



2025/2091

27.10.2025

KOMISSION TÄYTÄNTÖÖNPANOASETUS (EU) 2025/2091,

annettu 17 päivänä lokakuuta 2025,

eläinlääkkeiden hyvästä tuotantotavasta Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan unionin toiminnasta tehdyn sopimuksen,

ottaa huomioon eläinlääkkeistä ja direktiivin 2001/82/EY kumoamisesta 11 päivänä joulukuuta 2018 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) 2019/6 ⁽¹⁾ ja erityisesti sen 93 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti valmistusluvan haltijoiden, jäljempänä 'valmistajat', on noudatettava hyvää tuotantotapaa. Hyvän tuotantotavan noudattamista edellytetään eläinlääkkeiden valmistuksessa unionissa, mukaan lukien vientiin tarkoitettujen eläinlääkkeiden valmistus, sekä eläinlääkkeiden tuonnissa unioniin.
- (2) Komission on määrä hyväksyä unionissa sovellettava eläinlääkkeiden hyvä tuotantotapa. Unionissa sovellettava eläinlääkkeiden hyvä tuotantotapa olisi jatkossakin pidettävä yhdenmukaisena asiaa koskevien kansainvälisten standardien kanssa.
- (3) Tietyntyyppisten eläinlääkkeiden valmistukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Steriilien eläinlääkkeiden valmistukseen ja aseptiseen valmistukseen olisi sovellettava lisävaatimuksia. Lopputuotteen steriiliyskokeella kontaminaatio voidaan havaita vain rajallisesti. Sitä vastoin valmistuksen aikaisista tarkastuksista ja asiaankuuluvien sterilointiparametrien seurannasta saatu data voi tuottaa tarkempia ja merkityksellisempiä tietoja valmisteen steriiliyden varmistamisen tueksi. Näin ollen pelkästään lopputestaukseen turvautuminen steriiliyden osoittamiseksi ei saisi olla mahdollista.
- (4) Myös biologisten ja immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa olisi otettava käyttöön lisävaatimuksia, mukaan lukien toimenpiteet työntekijöiden ja ympäristön suojelemiseksi sekä biologista alkuperää olevien materiaalien käyttöä koskevat erityiset laatu- ja jäljitettävyyssvaatimukset. Jos prosessi on jatkuvatoiminen alkaen vaikuttavan aineen hankinnasta tai eristämisestä biologisesta lähteestä aina lopputuotteen valmistukseen (esim. soluista, viruspohjaisista rokotteista tai faageista koostuvat eläinlääkkeet), vaikuttavien aineiden hyvän tuotantotavan vaatimuksia ei pitäisi soveltaa; koko valmistusprosessiin olisi sen sijaan sovellettava tässä asetuksessa säädettyjä vaatimuksia. Tätä asetusta ei kuitenkaan pitäisi soveltaa sellaisten inaktivoitujen immunologisten eläinlääkkeiden valmistukseen, jotka valmistetaan epidemiologisessa yksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista taudinaiheuttajista tai antigeeneistä ja joita käytetään kyseisen eläimen tai kyseisten eläinten hoitoon samassa epidemiologisessa yksikössä taikka eläimen tai eläinten hoitoon yksikössä, kun epidemiologinen yhteys on vahvistettu.
- (5) Kasviperäisten eläinlääkkeiden, lääkerehuihin lisättäviksi tarkoitettujen eläinlääkkeiden, eläimillä ulkoisesti käytettävien ulkoloislääkkeiden, nesteiden, emulsiovoiteiden ja voiteiden, lääkkeellisten kaasujen ja eläinlääkintään tarkoitettujen paineistettujen inhalaatiosumutteen valmistukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Sen vuoksi on tarpeen vahvistaa tietyt mukautukset hyvää tuotantotapaa koskeviin vaatimuksiin tai asettaa tarvittaessa lisävaatimuksia kyseisten valmistajien osalta.

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

- (6) Sellaisten homeopaattisten eläinlääkkeiden valmistuksessa, joihin sovelletaan asetuksen (EU) 2019/6 86 artiklan 1 kohdan mukaista rekisteröintimenettelyä, on noudatettava hyvää tuotantotapaa. Tässä asetuksessa säädettyjä vaatimuksia olisi sovellettava ottaen huomioon, että tällaisilla valmisteilla ei ole myyntilupaa. Näin ollen viittaukset myyntiluvan ehtoihin olisi näiden valmisteiden osalta ymmärrettävä viittauksiksi rekisteröinnin ehtoihin.
- (7) Hyvää tuotantotapaa koskeva todistus on asetuksen (EU) 2019/6 mukaisesti annettava, kun tässä asetuksessa vahvistettujen vaatimusten täyttyminen osoitetaan. Jotta uusien ratkaisujen tai uusien teknologioiden kehittämistä ei rajoitettaisi, valmistajien olisi voitava soveltaa tässä asetuksessa esitettyihin lähestymistapoihin nähden vaihtoehtoisia lähestymistapoja, mutta vain, jos ne pystyvät osoittamaan, että vaihtoehtoisella lähestymistavalla voidaan saavuttaa samat tavoitteet ja että eläinlääkkeen laatu, turvallisuus ja teho sekä myyntiluvan ehtojen noudattaminen on varmistettu.
- (8) Hyvää tuotantotapaa olisi sovellettava eläinlääkkeen koko elinkaaren ajan, teknologian siirto mukaan luettuna, aina tuotannon lopettamiseen asti.
- (9) Jotta valmistaja voi noudattaa hyvää tuotantotapaa, valmistajan ja myyntiluvan haltijan on tehtävä yhteistyötä. Jos valmistaja ja myyntiluvan haltija ovat eri oikeushenkilöitä, valmistajan ja myyntiluvan haltijan velvollisuudet suhteessa toisiinsa olisi täsmennettävä niiden välisessä teknisessä sopimuksessa.
- (10) Valmistajien olisi varmistettava, että valmisteet soveltuvat aiottuun käyttötarkoitukseen, ovat myyntiluvan vaatimusten mukaisia eivätkä aiheuta riskiä hoidettaville eläimille tai käyttäjälle puutteellisen laadun vuoksi. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi valmistajien olisi otettava käyttöön kattava farmaseuttinen laatuvarmistusjärjestelmä.
- (11) Valmistajien olisi valmisteiden laatuvarmistuksen avulla varmistettava nykyisten prosessien tasalaatuisuus ja nykyisten laatuvaatimusten asianmukaisuus, havaittava kehityssuuntauksia ja tunnistettava valmisteisiin ja prosesseihin tehtäviä parannuksia. Tällaisen arvioinnin tulosten olisi tarvittaessa johdettava korjaavien tai ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttamiseen. Farmaseuttisen laatuvarmistusjärjestelmän tehokkuuden varmistamiseksi olisi myös tehtävä säännöllisiä sisäisiä tarkastuksia.
- (12) Eläinlääkkeiden laadun varmistamiseksi valmistajilla olisi oltava riittävä määrä pätevää henkilöstöä, jolla on selkeät velvollisuudet. Henkilöstölle olisi annettava sille osoitettuihin tehtäviin liittyvää perus- ja jatkokoulutusta.
- (13) Eläinlääkkeiden laadun varmistamiseksi valmistajilla olisi oltava asianmukaiset tilat ja laitteet eläinlääkkeiden valmistusta ja valvontaa varten sekä sopivat tilat materiaalien ja valmisteiden varastointia varten. Tällaisia tiloja ja laitteita olisi ylläpidettävä asianmukaisesti. Tilojen ja laitteiden, myös eläinlääkkeiden valmistuksen aikana käytettävien hyödykkeiden ja järjestelmien, kvalifiointi ja validointi olisi vahvistettava hyvän tuotantotavan perusvaatimukseksi.
- (14) Eläinlääkkeiden laadun varmistamiseksi valmistajien olisi varmistettava, että asianmukaisia hygieniavaatimuksia pidetään yllä koko valmistusprosessin ajan.
- (15) Farmaseuttisen laatuvarmistusjärjestelmän keskeiseksi osaksi olisi vahvistettava kattava dokumentointijärjestelmä. Dokumentointijärjestelmällä olisi varmistettava, että on vahvistettu asianmukaiset ohjeet ja laatuvaatimukset, mukaan lukien asiaankuuluvat valvonta- ja seurantamenettelyt, jotta voidaan varmistaa eläinlääkkeiden laatu ja myyntiluvan ehtojen noudattaminen. Dokumentointijärjestelmällä olisi lisäksi varmistettava, että kaikki toiminnot, jotka voivat suoraan tai välillisesti vaikuttaa eläinlääkkeiden laatuun, kirjataan asianmukaisesti ja että tietojen eheydestä huolehditaan koko säilytysajan.
- (16) Valmistajien olisi prosessin validoinnin avulla varmistettava, että valmistusprosessin kriittisiä vaiheita valvotaan asianmukaisesti ja että varmistetaan tasalaatuinen tuotanto myyntiluvassa esitettyjen laatuvaatimusten mukaisesti.

