSIBILITY FOR THE PRODUCT]

1. Nimetus, toimeainesisaldus, ravimivorm ja pakendi suurus (valmistoote pakendil oleva tekstiga identne).
2. Valmistoote partii number.
3. Partii sihtriigi nimi või sihtriikide nimed, vähemalt ELi riikide puhul.
4. Sertifitseerimiskinnitus:

kinnitan, et valmistoote selle partii tootmise kõik etapid on läbi viidud täielikus vastavuses ELis kohaldatavate hea tootmistava nõuetega ja [lisatakse ainult partii eksportimisel: sihtriigi/sihtriikide] müügiloo nõuetega.
5. Partii sertifitseerinud pädeva isiku nimi.
6. Partii sertifitseerinud pädeva isiku allkiri.
7. Allkirjastamise kuupäev.

IX LISA

REAALAJAS TESTIMINE VABASTAMISE EESMÄRGIL JA PARAMEETRIPÕHINE VABASTAMINE

I. REAALAJAS TESTIMINE VABASTAMISE EESMÄRGIL

- I.1. Partii vabastamisega seoses võib lõpptoota testimise asendada reaalamas testimisega, mis hõlmab protsessisest seiret ja protsessisest kontrolle. Seda lähenemisviisi võib rakendada ainult juhul, kui see on müügilooaga lubatud.
- I.2. Vabastamise eesmärgil reaalamas testimise strateegia väljatöötamisel võetakse arvesse järgmisi miinimumkriteeriume:
- protsessis kasutatava materjali oluliste omaduste ja oluliste protsessiparameetrite kavandatud reaalamas mõõtmise ja kontrollimise tulemusena peab saama täpselt prognoosida vastava lõpptoota omadusi;
 - materjali hinnatavate oluliste omaduste ja oluliste protsessiparameetrite kombinatsiooni sobivust lõpptoota katsetamist asendama tuleb teaduslikult tõendada;
 - protsessi kombineeritud mõõtmised (protsessiparameetrid ja materjali omadused) ja kõik muud tootmisprotsessi käigus saadud katseandmed peavad andma usaldusväärse aluse partii vabastamise otsuse tegemiseks.
- I.3. Vabastamise eesmärgil reaalamas testimise strateegia lõimitakse ravimikvaliteedi süsteemiga ja seda kontrollitakse ravimikvaliteedi süsteemi osana eelkõige järgmise suhtes:
- (a) töötajad: selleks, et rakendada reaalamas testimist vabastamise eesmärgil, on vaja valdkonnaülese meeskonna panust, kusjuures meeskonnaliikmetel peavad olema asjakohased kogemused sellistes valdkondades nagu tehnika, analüütika, kemomeetriline modelleerimine ja statistika;
 - (b) kontrollistrateegia: vabastamise eesmärgil reaalamas testimise rakendamisel on äärmiselt oluline, et tootmisprotsessi käigus rakendatavad kontrollimeetmed on töökindlad ja sobivad toote kvaliteedi ja järjepideva tootmise tagamiseks. Kontrollistrateegiat kohandatakse saadud teadmiste põhjal kogu olelusringi jooksul kooskõlas kvaliteediriskide juhtimise põhimõtetega;
 - (c) muudatuste juhtimine: vabastamise eesmärgil reaalamas testimise rakendamisel on eriti olulised artikli 26 lõikes 3 sätestatud nõuded;
 - (d) valideerimise ja kvalifitseerimise põhimõtted: liinisiseste ⁽¹⁾ ja liiniväliste ⁽²⁾ analüüsimetoodite kvalifitseerimine ja valideerimine on eriti oluline, kui vabastamise eesmärgil rakendatakse reaalamas testimist, eelkõige juhul, kui kasutatakse täiustatud analüüsimetodeid. Erilist tähelepanu pööratakse proovivõtuseadme paigutamise kohale tootmiseseadmes;
 - (e) iga kõrvalekallet või protsessi tõrget uuritakse põhjalikult ning võetakse järelemeetmed kõigi negatiivsete suundumuste puhul, mis viitavad protsessi, seadmete või ruumide kontrollimises toimunud muutusele;
 - (f) oluline on pidev õppimine andmete kogumise ja analüüsimise teel toote kogu olelusringi vältel. Tootjad peavad andmeid (kaasa arvatud andmete suundumusi) teaduslikult hindama, et otsustada kvaliteedi ja/või järjepidevuse parandamise võimaluste üle. Muudatuste rakendamisel kohandatakse artikli 26 lõiget 3.