- (17) Olisi vahvistettava materiaalien ja valmisteiden käsittelyä, toimittajien kvalifiointia, ristikontaminaation ehkäisemistä ja pakkaamista koskevat vaatimukset.
- (18) Olisi otettava käyttöön laadunvalvontamenettelyt sen varmistamiseksi, että materiaaleja ei vapauteta käyttöön eikä valmisteita vapauteta toimitettaviksi ennen kuin niiden laatu on tarkastettu. Laadunvalvontaan olisi näin ollen sisällyttävä näytteenotto, laatuvaatimukset ja testaus sekä organisatoriset toimenpiteet, dokumentointi ja myyntiinvapauttamismenettelyt.
- (19) Asianmukainen näytteenotto on olennaisen tärkeää eläinlääkkeiden laadun varmistamiseksi. Vasta- ja vertailunäytteet olisi säilytettävä lopputuote-erän tai eläinlääkkeen valmistuksessa käytettyjen materiaalien kirjaamiseksi ja laatu tutkimusten yhteydessä tapahtuvaa arviointia varten.
- (20) Eläinlääkkeiden laadun ja myyntiluvan ehtojen noudattamisen varmistamiseksi valmistajien olisi suoritettava erien myyntiinvapauttamistestejä ja valmistuksen aikaisia tarkastuksia. Olisi myös toteutettava jatkuvaa säilyvyysseurantaa.
- (21) Reaaliaikainen myyntiinvapauttamistestaus ja parametrinen myyntiinvapauttamistestaus olisi hyväksyttävä tietyissä olosuhteissa.
- (22) Olisi säädettävä kelpoisuusehdot täyttävän henkilön suorittamasta sertifiointista ja erän vapauttamisesta. Unionin ulkopuolella valmistettujen eläinlääkkeiden osalta sertifiointiprosessia olisi pidettävä valmistusprosessin viimeisenä vaiheena, joka edeltää varsinaista markkinoille saattamista.
- (23) Sen varmistamiseksi, että tietokonepohjaisten järjestelmien käyttö ei lisää eläinlääkkeiden laatuun kohdistuvia riskejä, olisi säädettävä tietyistä tällaisten järjestelmien käyttöä koskevista vaatimuksista.
- (24) Sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden valmistukseen ja valvontaan liittyvien toimintojen ulkoistaminen ei lisää valmisteiden laatuun kohdistuvia riskejä, olisi säädettävä tietyistä vaatimuksista. Ulkoistaminen olisi tehtävä kirjallisesti, ja kunkin osapuolen velvollisuudet olisi rajattava selkeästi.
- (25) Sen varmistamiseksi, että laatuongelmat voidaan tunnistaa ja käsitellä nopeasti, valmistajien olisi otettava käyttöön järjestelmä epäilyjen laatuvirheiden ja laatuun liittyvien valitusten kirjaamiseksi ja tutkimiseksi. Lisäksi olisi vahvistettava menettelyt takaisinvetojen käsittelemiseksi.
- (26) Olisi vahvistettava ionisoivan säteilyn käyttöä eläinlääkkeiden valmistuksessa koskevat erityiset vaatimukset.
- (27) Vaikka tässä asetuksessa säädetyt hyvää tuotantotapaa koskevat vaatimukset ovat edelleen yhdenmukaiset Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY⁽²⁾ nojalla sovellettavien vaatimusten kanssa, toimivaltaisille viranomaisille ja asianomaisille sidosryhmille olisi annettava aikaa tutustua tämän asetuksen säännöksiin. Sen vuoksi sen soveltamista olisi lykättävä.
- (28) Tässä asetuksessa säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän eläinlääkintäkomitean lausunnon mukaiset,

⁽²⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2001/82/EY, annettu 6 päivänä marraskuuta 2001, eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä (EYVL L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ON HYVÄKSYNYT TÄMÄN ASETUKSEN:

I LUKU

YLEISET SÄÄNNÖKSET

1 artikla

Kohde ja soveltamisala

1. Tässä asetuksessa vahvistetaan eläinlääkkeiden hyvää tuotantotapaa koskevat vaatimukset.
2. Steriilien eläinlääkkeiden valmistuksen ja aseptisen valmistuksen on täytettävä liitteessä I vahvistetut lisävaatimukset.
3. Biologisten ja immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksen on täytettävä liitteessä II vahvistetut lisävaatimukset. Tätä asetusta ei kuitenkaan sovelleta inaktivoituihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan epidemiologisessa yksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista taudinaiheuttajista tai antigeeneistä ja joita käytetään kyseisen eläimen tai kyseisten eläinten hoitoon samassa epidemiologisessa yksikössä taikka eläimen tai eläinten hoitoon yksikössä, kun epidemiologinen yhteys on vahvistettu.
4. Liitteessä III vahvistetaan lisävaatimukset ja erityiset mukautukset tässä asetuksessa säädettyihin vaatimuksiin seuraavien eläinlääkkeiden osalta:
 - a) kasvipäriset eläinlääkkeet;
 - b) lääkerehuihin lisättäviksi tarkoitetut eläinlääkkeet;
 - c) eläimillä ulkoisesti käytettävät ulkoloislääkkeet;
 - d) nesteet, emulsiovoiteet ja voiteet;
 - e) lääkkeelliset kaasut;
 - f) paineistetut inhalaatiosumutteet.
5. Tässä asetuksessa säädettyjen vaatimusten täyttyminen osoittaa, että eläinlääkkeet ovat hyvän tuotantotavan mukaisia, mutta tässä asetuksessa säädettyjen vaatimusten osalta voidaan kuitenkin ottaa käyttöön vaihtoehtoisia lähestymistapoja, jos on asianmukaisesti perusteltu, että vaihtoehtoisella lähestymistavalla voidaan saavuttaa samat tavoitteet ja että kyseisen eläinlääkkeen laatu, turvallisuus ja teho sekä myyntiluvan ehtojen noudattaminen varmistetaan.

2 artikla

Määritelmät

Tässä asetuksessa tarkoitetaan:

- 1) 'farmaseuttisella laatujärjestelmällä' sellaisten valmistusprosessin osana toteutettujen toimenpiteiden kokonaisuutta, jotka on tehty sen varmistamiseksi, että lääkkeiden laatu vastaa niiden suunniteltua käyttötarkoitusta;
- 2) 'laaturiskinhallinnalla' järjestelmällistä prosessia, jota sovelletaan ennakoivasti ja takautuvasti eläinlääkkeen laatuun liittyvien riskien arviointiin, valvontaan, niistä ilmoittamiseen ja niiden tarkasteluun lääkkeen koko elinkaaren ajan;
- 3) 'valmistuspaikalla' paikkaa, jossa suoritetaan jokin sellainen toiminto, jolle vaaditaan valmistuslupa asetuksen (EU) 2019/6 88 artiklan 1 kohdan mukaisesti;

- 4) 'erällä' tiettyä määrää materiaaleja tai valmisteita, joille tehdään sama(t) prosessi(t), jotta sen voidaan olettaa olevan homogeeninen. Lopputuotteen tarkastuksessa eläinlääke-erä muodostuu kaikista saman lääkemuodon yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisen materiaalin massasta ja joille on tehty yksi yksittäinen valmistustoimien sarja tai yksi yksittäinen sterilointitoimi, tai jatkuvatoimisessa tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä. Jatkuvatoimisen valmistuksen tapauksessa erä vastaa tiettyä tuotannon osaa, jolle on ominaista sen tavoiteltu homogeenisuus;
- 5) 'pakkaamattomalla tuotteella' mitä tahansa tuotetta, jolle on tehty kaikki käsittelyvaiheet lopulliseen pakkaamiseen asti, mutta ei lopullista pakkaamista;
- 6) 'välituotteella' osittain käsiteltyä materiaalia, jolle on tehtävä muita valmistusvaiheita ennen kuin siitä tulee pakkaamaton tuote;
- 7) 'lopputuotteella' eläinlääkettä, jolle on tehty kaikki tuotantovaiheet, mukaan lukien pakkaaminen sen lopulliseen pakkaukseen;
- 8) 'pakkaamisella' kaikkia toimia, mukaan lukien täyttö (steriilitäyttöä lukuun ottamatta) ja myyntipäällyksmerkintöjen lisääminen, jotka pakkaamattomalle tuotteelle on tehtävä, jotta siitä tulee lopputuote;
- 9) 'pakkausmateriaalilla' eläinlääkkeen pakkaamiseen käytettävää materiaalia, lukuun ottamatta kuljetukseen tai lähetykseen käytettäviä ulkopakkauksia. Pakkausmateriaali voi liittyä sisäpakkaukseen tai ulkopakkaukseen;
- 10) 'valmistuksen aikaisilla tarkastuksilla' tuotannon aikana tehtäviä tarkastuksia, joiden tarkoituksena on seurata ja tarvittaessa mukauttaa prosessia sen varmistamiseksi, että valmiste on vaadittujen laatuvaatimusten mukainen. Olosuhdeseuranta ja laitetarkastukset ovat osa valmistuksen aikaisia tarkastuksia;
- 11) 'kvalifioinnilla' prosessia, jolla osoitetaan, että toimijat, tilat, laitteet, hyödykkeet, järjestelmät tai materiaalit soveltuvat aiottuun tehtävään ja voivat tuottaa odotetut tulokset;
- 12) 'validoinnilla' prosessia, jolla osoitetaan, että menetelmä tai prosessi soveltuu aiottuun käyttöön;
- 13) 'vastanäytteellä' lopputuote-erästä tai eläinlääkkeen valmistuksessa käytetystä materiaali-erästä otettua näytettä, jota säilytetään sen varalta, että kyseisen erän analysointia tarvitaan sen kestoajana;
- 14) 'vertailunäytteellä' lopputuote-erästä otetun täysin pakatun yksikön sisältävää näytettä, jota säilytetään tunnistamistarkoituksia varten;
- 15) 'uudelleenprosessoinnilla' laadultaan riittämättömän valmiste-erän tai sen osan käsittelyä yhdellä tai useammalla lisätoimella tietyistä tuotantovaiheista alkaen siten, että sen laatu saadaan hyväksyttävälle tasolle;
- 16) 'tilalla' aluetta. Rakennuksen tiettyä huonekokonaisuutta, jota käytetään yhden tai useamman valmisteen valmistukseen ja jolla on yhteinen ilmankäsittely-yksikkö, pidetään yhtenä tilana;
- 17) 'puhdastilalla' tilaa, joka on suunniteltu ja jota ylläpidetään ja valvotaan hiukkasten ja mikrobiologisen kontaminaation estämiseksi;
- 18) 'suljetulla tilalla' tilaa, joka on suunniteltu (mukaan lukien ilmankäsittely ja suodatus) ja jota ylläpidetään ja valvotaan siten, että estetään biologisten tai muiden tekijöiden aiheuttama ulkoisen ympäristön kontaminoituminen;
- 19) 'eristetyllä tilalla' valmistuspaikassa olevaa tilaa, jossa on erillinen varasto, erillinen tuotantotila erillisine HVAC-järjestelmineen (lämmitys, ilmanvaihto ja ilmastointi), laitteet, jotka on varattu yksinomaan sellaisen yhden valmistetyypin tuotantoon, jolla on erityinen riskiprofiili, ja jossa on rajoituksia henkilöstön ja laitteiden siirtelyyn;

- 20) 'sululla' suljettua tilaa, jossa on turvalukitut ovet ja joka on rakennettu ilmanpaineen hallitsemiseksi vierekkäin sijaitsevien huoneiden välillä (joilla on yleensä erilaiset ilmanpuhtausvaatimukset). Sulun tarkoituksena on estää hiukkasten ja mikro-organismikontaminaation leviäminen vähemmän valvotusta tilasta. Läpiantoluukulla on sama tarkoitus kuin "sululla", mutta se on yleensä pienempi;
- 21) 'suljetulla järjestelmällä' järjestelmää, joka on suunniteltu ja jota käytetään siten, että vältetään valmisteiden tai materiaalin altistuminen huoneympäristölle. Materiaaleja voidaan tuoda suljettuun järjestelmään, mutta niiden lisäys on tehtävä siten, että vältetään valmisteiden altistuminen huoneympäristölle (esim. steriilien liitososien tai sulatusliitäntöjen avulla). Suljettu järjestelmä voi olla tarpeen avata (esim. suodattimen asentamista tai liitäntää varten), mutta se palautetaan suljettuun tilaan sanitoimalla tai steriloidulla se ennen myöhempää käyttöä;
- 22) 'ristikontaminaatiolla' toisen materiaalin tai valmisteiden aiheuttamaa materiaalin tai valmisteiden saastumista;
- 23) 'isolaattorilla' eristettyä tilaa, jolle voidaan toistuvasti tehdä sisätilan biodekontaminaatio ja jossa on luokan A vaatimukset täyttävä sisäinen työskentelyalue, jolla varmistetaan tehokkaasti sen sisätilojen jatkuva eristäminen ulkoisesta ympäristöstä (esim. ympäröivä puhdastilan ilma ja henkilöstö). Isolaattoreita on kahdentyyppisiä:
- a) suljetut isolaattorijärjestelmät, joilla suljetaan pois isolaattorin sisätilojen ulkoinen kontaminaatio siten, että materiaali siirretään aseptisen yhteyden kautta apulaitteeseen sen sijaan, että käytettäisiin ympäröivään ympäristöön avautuvia aukkoja. Suljetut järjestelmät pysyvät suljettuina koko toiminnan ajan;
 - b) avoimet isolaattorijärjestelmät, jotka on suunniteltu mahdollistamaan materiaalien jatkuva tai puolijatkuva sisään- tai ulospääsy toimien aikana yhden tai useamman aukon läpi. Aukot rakennetaan (esim. jatkuvaa ylipainetta käyttäen) niin, että voidaan sulkea pois ulkoisen epäpuhtauden pääsy isolaattoriin;
- 24) 'kampanjavalmistuksella' saman valmisteiden erien valmistamista sarjana peräkkäin tietyssä ajanjaksona, minkä jälkeen noudatetaan tiukasti ennalta vahvistettuja valvontatoimenpiteitä ennen siirtymistä toiseen valmistukseen. Samojen laitteiden käyttö eri valmisteiden kohdalla on mahdollista kampanjavalmistuksessa edellyttäen, että sovelletaan asianmukaisia valvontatoimenpiteitä;
- 25) 'aseptisellä käsittelyllä/valmistuksella' käsittely- tai valmistustoimintoja, jotka suoritetaan olosuhteissa, jotka estävät kontaminaation;
- 26) 'karanteenilla' materiaalien, välituotteiden, pakkaamattomien tuotteiden tai lopputuotteiden eristämistä joko fyysisesti tai muulla tehokkaalla tavalla odotettaessa päätöstä niiden vapauttamisesta tai hylkäämisestä;
- 27) 'saantolaskelmalla' teoreettisesti ja tosiasiallisesti tuotetun tai käytetyn valmisteiden tai materiaalin määrän vertailua ottaen asianmukaisesti huomioon normaali vaihtelu;
- 28) 'ääripäiden testaamisella' lähestymistapaa, jossa testataan tai validoidaan vain tietyjen ennalta määritettyjen tekijöiden ääriarvot. Suunnittelussa oletetaan, että mahdollisten välitasojen validointi katetaan ääriarvojen testeillä tai validoinnilla;
- 29) 'matriisilla' lähestymistapaa, jossa mahdollisten näytteiden kokonaismäärän osajoukko testataan kaikkien tekijäyhdistelmien osalta tietyssä ajankohtana ja toinen näytteiden osajoukko testataan kaikkien tekijäyhdistelmien osalta myöhemmässä vaiheessa. Kunkin näytteiden osajoukon tulosten oletetaan edustavan kaikkia näytteitä tietyssä ajankohtana;
- 30) 'allekirjoitetulla' tietyn toimen tai tarkastelun suorittaneen henkilön merkintää. Tämä merkintä voi olla nimikirjaimet, täydellinen käsikirjoitettu allekirjoitus, henkilökohtainen leima tai Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EU) N:o 910/2014 ⁽³⁾ 3 artiklan 11 kohdassa määritelty kehittyneet sähköinen allekirjoitus.

⁽³⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EU) N:o 910/2014, annettu 23 päivänä heinäkuuta 2014, sähköisestä tunnistamisesta ja sähköisiin transaktioihin liittyvistä luottamuspalveluista sisämarkkinoilla ja direktiivin 1999/93/EY kumoamisesta (EUVL L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*3 artikla***Myyntiluvan haltijan rooli hyvän tuotantotavan kannalta**

1. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että valmistajalle toimitetut laatuvaatimukset ja ohjeet ovat myyntiluvan ehtojen mukaiset. Myyntiluvan ehtojen muutoksen noudattamiseksi vaadittavien laatuvaatimusten tai ohjeiden muutoksista on ilmoitettava välittömästi valmistajalle.
2. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava valmistajalle viipymättä kaikki valmistusprosessin kannalta merkitykselliset tiedot sekä kaikki merkitykselliset tiedot, joilla voi olla vaikutusta eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon. Valmistajan on puolestaan ilmoitettava myyntiluvan haltijalle kaikista valmistustoimintojen yhteydessä kerätyistä tiedoista, joilla on merkitystä eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden tai tehon kannalta.
3. Jos myyntiluvan haltija on eri taho kuin valmistaja, sen on arvioitava 6 artiklassa tarkoitetun valmisteiden laatuarvioinnin tulokset ja arvioitava, olisiko toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä.
4. Myyntiluvan haltijan ja valmistajan velvollisuudet, myös suhteessa toisiinsa, on määriteltävä kirjallisesti.

II LUKU

FARMASEUTTINEN LAATUJÄRJESTELMÄ*4 artikla***Farmaseuttisen laatujärjestelmän toteuttaminen**

1. Valmistajilla on oltava käytössä kattava farmaseuttinen laatujärjestelmä, jonka tarkoituksena on varmistaa eläinlääkkeiden laatu.
2. Hyvän tuotantotavan ja myyntiluvan ehtojen noudattaminen on olennainen osa farmaseuttista laatujärjestelmää.

*5 artikla***Farmaseuttista laatujärjestelmää koskevat vaatimukset**

1. Farmaseuttisen laatujärjestelmän suunnittelun on perustuttava seuraaviin riskinhallintaperiaatteisiin:
 - a) laatuun kohdistuvien riskien arviointi perustuu tieteelliseen tietämykseen ja prosessista saatuihin kokemuksiin ja on viime kädessä kytköksissä käyttäjän suojeluun ja hoidettavien eläinten turvallisuuteen;
 - b) laaturiskinhallinnan prosesseihin liittyvät työpanos, muotovaatimukset ja asiakirjavaatimukset ovat oikeassa suhteessa riskitasoon.
2. Vaikka jotkin näkökohdat voivat olla koko yrityksen laajuisia, farmaseuttinen laatujärjestelmä on kehitettävä ja toteutettava valmistuspaikan tasolla.
3. Yrityksen koko ja toimintojen kompleksisuus on otettava huomioon farmaseuttista laatujärjestelmää kehitettäessä tai olemassa olevaa järjestelmää muutettaessa. Ylemmällä johdolla on viime kädessä velvollisuus varmistaa farmaseuttisen laatujärjestelmän tehokkuus, ja tätä varten sen on varmistettava asianmukaisten resurssien osoittaminen.
4. Farmaseuttinen laatujärjestelmä on dokumentoitava asianmukaisesti, ja sen tehokkuutta on seurattava.

5. Farmaseuttisella laatu järjestelmällä on varmistettava, että
- a) käytössä on riittävästi henkilöstöä, jolla on tarvittava pätevyys ja riittävä koulutus, ja vastuualueet, mukaan lukien johtamisvastuu, on selkeästi jaettu;
 - b) tilat ja laitteet soveltuvat aiottuun käyttöön ja niitä ylläpidetään asianmukaisesti;
 - c) käytössä on asianmukainen dokumentointijärjestelmä, jolla varmistetaan, että eläinlääkkeen, välituotteen, pakkaamattoman tuotteen ja lopputuotteen valmistuksessa käytettävälle materiaaleille on vahvistettu asianmukaiset laatuvaatimukset, että tuotannon ja laadun valvontamenettelyt on määritelty selkeästi ja että niistä pidetään asianmukaisesti kirjaa;
 - d) käytössä on järjestelyt toimittajien valintaa ja seuranta varten;
 - e) valmistusprosessia tarkastellaan järjestelmällisesti sen varmistamiseksi, että sillä pystytään tasalaatuisesti toimittamaan vaaditun laatuinen valmiste asiaankuuluvien laatuvaatimusten ja myyntiluvan ehtojen mukaisesti;
 - f) välituotteiden asianmukainen valvonta ja muut valmistuksen aikaiset tarkastukset ja validoinnit suoritetaan;
 - g) eläinlääkkeitä ei myydä tai toimiteta ennen kuin kelpoisuusehdot täyttävä henkilö on todistanut, että kukin tuotantoerä on tuotettu ja tarkastettu myyntiluvan vaatimusten ja hyvän tuotantotavan mukaisesti;
 - h) valmisteiden ja prosessin seurannan tulokset otetaan huomioon erän vapauttamisen yhteydessä ja poikkeamia tutkittaessa;
 - i) laatuvirheet, poikkeamat ja muut ongelmat tai epätavalliset tapahtumat, jotka voivat vaikuttaa eläinlääkkeen laatuun, tunnistetaan mahdollisimman pian, niiden syyt tutkitaan ja toteutetaan asianmukaisia korjaavia ja/tai ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä. Tällaisten toimenpiteiden tehokkuutta on seurattava ja arvioitava;
 - j) käytössä on järjestelyt suunniteltujen muutosten ennakoivaa arviointia ja niiden hyväksymistä varten ennen niiden toteuttamista – ottaen huomioon sovellettavat sääntelyvaatimukset – sekä toteutettujen muutosten arviointia varten (muutoksenhallinta);
 - k) ulkoistettujen toimintojen asianmukaisen hallinnoinnin varmistamiseksi toteutetaan prosesseja;
 - l) valmisteeseen ja sen valmistukseen liittyvää tietämystä hallinnoidaan asianmukaisesti eläinlääkkeen koko elinkaaren ajan ja erityisesti toimintojen siirron sekä valmistusprosessiin tai valvontamenettelyihin tehtävien muutosten toteuttamisen yhteydessä;
 - m) käytössä on sisäisen tarkastuksen ja/tai laaduntarkastuksen prosessi, jossa arvioidaan säännöllisesti farmaseuttisen laatu järjestelmän tehokkuutta.