⁽¹⁾ Analüüsideadmed on integreeritud töötlemisliinile, kus analüüsi tehakse protsessi tingimustes. Pärast mõõtmist liigub proov voos pidevalt edasi. See oli reaalamas analüüsimise originaalmeetod.

⁽²⁾ Proov võetakse statistiliselt representatiivsel viisil töötlemisliinilt ja viiakse mõõtmisalale. Mõõtmistingimused on sarnased töötlemisliinil valitsevatele tingimustele. Pärast mõõtmist võib proovi jäätmena kõrvaldada või viia tagasi töötlemisliinile.

- I.4. Kui müügiloas on heaks kiidetud reaalajas testimine vabastamise eesmärgil, tuleb seda lähenemisviisi partiide vabastamiseks igapäevaselt kasutada ning seda ei tohi asendada lõpptoote testimisega (välja arvatud juhul, kui müügiloa tingimusi muudetakse). Kui vabastamise eesmärgil tehtava reaalajas testimise tulemused ebaõnnestuvad või liiguvad nõuetele mittevastavuse suunas, viiakse läbi põhjalik uurimine. Uurimise tulemusi võetakse nõuetekohaselt arvesse partii vabastamise otsuse tegemisel (vabastada võib üksnes juhul, kui on kindlaks tehtud, et toode vastab müügiloa tingimustele ja heale tootmistavale). Suundumuste suhtes võetakse asjakohaseid järeldusi.
- I.5. Partiide analüüsitõendisse märgitakse omadused (nt sisu ühtsus), mida kaudselt kontrollitakse heakskiidetud reaalajas testimisega vabastamise eesmärgil. Märgitakse lõpptoote testimise heakskiidetud meetod ja tulemused esitatakse sõnadega „Vastab, kui on testitud“ ja joonealuse märkusega: „Kontrollitud heakskiidetud reaalajas testimisega vabastamise eesmärgil.“

II. PARAMEETRIPÕHINE VABASTAMINE

- II.1. Lõppetapis steriliseeritavate toodete parameetripõhine vabastamine on partii vabastamine, mis lõpptoote steriilsuskatsete asemel põhineb protsessi kriitilise tähtsusega kontrolliparameetrite läbivaatamisel. Kohaldatakse I lisas esitatud nõudeid lõppetapis steriliseerimise kohta.
- II.2. Lõpptoote steriilsuskatse võimekus saastumist tuvastada on piiratud, sest selles kasutatakse ainult väikest arvu proove (võrreldes partii üldsuurusega) ning samuti seetõttu, et söötmed võivad soodustada ainult mõnede, kuid mitte kõigi mikroorganismide kasvu. Seepärast annab lõpptoodete steriilsuskatse üksnes võimaluse leida ulatuslikke vigu steriilsuse tagamise süsteemis (st vead, mille tulemusena saastub suur hulk tooteühikuid või toimub saastumine konkreetsete mikroorganismidega, mille kasvu ettenähtud söötmed soodustavad). Seevastu protsessisise kontrollide (nt steriliseerimise eelnev toote biokoormuse või keskkonnaseire) ja asjakohaste steriliseerimisparameetrite seire käigus kogutud andmed võivad pakkuda täpsemat ja asjakohasemat toetavat teavet toote steriilsuse tagamiseks.
- II.3. Parameetripõhist vabastamist võib rakendada ainult nende toodete puhul, mis steriliseeritakse lõpp-pakendis kas niiske või kuiva kuumusega või ioniseeriva kiirgusega (dosimeetria alusel vabastamine) kooskõlas Euroopa farmakopöa nõuetega. Peale selle on nõutav, et tootjal oleksid head tulemused hea tootmistava järgimisel ning juurutatud usaldusväärne steriilsuse tagamise kava, millega tõendatakse protsessi kontrollimise järjepidevust ja protsessist arusaamist.
- II.4. Steriilsuse tagamise kava tuleb dokumenteerida ja see peab sisaldama vähemalt kriitilise tähtsusega protsessiparameetrite kindlakstegemist ja seiret, sterilisaatori töötsükli väljatöötamist ja valideerimist, mahuti/pakendi terviklikkuse valideerimist, biokoormuse kontrolli, keskkonnaseire programmi ning töötajate, ruumide, seadmete ja kommunaaltaristuga seotud asjakohaseid aspekte.
- II.5. Riskijuhtimine on parameetripõhise vabastamise oluline aspekt ning selles keskendutakse selliste tegurite leevendamisele, mis suurendavad riski, et steriilsuse saavutamine ja säilitamine iga partii igas ühikus ebaõnnestub. Kui uue toote või protsessi puhul kaalutakse parameetripõhist vabastamist, viiakse protsessi väljatöötamise käigus läbi riskihindamine, sealhulgas hinnatakse olemasolevate toodete tootmisandmeid, kui see on asjakohane. Kui seda kaalutakse olemasoleva toote või protsessi puhul, peab riskihindamine hõlmama varasemate andmete hindamist.
- II.6. Parameetripõhises vabastamises osalevatel töötajatel peavad olema kogemused järgmistes valdkondades: mikrobioloogia, steriilsuse tagamine, tehnika, tootmine ja steriliseerimine. Parameetripõhises vabastamises osalevate töötajate kvalifikatsioon, kogemused ja läbitud koolitused dokumenteeritakse.
- II.7. Mis tahes kavandatud muudatust, mis võib mõjutada steriilsuse tagamist, käsitlevad kooskõlas artikli 26 lõikega 3 asjakohased töötajad, kes on kvalifitseeritud ja kellel on steriilsuse tagamise alal kogemused.