6 artikla

Valmisteiden laatu arvioinnit

1. Kustakin eläinlääkkeestä on tehtävä ja dokumentoitava vuosittain valmisteen laatu arviointi ottaen huomioon aiemmat arvioinnit, ja siihen on sisällyttävä vähintään seuraavien seikkojen tarkastelu:
- a) valmistusprosessissa käytetyt ja erityisesti uusista lähteistä peräisin olevat materiaalit;
 - b) vaikuttavien aineiden toimitusketjun jäljitettävyys;
 - c) kriittiset valmistuksen aikaiset tarkastukset ja lopputuotteita koskevat tulokset;
 - d) kaikki erät, jotka eivät ole vahvistettujen laatuvaatimusten mukaisia, ja niiden tutkiminen;
 - e) merkittävät poikkeamat tai vaatimustenvastaisuudet, niiden tutkiminen ja toteutettujen korjaavien ja ennaltaehkäisevien toimien tehokkuus;
 - f) valmistusprosessiin tai analyysimenetelmiin tehdyt muutokset;
 - g) laatuun vaikuttavat myyntiluvan ehtojen muutokset, jotka on toimitettu, myönnetty tai evätty, sekä laatuun vaikuttavien markkinoille saattamisen jälkeisten veloitteiden uudelleentarkastelu, mukaan lukien ainoastaan vientiin tarkoitettujen eläinlääkkeiden osalta merkitykselliset veloitteet;

- h) säilyvyysseurannan tulokset ja mahdolliset epäsuotuisat suuntaukset;
- i) laatuun liittyvät palautukset, valitukset ja takaisinvedot sekä niiden ajankohtana suoritettut tutkimukset;
- j) muiden aiempiin valmisteisiin, prosesseihin tai laitteisiin liittyvien korjaavien toimien riittävyys;
- k) oleellisten laitteiden ja hyödykkeiden, kuten HVAC-järjestelmän, veden tai paineistettujen kaasujen, kvalifioinnin tila;
- l) ulkoistettuja toimintoja koskevat mahdolliset sopimusjärjestelyt sen varmistamiseksi, että ne ovat ajan tasalla.

2. On vahvistettava menettelyt valmisteiden laatuarviointien suorittamista ja arviointia varten, ja niiden tehokkuus on tarkastettava 7 artiklassa tarkoitettujen sisäisten tarkastusten aikana. Valmisteiden laatuarviointit voidaan ryhmitellä valmistetyypeittäin (esim. kiinteät lääkemuodot, nestemäiset lääkemuodot, steriilit valmisteet), jos se on tieteellisesti perusteltua.

3. Valmisteiden laatuarvioinnin tulokset on arvioitava, ja on arvioitava, onko tarpeen toteuttaa korjaavia ja/tai ennaltaehkäiseviä toimia tai tarvitaanko uutta validointia. Tarvittaessa on harkittava mahdollisuuksia laadun parantamiseen.

7 artikla

Sisäinen tarkastus

1. Sisäisiä tarkastuksia on tehtävä henkilöstöä, tiloja, laitteita, asiakirjoja, tuotantoa, laadunvalvontaa, erien vapauttamista ja laatuun liittyvien valitusten ja takaisinvetojen käsittelyä koskevien järjestelyjen toteuttamisen seuraamiseksi, jotta voidaan tarkastaa, että ne soveltuvat varmistamaan sen, että eläinlääkkeet täyttävät vaaditut laatuvaatimukset ja että ne ovat myyntiluvan ehtojen ja hyvän tuotantotavan mukaisia.

2. Auditoitaviin toimintoihin osallistumattomien henkilöiden on suoritettava sisäiset tarkastukset ennalta määritellyin väliajoin.

3. Sisäisistä tarkastuksista on laadittava seloste. Selosteessa on esitettävä tehdyt havainnot ja tarvittaessa ehdotuksia korjaaviksi toimenpiteiksi. Myös myöhemmin toteutetuista toimista on laadittava seloste.

8 artikla

Johdon katselmus

Farmaseuttisen laatujärjestelmän toimintaa on tarkasteltava säännöllisesti yhdessä ylemmän johdon kanssa, jotta voidaan kartoittaa mahdollisuudet parantaa eläinlääkkeitä, valmistusprosessia ja itse järjestelmää.

III LUKU

HENKILÖSTÖ

9 artikla

Henkilöstöä koskevat yleiset vaatimukset

1. Jokaisessa valmistuspaikassa on oltava riittävä määrä henkilöstöä, jolla on aiottuun toimintaan tarvittava pätevyys ja käytännön kokemus. Henkilöstön henkilökohtaiset velvollisuudet on määriteltävä selkeästi.

2. Ylemmän johdon on nimitettävä avainhenkilöstö, mukaan lukien asetuksen (EU) 2019/6 97 artiklassa tarkoitettujen kelpoisuusehdot täyttävät henkilöt, tuotantopäällikkö, laadunvalvontapäällikkö ja tapauksen mukaan laadunvarmistuspäällikkö tai laatuysikön päällikkö. Heille on annettava riittävät resurssit tehtäviensä hoitamiseksi.

3. Avainhenkilöstön tehtävät on määriteltävä selkeästi toimenkuvauksissa. Hierarkkiset suhteet on esitettävä organisaatiokaaviona. Niissä ei saa olla aukkoja tai selittämättömiä päällekkäisyyksiä. Tuotantopäällikkö vastaa VI luvussa säädetyistä toiminnoista, henkilöstön koulutuksesta sekä tuotannossa käytettävien laitteiden ja tilojen kvalifioinnista ja kunnossapidosta. Laadunvalvontapäällikkö vastaa VII luvussa säädetyistä laadunvalvontatoimista ja henkilöstön koulutuksesta.

4. Tuotanto- ja laadunvalvontapäälliköiden on oltava toisistaan riippumattomia. Suurissa organisaatioissa voi olla tarpeen delegoida joitakin heidän tehtävistään. Tällainen tehtävien siirto ei kuitenkaan merkitse vastuun siirtämistä. Yrityksen koon ja organisaatiorakenteen mukaan voidaan lisäksi nimittää erillinen laadunvarmistuspäällikkö tai laatuysikön päällikkö. Tällöin tuotanto- ja laadunvalvontapäälliköiden vastuu voidaan jakaa laadunvarmistuspäällikön tai laatuysikön päällikön kanssa.

5. Konsulteilla on oltava riittävä koulutus ja kokemus, jotta he voivat antaa neuvoja aiheesta, jota varten heidät on palkattu. Konsulttien pätevyydestä ja siitä, minkä tyyppistä palvelua he tarjoavat, on pidettävä kirjaa.

10 artikla

Koulutus

1. Koko henkilöstölle on annettava sille osoitettujen tehtävien edellyttämää perus- ja jatkokoulutusta. Farmaseuttista laatujärjestelmää ja hyvää tuotantotapaa koskevaa koulutusta on tarjottava henkilöstölle, jonka on työtehtäviensä vuoksi käytävä tuotanto- ja varastointitiloissa tai valvontalaboratorioissa, sekä muulle henkilöstölle, jonka toiminnalla voi olla vaikutusta valmisteen laatuun. Henkilöstölle, joka työskentelee tiloissa, joissa on kontaminaatiovaara, kuten puhdastiloissa tai tiloissa, joissa käsitellään erittäin aktiivisia, myrkyllisiä, tartuntavaarallisia tai herkistäviä materiaaleja, on annettava erityiskoulutusta. Koulutukseen on sisällyttävä myös 11 artiklassa tarkoitetut hygieniaohtjelmat.

2. Koulutuksen käytännön tehokkuutta on arvioitava säännöllisesti. Koulutuksesta on pidettävä kirjaa.

11 artikla

Hygienia

1. On laadittava yksityiskohtaiset hygieniaohtjelmat, jotka on mukautettu valmistuspaikan erilaisiin tarpeisiin. Tällaisiin ohjelmiin on sisällytettävä henkilöstön terveyteen, hygieniakäytäntöihin ja vaatetukseen liittyviä menettelyjä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä steriilien ja biologisten valmisteiden valmistuksessa tarvittaviin hygieniatoimenpiteisiin. Jokaisen tuotanto- ja valvontatiloihin tulevan henkilön on noudatettava tarkasti hygieniamenettelyjä.

2. Henkilöstölle on tarjottava lääkärintarkastus palvelukseen ottamisen yhteydessä ja sen jälkeen terveydentilan seurantaa, joka on oikeassa suhteessa valmistetun valmisteen erityispiirteistä aiheutuviin riskeihin ja henkilöstön tehtäviin. Henkilöstöä on kannustettava ilmoittamaan valmistajalle sairauksistaan, joilla voi olla merkitystä valmisteiden laadun kannalta.

3. Tartuntatautia sairastava henkilö tai henkilö, jolla on avoimia haavoja kehon suojaamattomalla pinnalla, ei saa olla mukana eläinlääkkeiden valmistuksessa, sikäli kuin tämä on mahdollista.

4. Jokaisella valmistustiloihin saapuvalla henkilöllä on oltava suoritettavaan toimintaan soveltuva suojavaatetus, joka on tarvittaessa vaihdettava. Vaatetuksen on, myös laatuensa osalta, oltava prosessin ja työskentelyalueen tilaluokituksen kannalta asianmukainen. Sitä on käytettävä siten, että se suojaaa toimijaa ja valmistetta kontaminaatoriskiltä.

5. Käyttäjän käsien ja suojaamattoman valmisteen sekä laitteen kaikkien osien, jotka joutuvat kosketuksiin valmisteen kanssa, välistä suoraa kosketusta on vältettävä.

6. Syöminen, juominen, purukumin pureminen tai purutupakan käyttö tai tupakoiminen taikka elintarvikkeiden, juomien, tupakointitarvikkeiden tai henkilökohtaisten lääkkeiden varastointi tuotanto- ja varastointitiloissa on kiellettävä. Lisäksi on kiellettävä kaikki epähygieniset käytännöt valmistustilassa tai muissa tiloissa, joissa niillä voi olla haitallisia vaikutuksia valmisteeseen.

7. Vierailijoita tai henkilöstöä, jolla ei ole asiaan kuuluvaa koulutusta, ei yleensä saa viedä tuotanto- tai laadunvalvontatiloihin. Jos tätä ei voida välttää, vierailijoille tai henkilöstölle, jolla ei ole asiaan kuuluvaa koulutusta, on annettava etukäteen tietoa erityisesti henkilökohtaisesta hygieniasta ja vaaditusta suojavaatetuksesta, ja heitä on valvottava tarkasti.

IV LUKU

TILAT JA LAITTEET

12 artikla

Tiloja koskevat yleiset vaatimukset

1. Eläinlääkkeiden valmistukseen tai tuontiin käytettävien tilojen on sovelluttava aiottuihin toimiin. Tilat on eritoten suunniteltava tai mukautettava, ne on varustettava, niitä on käytettävä, ne on puhdistettava ja niitä on ylläpidettävä siten, että minimoidaan ulkoisen kontaminaation, ristikontaminaation, virheiden aiheuttaman riskin ja valmisteiden laatuun kohdistuvien haittavaikutusten mahdollisuus.
2. Tilat on suunniteltava ja varustettava siten, että ne on mahdollisimman hyvin suojattu hyönteisiltä tai muilta eläimiltä. Asiattomien pääsyn estämiseksi on toteutettava toimenpiteitä.
3. Muu kuin kyseisissä tiloissa työskentelevä henkilöstö ei saa kulkea tuotanto-, varastointi- ja laadunvalvontatilojen kautta.

13 artikla

Tuotantotilat

1. Ristikontaminaatio on estettävä tilojen asianmukaisella suunnittelulla ja käytöllä. Ristikontaminaation estämiseksi toteutettavien toimenpiteiden on oltava oikeassa suhteessa riskeihin. Riskien arvioinnissa ja valvonnassa on käytettävä laaturiskinhallinnan periaatteita.
2. Riskitason mukaan ja laaturiskinhallinnan arvioinnin tulosten perusteella voi olla tarpeen varata tietylle valmisteelle tai valmisteluokalle omat tilat ja laitteet valmistus- tai pakkaustoimia varten. Tällaisia tiettyyn käyttöön varattuja tiloja tarvitaan, jos riskiä ei voida riittävällä tavalla hallita operatiivisilla tai teknisillä toimenpiteillä.
3. Tilojen sijoittelun on mahdollistettava tuotanto tiloissa, jotka ovat yhteydessä toisiinsa loogisessa järjestyksessä, joka vastaa toimien järjestystä ja vaadittua puhtauden tasoa.
4. Työtilan ja valmistuksen aikaisen varastointitilan järjestelyjen on oltava riittävät eri valmisteiden tai niiden ainesosien sekaantumiseen liittyvän riskin minimoimiseksi, ristikontaminaation välttämiseksi ja minkä tahansa valmistus- tai valvontavaiheen laiminlyönnin tai virheellisen soveltamisen riskin minimoimiseksi.
5. Jos eläinlääkkeen, väliuutteen tai pakkaamattoman tuotteen tuotannossa käytetyt materiaalit altistuvat ympäristölle, tilan sisäpintojen (seinien, lattioiden ja sisäkattojen) on oltava sileitä, niissä ei saa olla halkeamia eikä avoimia liitoksia, niistä ei saa vapautua hiukkasia, ja ne on voitava puhdistaa helposti ja tehokkaasti ja tarvittaessa desinfioida.

6. Putkistot, valaisimet, ilmanpoistokohdat ja muut palvelut on suunniteltava ja sijoitettava siten, että vältetään vaikeasti puhdistettavien syvennysten syntyminen. Ne on mahdollisuuksien mukaan päästävä huoltamaan valmistustilojen ulkopuolelta käsin.
7. Viemärien on oltava riittävän suuria ja niissä on oltava lattiakaivot. Avoimia kanavia on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, mutta jos ne ovat tarpeen, niiden on oltava matalat puhdistuksen ja desinfioinnin helpottamiseksi.
8. Tuotantotiloja on tuuletettava tehokkaasti, ja niissä on oltava käsiteltävien valmisteiden, niissä suoritettavien toimien ja ulkoisen ympäristön kannalta sopivat ilmanvaihtokoneet (mukaan lukien lämpötilan ja tarvittaessa kosteuden ja suodatuksen osalta).
9. Jos pölyä syntyy esimerkiksi näytteenoton, punnituksen, sekoittamisen ja käsittelyn tai kuivatuotteiden pakkaamisen aikana, on toteutettava erityistoimenpiteitä ristikontaminaation välttämiseksi ja puhdistamisen helpottamiseksi.

14 artikla

Laadunvalvontatilat

1. Laadunvalvontatilat on yleensä erotettava tuotantotiloista. Myös biologisten, mikrobiologisten ja radioisotooppien valvontaan tarkoitetut laboratoriot on erotettava toisistaan. Valmistuksen aikaisia tarkastuksia voidaan kuitenkin tehdä tuotantotilassa edellyttäen, että niistä ei aiheudu valmisteille riskiä.
2. Laadunvalvontatilat on suunniteltava siten, että ne soveltuvat kyseisissä tiloissa suoritettaviin toimiin. Testauksen aikana on varattava riittävästi tilaa sekoittumisen ja ristikontaminaation välttämiseksi. Näytteille ja kirjanpidolle on oltava riittävästi säilytystilaa. Lisäksi saatetaan tarvita erillisiä huoneita herkkien välineiden suojaamiseksi tärinältä, sähköisiltä häiriöiltä, kosteudelta tai muilta olosuhteilta, joilla voi olla kielteinen vaikutus niiden suorituskykyyn.
3. Vaarallisia aineita, kuten biologisia näytteitä, käsittelevissä laadunvalvontatiloissa on toteutettava erityisiä varotoimia.

15 artikla

Varastointitilat

1. Varastointitilojen on oltava riittävän suuret, jotta eri materiaali- ja valmisteluokat, mukaan lukien karanteenissa olevat valmisteet, sekä vapautetut, hylätyt, palautetut tai takaisinvedetyt valmisteet voidaan varastoida asianmukaisesti.
2. Vastaanotto- ja lähetyslaiturien on suojattava materiaalit ja valmisteet sääolosuhteilta. Vastaanottotilat on suunniteltava ja varustettava siten, että saapuvien materiaalien kuljetusastiat voidaan tarvittaessa puhdistaa ennen varastointia.
3. Erityisen riskin aiheuttavat materiaalit tai valmisteet on varastoitava turvallisiin tiloihin.
4. Jos karanteenistatus varmistetaan erillisiin tiloihin varastoinnilla, kyseiset tilat on merkittävä selkeästi ja niihin on annettava pääsy ainoastaan valtuutetulle henkilöstölle. Fyysisen karanteenin korvaavalla järjestelmällä on taattava vastaava turvallisuus.
5. Hylättyjen, takaisin vedettyjen tai palautettujen materiaalien tai valmisteiden varastointiin on varattava erilliset tilat. Jos näytteenotto suoritetaan varastointitilassa, se on tehtävä siten, että estetään kontaminaatio tai ristikontaminaatio.

16 artikla

Muut tilat

1. Lepo- ja virkistystilojen on oltava erillään tuotanto-, varastointi- ja laadunvalvontatiloista. Käymälät eivät saa olla suoraan yhteydessä tuotanto-, varastointi- tai laadunvalvontatiloihin.

2. Huoltotilat on mahdollisuuksien mukaan erotettava tuotantotiloista. Kun tuotantotilassa varastoidaan osia ja työkaluja, ne on säilytettävä kyseistä käyttöä varten varatuissa huoneissa tai kaapeissa.
3. Eläimet on pidettävä erillisissä tiloissa, joissa on erilliset sisäänkäynnit ja ilmankäsittelylaitteistot.

17 artikla

Lämpötilan ja olosuhteiden valvonta

1. Valaistus-, lämpötila-, kosteus- ja ilmanvaihto-olosuhteiden on oltava asianmukaiset, eivätkä ne saa eläinlääkkeiden valmistuksen ja varastoinnin aikana suoraan tai välillisesti vaikuttaa haitallisesti niihin tai laitteiden moitteettomaan toimintaan. Jos tarvitaan erityisolosuhteita (esim. lämpötila ja kosteus), ne on määriteltävä ja niitä on seurattava.
2. Valmistuspaikassa on sovellettava asianmukaisia toimenpiteitä keskeisten olosuhteisiin vaikuttavien parametrien seuraamiseksi.