- II.8. Parameetripõhise vabastamise toetamiseks töötatakse välja toote ja esmapakendi materjali steriliseerimiseelse biokoormuse seire programm. Seire tehakse iga partii kohta ning kohad, kus täidetud tooteühikutest enne steriliseerimist proovid võetakse, tuleb valida halvima võimaliku stsenaariumi alusel ja need peavad olema partii suhtes representatiivsed. Kõik leitud organismid identifitseeritakse kinnitamaks, et nad ei ole spore moodustavad organismid, mis võivad olla steriliseerimisprotsessi suhtes vastupidavamad.
- II.9. Parameetripõhise vabastamise ülioluline nõue on kriitilise tähtsusega protsessiparameetrite asjakohane mõõtmine steriliseerimise ajal. Protsessi mõõteseadmetega seoses kasutatavad standardid täpsustatakse ja kalibreerimine peab olema jälgitav riiklike või rahvusvaheliste standarditeni.
- II.10. Tehakse kindlaks ja määratletakse kriitilise tähtsusega protsessiparameetrid ning neid hinnatakse korrapäraselt uuesti. Töövahemikud töötatakse välja steriliseerimisprotsessi olemuse, protsessi võimekuse, kalibreerimishälvete ja parameetrite kriitilisuse alusel.
- II.11. Sterilisaatori tavapärase seirega tõendatakse, et igas töotsükli saavutatakse konkreetse protsessi jaoks vajalikud valideeritud tingimused. Kriitilise tähtsusega protsesse jälgitakse eriti steriliseerimisetapi käigus.
- II.12. Peetakse steriliseerimisandmete registrit, mis sisaldab kõiki kriitilisi protsessiparameetreid. Steriliseerimisdokumentide vastavust spetsifikatsioonidele kontrollitakse vähemalt kahe sõltumatu süsteemi abil. Need süsteemid võivad koosneda kahest inimesest või valideeritud arvutisüsteemist ja inimesest.
- II.13. Kui parameetripõhine vabastamine on müügiloa osana heaks kiidetud, tehakse partii vabastamise või tagasilükkamise otsused heakskiidetud spetsifikatsioonide ja kriitilise tähtsusega protsessikontrolliandmete läbivaatamise alusel. Enne toodete vabastamist tuleb dokumenteerida, hinnata ja heaks kiita sterilisaatori tavapärased kontrollimised, muudatused, kõrvalekalded, plaanivälised ja tavalised plaanilised hooldustööd. Parameetripõhise vabastamise spetsifikatsioonile mittevastavust ei saa ümber lükata steriilsuskatse abil.
-