18 artikla

Laitteet

1. Tuotannossa tai valvonnassa käytettävien laitteiden on sovellettava aiottuun käyttötarkoitukseen, eikä niistä saa aiheutua vaaraa valmisteelle. Valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvilla tuotantolaitteiden osilla ei saa olla ei-toivottuja reaktiivisia, additiivisia, adsorboivia tai absorboivia ominaisuuksia, jotka voisivat vaikuttaa valmisteen laatuun.
2. Valmisteen laadun kannalta kriittisille laitteille on tehtävä asianmukainen kvalifiointi.
3. Vaakojen ja mittauslaitteiden mittausalueen ja tarkkuuden on oltava riittävä punnitusten tarkkuuden varmistamiseksi.
4. Laitteita on käytettävä ja ylläpidettävä siten, että virheriski on mahdollisimman pieni ja että vältetään kontaminaatio, ristikontaminaatio ja yleisesti valmisteen laatuun kohdistuvat haittavaikutukset.
5. Laitteet on kalibroitava, tarkastettava tai tarvittaessa tarkistettava määrätyn väliajoin riittävän suorituskyvyn varmistamiseksi. Tietokonepohjaisten järjestelmien osalta tarkastuksiin on sisällyttävä arvio järjestelmän kyvystä varmistaa tietojen eheys. Näistä tarkastuksista on pidettävä asianmukaisesti kirjaa. Tietokonepohjaisten järjestelmien käyttöä koskevat lisävaatimukset vahvistetaan liitteessä IV.
6. Laitteet on puhdistettava asianmukaisesti, jotta vältetään valmisteiden kontaminaatoriski. Puhdistus- tai dekontaminaatiomenettelyt on esitettävä yksityiskohtaisesti kirjallisesti, jotta varmistetaan, että puhdistuslaitteistosta ei tule kontaminaation lähde. Laitteita saa säilyttää ainoastaan puhtaina ja kuivina.
7. Laitteiden sijainnin ja asennuksen on oltava tarkoituksenmukainen virhe- tai kontaminaatoriskin minimoimiseksi. Laitteita, laboratoriolaitteita mukaan luettuina, ei yleensä saa siirtää korkean riskin alueiden välillä. Jos laitteita siirretään korkean riskin alueiden välillä, on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä ristikontaminaation riskin välttämiseksi. Siirrettyjen laitteiden kvalifioinnin tilaa on tarvittaessa tarkasteltava uudelleen.
8. Kiinteät putket on merkittävä selkeästi sisällön ja tarvittaessa virtauksen suunnan osoittamiseksi.
9. Farmaseuttiseen käyttöön tarkoitettu vesi ja tarvittaessa muut vesiputket on desinfioitava noudattaen kirjallisia menettelyjä, joissa esitetään yksityiskohtaisesti mikrobiologisen kontaminaation toimintarajat ja toteutettavat toimenpiteet.
10. Vialliset laitteet on poistettava tuotanto- ja laadunvalvontatiloista, tai jos niiden poistaminen ei ole mahdollista, ne on selkeästi merkittävä viallisiksi.

19 artikla

Tilojen ja laitteiden kvalifiointi

1. Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävät tilat ja laitteet, mukaan lukien hyödykkeet ja järjestelmät, on kvalifioitava tarpeen mukaan sen varmistamiseksi, että ne soveltuvat aiottuun toimintaan. Kvalifiointi on suoritettava liitteessä V vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.
2. Kvalifioinnin laajuutta ja soveltamisalaa koskevien päätösten on perustuttava riskinarviointiin, joka on dokumentoitava.
3. Ennen kuin uudentyyppistä eläinlääkettä aletaan valmistaa tiloissa, jotka on jo kvalifioitu, valmistajan on arvioitava, onko ne kvalifioitava uudelleen, kun otetaan huomioon uuden valmistusprosessin tai uuden valmisteiden erityiset riskit ja ominaisuudet.
4. Tilat ja laitteet on arvioitava uudelleen sopivin väliajoin sen varmistamiseksi, että ne soveltuvat edelleen aiottuun toimintaan.

V LUKU

DOKUMENTOINTI

20 artikla

Dokumentointijärjestelmä

1. On perustettava dokumentointijärjestelmä, joka on riittävä farmaseuttisen laatuvarmistuksen tavoitteiden saavuttamiseksi, ja ylläpidettävä sitä.
2. Dokumentointijärjestelmän on katettava kokonaisvaltaisesti ohjeet ja laatuvaatimukset sekä muut farmaseuttisen laatuvarmistuksen kannalta merkitykselliset asiakirjat ja varmistettava, että pidetään kirjaa toiminnoista, jotka voivat suoraan tai välillisesti vaikuttaa eläinlääkkeiden laatuun.
3. Asiakirjojen on oltava sisällöltään yksiselitteisiä, ja ne on pidettävä ajan tasalla.
4. Asiakirjoja voidaan säilyttää eri muodoissa, ja tässä luvussa vahvistettuja vaatimuksia sovelletaan muodosta riippumatta. Jos käytetään sähköisiä, valokuvaus-, videotallennus- tai muita tietojenkäsittelyjärjestelmiä, kyseiset järjestelmät on valdoidava ensin sen varmistamiseksi, että ne ovat riittävät tietojen tallentamiseksi asianmukaisesti vaaditun säilytysajan ajaksi.

21 artikla

Laatuvaatimukset ja ohjeet

1. Laatuvaatimukset ja ohjeet on laadittava järjestelmällisesti ja selkeästi.
2. Eläinlääkkeiden tuotannossa käytettävien materiaalien ja lopputuotteen laatuvaatimusten sekä valmistusohjeiden on oltava riittävät varmistamaan myyntiluvan ehtojen noudattaminen ja vaadittu laatutaso. Erityisesti seuraavat seikat on dokumentoitava asianmukaisesti:
 - a) eläinlääkkeen valmistuksessa käytettävien vaikuttavien aineiden ja muiden aineiden sekä sisäpakkausmateriaalien laatuvaatimukset, mukaan lukien seuraavat:
 - kuvaus käytettävistä vaikuttavista aineista tai muista aineista, mukaan lukien kaikki merkitykselliset tiedot, joita tarvitaan virheriskin välttämiseksi (esim. sisäisten koodien käyttö), ja hyväksyttyjen toimittajien tunnistetiedot. Tarvittaessa on annettava viittaus farmakopean monografiaan;

- tarvittaessa laatua ja määrää koskevat vaatimukset sekä hyväksymiskriteerit;
 - tarvittaessa näytteenottoa ja testausta koskevat ohjeet;
 - varastointiolosuhteet ja tarvittaessa erityiset käsittelyä koskevat varotoimet;
 - enimmäisvarastointiaika;
- b) välituotteiden ja pakkaamattomien tuotteiden laatuvaatimukset, mukaan lukien vapauttamisperusteet ja enimmäisvarastointiaika, on vahvistettava kriittisille vaiheille ja silloin, kun kyseiset tuotteet ostetaan tai lähetetään;
- c) lopputuotteiden laatuvaatimukset, erityisesti:
- valmisteen nimi tai tunniste ja tarvittaessa viitekoodi;
 - lääkemuodon ja pakkauksen kuvaus;
 - näytteenottoa ja testausta koskevat ohjeet;
 - laatua ja määrää koskevat vaatimukset ja hyväksymisrajat;
 - varastointiolosuhteet ja tarvittaessa erityiset käsittelyä koskevat varotoimet;
 - kesto aika;
- d) valmistusohjeet (mukaan lukien kuvaus tärkeimmistä käytettävistä laitteista) ja valmistuksen aikaiset tarkastukset, mukaan lukien seuraavat:
- valmisteen nimi ja sen laatuvaatimukseen liittyvä valmisteen viitekoodi;
 - kuvaus lääkemuodosta, valmisteen vahvuudesta ja eräkoosta;
 - luettelo kaikista käytettävistä materiaaleista mainiten kunkin niiden määrät;
 - maininta loppuvaiheessa odotetusta tuotoksesta hyväksyttävien raja-arvoineen ja tarvittaessa asiaankuuluvista tuotoksista prosessin välivaiheissa;
 - maininta paikasta, jossa asianomainen vaihe olisi suoritettava, ja pääasiallisesta käytettävästä laitteistosta;
 - maininta kriittisten laitteiden valmistelussa käytettävistä menetelmistä (esim. puhdistus, kokoaminen, kalibrointi, sterilointi) tai viittaus niihin;
 - noudatettavat yksityiskohtaiset, eri vaiheita koskevat ohjeet (esim. sen varmistaminen, että laitteet ja työasema ovat aiemmista valmisteista puhtaat, materiaalien tarkastukset, esikäsittelyt, materiaalien lisäämisjärjestys, kriittiset prosessiparametrit, kuten aika, lämpötila jne.);
 - ohjeet valmistuksen aikaisia tarkastuksia varten ja niiden raja-arvot;
 - tarvittaessa valmisteiden irtovarastointia koskevat vaatimukset, mukaan lukien pakkaus, pakkausmerkinnät ja tarvittaessa erityiset varastointiolosuhteet;
 - mahdolliset erityiset varotoimet, joita on noudatettava;
- e) kunkin eläinlääkkeen pakkausohjeet ja pakkauskoko, mukaan lukien:
- valmisteen nimi sekä pakkaamattoman tuotteen ja lopputuotteen eränumero;
 - kuvaus sen lääkemuodosta ja tarvittaessa vahvuudesta;
 - pakkauskoko ilmaistuna valmisteen lukumääränä, painona tai tilavuutena lopullisessa pakkauksessa;
 - täydellinen luettelo kaikista tarvittavista pakkausmateriaaleista, mukaan lukien määrät, koot ja tyypit, sekä kunkin pakkausmateriaalin laatuvaatimukseen liittyvä koodi tai viitenumero;

- ohjeet, joissa mainitaan käytettävät laitteet, sekä asianmukaiset varotoimet, mukaan lukien tarve tutkia tila ja laitteet huolellisesti sen varmistamiseksi, että linjalle on tehty puhtaustarkastus ennen toiminnan aloittamista;
- yksityiskohtaiset tiedot valmistuksen aikaisista tarkastuksista sekä näytteenotto- ja hyväksymisrajoja koskevat ohjeet.

3. Valtuutettujen henkilöiden on hyväksyttävä, allekirjoitettava ja päivättävä laatuvaatimukset ja ohjeet sisältävät asiakirjat ja niihin tehdyt muutokset, ja käyttöönottopäivä on määriteltävä. On varmistettava, että käytetään ainoastaan asiakirjan uusinta versiota.

22 artikla

Kirjanpito

1. On pidettävä asianmukaisesti kirjaa, jotta erän koko historia voidaan jäljittää. Vähintään seuraavat tiedot on dokumentoitava:

- a) todistus jokaisen eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettyjen materiaalien, mukaan lukien pakkaamattomat tuotteet, välituotteet ja pakkausmateriaalit, lähetyksen vastaanottamisesta. Vastaanottoasiakirjoihin on sisällyttävä:
- lähetysluettelossa ja säilytysastiassa olevan materiaalin nimi sekä tarvittaessa mahdollinen yrityksen sisäinen nimi tai sisäinen koodi;
 - toimittajan ja valmistajan nimi;
 - toimittajan erä- tai viitenumero;
 - vastaanotettujen säilytysastioiden kokonaismäärä ja lukumäärä;
 - vastaanottopäivä;
 - vastaanottamisen jälkeen annettu eränumero;
 - mahdolliset asiaa koskevat huomautukset;
- b) erän käsittelyä koskeva kirjanpito, joka sisältää seuraavat tiedot:
- valmisteen nimi ja erän numero;
 - kriittisten välivaiheiden aloittamisen ja tuotannon päätökseen saamisen päivämäärät ja kellonajat;
 - kunkin käytetyn materiaalin eränumero tai analyysinumero ja tosiasiallisesti punnitut määrät;
 - kunkin merkittävän vaiheen suorittaneen toimijan ja tarvittaessa nämä toimet tarkastaneen henkilön tunnistetiedot (esim. merkitsemällä alkukirjaimet tai muulla soveltuvalla järjestelmällä);
 - tiedot valmistuksen aikaisista tarkastuksista ja tarkastukset suorittaneen toimijan nimikirjaimet;
 - yksityiskohtaiset tiedot suoritetuista valmistustoimista ja tärkeimpien käytettyjen laitteiden tunnistetiedot;
 - asianomaisissa valmistusvaiheissa saatu tuotos;
 - huomautukset mahdollisista ongelmista tai epätavallisista tapahtumista, jotka voivat vaikuttaa valmisteen laatuun, mukaan lukien asian kannalta merkitykselliset tiedot, ja allekirjoitettu lupa poiketa valmistusohjeista;
 - käsittelytoimista vastaavan henkilön antama hyväksyntä erän käsittelyä koskevalle kirjanpidolle.

Jos validoitua prosessia seurataan ja valvotaan jatkuvasti, eräkirjanpito voi rajoittua automaattisesti luotuihin raportteihin vaatimustenmukaisuuden valvontaa koskevine tiivistelmineen sekä poikkeuksia tai laatuvaatimusten ulkopuolisia tietoja koskeviin raportteihin.

- c) erän pakkaamista koskeva kirjanpito, joka sisältää seuraavat tiedot:
- valmisteen nimi ja erän numero;
 - pakkaustoimien päivämäärät ja kellonajat;
 - kunkin merkittävän vaiheen suorittaneen toimijan ja tarvittaessa nämä toimet tarkastaneen henkilön tunnistetiedot (esim. merkitsemällä alkukirjaimet tai muulla soveltuvalla järjestelmällä);
 - tiedot pakkausohjeiden noudattamista koskevista tarkastuksista, mukaan lukien valmistuksen aikaisten tarkastusten tulokset;
 - yksityiskohtaiset tiedot suoritetuista pakkaustoimista ja tärkeimpien käytettyjen laitteiden ja pakkauslinjojen tunnistetiedot;
 - mahdollisuuksien mukaan näytteet käytetyistä painetuista pakkausmateriaaleista, mukaan lukien erien koodaus, viimeinen käyttöpäivämäärä ja mahdollinen lisäksi tuleva päällepainatus;
 - huomautukset mahdollisista ongelmista tai epätavallisista tapahtumista, jotka voivat vaikuttaa valmisteen laatuun, mukaan lukien asiaa koskevat yksityiskohtaiset tiedot, ja allekirjoitettu lupa poiketa pakkausohjeista;
 - kaikkien valmistettujen, käytettyjen, hävitettyjen tai varastoon palautettujen painettujen pakkausmateriaalien ja pakkaamattomien tuotteiden määrät ja viitenumerot tai tunnistetiedot sekä valmistettujen valmisteiden määrät, jotta voidaan varmistaa asianmukainen saantolaskelma. Nämä tiedot voidaan jättää pois, jos käytössä on sähköinen valvonta;
 - pakkaustoimista vastaavan henkilön antama hyväksyntä erän pakkausta koskevalle kirjanpidolle.
2. Tiedot on kirjattava tai niitä on täydennettävä jokaisen toimen toteuttamisen yhteydessä siten, että kaikki merkittävät eläinlääkkeiden valmistukseen liittyvät toiminnot ovat jäljitettävissä.
3. Merkittävistä tai kriittisistä analyttisistä testauksesta, tuotantolaitteista ja tiloista, joissa valmistetta on käsitelty, on pidettävä lokikirjaa. Niitä on käytettävä tarpeen mukaan kaiken tilojen, laitteiden tai menetelmien käytön, kalibrointien sekä kunnossapito-, puhdistus- tai korjaustoimien kirjaamiseen aikajärjestyksessä, mukaan lukien päivämäärät ja niiden henkilöiden tiedot, jotka toimet suorittivat.
4. Kirjanpito muodostaa perustan arvioitaessa, voidaanko tietty erä sertifoida ja vapauttaa.

23 artikla

Muu dokumentaatio

1. Valmisteen laadun turvaamiseksi sovellettavat toimintaperiaatteet ja menettelyt on dokumentoitava asianmukaisesti, mukaan lukien seuraavat:
- a) koulutus;
 - b) valmistusprosessin ja asiaankuuluvien analyysimenetelmien validointi;
 - c) tilojen ja laitteiden (mukaan lukien hyödykkeet ja järjestelmät) kvalifiointi;
 - d) materiaalien ja valmisteiden käsittelyä koskevat menettelyt tai ohjeet;
 - e) materiaalien ja valmisteiden vapauttamis- ja hylkäysmenettelyt;
 - f) puhdistusmenettelyt ja niiden validointi, joiden on oltava liitteessä V vahvistettujen vaatimusten mukaiset;
 - g) laadunvalvontaan liittyvät menettelyt;
 - h) laitteiden kunnossapito ja kalibrointi;

- i) olosuhdeseuranta;
 - j) poikkeamia ja vaatimustenvastaisuuksia koskevat tutkimukset;
 - k) menettelyt laatuun liittyvien valitusten käsittelemiseksi ja valmisteiden takaisinvedon tai palauttamisen osalta;
 - l) menettelyt valmistusprosessin muutosten käsittelemiseksi (muutoksenhallinta);
 - m) sisäiset auditoinnit sekä toimittajien ja alihankkijoiden auditoinnit;
 - n) teknologian siirto tarvittaessa.
2. Tärkeimmille valmistus- ja testauslaitteille on oltava käytettävissä selkeät menettelyohjeet.
3. Jokaisesta eläinlääkkeiden valmistukseen osallistuvasta valmistuspaikasta on laadittava tehdasselvitys, joka sisältää ylätasoin kuvauksen tiloista, valmistuspaikassa suoritettavista toiminnoista ja käytetystä laatu järjestelmästä. Malli on liitteessä VI.

24 artikla

Säilytysajat

1. Erää koskevat asiakirjat on säilytettävä yhden vuoden ajan sen erän viimeisen käyttö päivämäärän jälkeen, johon ne liittyvät, tai vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun kelpoisuusehdot täyttävä henkilö on sertifioinut erän, sen mukaan, kumpi näistä on pidempi.
2. Kriittiset asiakirjat, jotka tukevat myyntilupaasi sisältyviä tietoja, on säilytettävä niin kauan kuin lupa on voimassa, mukaan lukien asiaan liittyvät raakatiedot, kuten validointiin tai säilyvyyteen liittyvät tiedot. Tiettyjen asiakirjojen, kuten validointiraporttien tai säilyvyysraporttien perustana olevien raakatietojen, poistaminen voidaan hyväksyä, jos tiedot on kokonaisuudessaan korvattu uusilla tiedoilla. Perustelut tälle on dokumentoitava, ja niissä on otettava huomioon erää koskevien asiakirjojen säilyttämistä koskevat vaatimukset. Kun kyseessä ovat prosessin validointitiedot, niihin liittyvät raakatiedot on säilytettävä vähintään yhtä kauan kuin tiedot kaikista eristä, joiden vapauttamista on tuettu kyseisen validoinnin perusteella.
3. Muun tyyppisten asiakirjojen osalta säilytysaika riippuu siitä liiketoiminnasta, jota asiakirjat tukevat.

25 artikla

Tietojen eheys

1. Tietojen eheyden varmistamiseksi on toteutettava asianmukaiset toimenpiteet tietojen tuottamisesta lähtien ja koko asiaankuuluvan säilytysajan, mukaan lukien seuraavat:
- a) toimenpiteiden toteuttaminen tietojen suojaamiseksi vahingossa tapahtuvalta häviämiseltä tai vahingoittumiselta asianmukaisilla menetelmillä, kuten ottamalla kopiot tai varmuuskopiot ja siirtämällä ne toiseen tallennusjärjestelmään;
 - b) toimenpiteiden toteuttaminen tietojen suojaamiseksi luvattomalta muuttamiselta tai manipuloinnilta. Tietokonepohjaisten järjestelmien osalta on otettava käyttöön asianmukainen valvonta pääsyn rajaamiseksi valtuutettuihin henkilöihin, kuten avainten, kulkukorttien, salasanalla varustettujen henkilötunnusten tai biometristen tunnistajien käyttö tai rajoitettu pääsy tietokonelaitteisiin ja tiedontallennustiloihin. Turvavalvontatoimenpiteiden tyyppiä valittaessa on otettava huomioon tietokonepohjaisen järjestelmän kriittisyys;
 - c) toimenpiteiden toteuttaminen asiakirjojen oikeellisuuden, täydellisyyden, saatavuuden ja luettavuuden varmistamiseksi koko säilytysajan. Käsin kirjoitetut merkinnät on tehtävä selkeästi, helposti luettavasti ja pysyvästi.

Toteutettujen toimenpiteiden on oltava oikeassa suhteessa riskeihin ja tietojen kriittisyyteen nähden.

2. Kaikkien asiakirjojen myöntämistä, tarkistamista, korvaamista ja poistamista valvotaan pitämällä kirjaa kaikista tarkistuksista (muutoshistoria).
3. Asiakirjassa olevaan merkintään tehtävät muutokset on allekirjoitettava ja päivättävä. Muutokset on tehtävä niin, että alkuperäinen tieto pysyy luettavissa. Muutoksen syy on tarpeen mukaan kirjattava.

VI LUKU

TUOTANTO

26 artikla

Tuotantoa koskevat yleiset vaatimukset

1. Valmistustoimissa (mukaan lukien pakkaustoimet) ja tarkastuksissa on noudatettava selkeästi määriteltyjä menettelyjä, joilla varmistetaan valmisteen laatu ja asianomaisessa valmistusluvassa ja myyntiluvassa asetettujen vaatimusten noudattaminen.
2. Valmistusvaiheet, jotka voivat vaikuttaa tuotannon laatuun tai toistettavuuteen, mukaan lukien niiden merkittävät muutokset, on validoitava. Säännöllinen uudelleenvalidointi on tarpeen sen varmistamiseksi, että tällaisilla valmistusprosesseilla voidaan edelleen saavuttaa halutut tulokset. Prosessin validoinnin on täytettävä liitteessä V säädetty vaatimukset.
3. Valmistusprosessit on dokumentoitava asianmukaisesti ja niitä on tarkistettava säännöllisesti, ja niitä on tarvittaessa parannettava. Valmistusprosessiin tehtävien muutosten vaikutukset lopputuotteen laatuun ja tarpeeseen varmistaa tuotannon tasalaatuisuus on otettava huomioon ennen muutosten toteuttamista. Myyntilupaa tukevassa asiakirja-aineistossa kuvattuihin laatuvaatimuksiin ja prosesseihin ei saa tehdä muutoksia ennen kuin toimivaltaisilta viranomaisilta on saatu asiaa koskeva hyväksyntä, lukuun ottamatta muutoksia, jotka eivät edellytä arviointia asetuksen (EU) 2019/6 61 artiklan mukaisesti.
4. Valmistuksen aikaisia tarkastuksia varten on oltava käytettävissä asianmukaiset ja riittävät resurssit.
5. Kaikenlaista poikkeamista ohjeista tai menettelyistä on vältettävä mahdollisuuksien mukaan. Jos poikkeamia esiintyy, vastuuhenkilön on tarvittaessa yhdessä kelpoisuusehdot täyttävän henkilön kanssa hyväksyttävä ne kirjallisesti arvioituaan niiden vaikutukset laatuun, turvallisuuteen ja tehoon. Poikkeamat on tutkittava niiden perimmäisen syyn määrittämiseksi ja korjaavien ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttamiseksi tarpeen mukaan.
6. Valmistajan on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle kaikista valmistustoiminnan rajoitteista, jotka voivat johtaa eläinlääkkeen tarjonnan epätavanomaiseen rajoittamiseen.

27 artikla

Materiaalien ja valmisteiden käsittely

1. Materiaalien ja valmisteiden käsittelyssä, mukaan lukien vastaanottoon, karanteeniin, näytteenottoon, varastointiin, merkintöihin ja pakkaamiseen liittyvät näkökohdat, on noudatettava kirjallisia menettelyjä tai ohjeita, ja siitä on pidettävä kirjaa asianmukaisesti.
2. Kaikki saapuvat materiaalit on tarkastettava sen varmistamiseksi, että lähetys vastaa tilausta.
3. Säilytysastiat on tarvittaessa puhdistettava. Säilytysastioiden vahingoittuminen ja muut ongelmat (esim. todisteet sinettien luvattomasta murtamisesta tai todisteet puuttumisesta pakkausten koskemattomuuteen), jotka voivat vaikuttaa haitallisesti materiaalin laatuun, on tutkittava, kirjattava ja ilmoitettava laadunvalvonnasta vastaavalle osastolle.
4. Pakkaamattomien tuotteiden, välituotteiden ja näytteiden kuljetusolosuhteet on tarkastettava sen varmistamiseksi, että määritellyt olosuhteita noudatetaan.
5. Saapuvat materiaalit on asetettava fyysisesti tai hallinnollisesti karanteeniin heti niiden vastaanottamisen jälkeen, kunnes vastuuhenkilö on antanut luvan niiden vapauttamiseen sen jälkeen, kun asiaa koskevien laatuvaatimusten noudattaminen on varmistettu. Jos yksi materiaalityyppi koostuu eri eristä, kutakin erää on tarkasteltava erikseen näytteenoton, testauksen ja vapauttamisen osalta.

6. Kaikki materiaalit on varastoitava laadun varmistamisen kannalta asianmukaisissa olosuhteissa ja järjestelmällisellä tavalla, jotta mahdollistetaan erien erottelu (fyysinen tai sähköinen) ja varaston kierto.

7. Säilytysastioissa on oltava asianmukaiset merkinnät, mukaan lukien:

- a) tarvittaessa tuotteen nimi ja sisäinen koodiviite;
- b) vastaanottamisen yhteydessä annettu eränumero;
- c) tarvittaessa sisällön tila (esim. karanteenissa, testattavana, vapautettu, hylätty);
- d) tarvittaessa viimeinen käyttöpäivämäärä, jonka jälkeen on tarpeen suorittaa uusi testaus.

Täysin tietokoneistettuja varastointijärjestelmiä käytettäessä kaikkia a–d alakohdassa tarkoitettuja tietoja ei tarvitse esittää helposti luettavassa muodossa merkinnöissä.

8. Kaikissa valmistusprosessin vaiheissa on kaikissa käytetyissä materiaaleissa, irtotavarasäiliöissä, tärkeimmissä laitteissa ja tarvittaessa huoneissa oltava merkintä tai muu tunniste, jossa ilmoitetaan käsiteltävänä oleva valmiste tai materiaali, sen vahvuus (tarvittaessa) ja eränumero. Tässä merkinnässä on tarvittaessa mainittava myös tuotantovaihe.

9. Kuivia materiaaleja tai valmisteita käsiteltäessä on toteutettava erityisiä varotoimia, jotta estetään pölyn syntyminen ja leviäminen erityisesti silloin, kun on kyse erittäin aktiivisista tai herkistävästä materiaaleista.

28 artikla

Toimittajien kvalifiointi ja laatuvaatimusten noudattaminen

1. Eläinlääkkeen valmistuksessa käytettävien materiaalien toimittajat on hyväksyttävä sen jälkeen, kun niiden soveltuvuus on tarkistettu. Kriittisten materiaalien osalta edellytetään toimittajien kvalifiointia. Toimittajien valvonnan tason on oltava oikeassa suhteessa yksittäisten materiaalien valmisteen laadulle aiheuttamiin riskeihin.

2. Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien materiaalien laatuvaatimuksista (spesifikaatioista) on sovittava toimittajan kanssa, ja ne on dokumentoitava.

3. Myyntiluvassa vahvistettujen vaatimusten noudattaminen on varmistettava asianmukaisella testauksella. Vaaditun valvonnan ja lisätestauksen tason on oltava oikeassa suhteessa riskeihin. Testausstrategia on perusteltava, ja kullekin erälle on vähimmäisvaatimuksena tehtävä tunnistustarkastus kaikista säilytysastioista otetuille näytteille tehtävillä testeillä. Näytteenotto osasta säilytysastioita on hyväksyttävää vain, jos käytössä on laaturiskinhallinnan periaatteisiin perustuvat validoidut menettelyt, joilla varmistetaan, että säilytysastiat merkitään oikein ja mahdollisiin laatuun kohdistuviin riskeihin puututaan esimerkiksi toimittajan kvalifioinnilla.

Vaikuttaville aineille ja muille kriittisille materiaaleille on tarkoituksenmukaisin väliajoin – riskit huomioon ottaen – tehtävä täysimittainen analyysi, ja tuloksia on verrattava valmistajan tai toimittajan analyysitodistukseen sen luotettavuuden tarkistamiseksi. Testaus voidaan ulkoistaa. Jos testissä havaitaan poikkeavuuksia, on tehtävä tutkimus ja toteutettava asianmukaiset toimenpiteet. Materiaalin valmistajan tai toimittajan analyysitodistusten hyväksyminen on keskeytettävä, kunnes kyseiset toimenpiteet on pantu täytäntöön.

4. Ennen kuin sisäistä testausta voidaan vähentää, on saatava riittävästi kokemusta vaikuttavien aineiden asianomaisesta toimittajasta tai valmistajasta, mukaan lukien aiemmin vastaanotettujen erien arviointi ja vaatimusten aiempi noudattaminen. Merkityksellisenä tekijänä pidetään myös kaikkia merkittäviä muutoksia vaikuttavien aineiden valmistus- tai testausprosesseissa.

5. Vaikuttavien aineiden valmistajien ja jakelijoiden toimipaikoissa tehtävät auditoinnit on tehtävä asianmukaisin väliajoin riskiperusteista lähestymistapaa noudattaen sen varmistamiseksi, että ne ovat hyvän tuotantotavan ja hyvän jakelutavan sekä annettujen laatuvaatimusten mukaisia. Erityistä huomiota on kiinnitettävä muiden paikan päällä olevien materiaalien aiheuttamaan mahdolliseen ristikontaminaatioon. Puutteet on yksilöitävä selkeästi, ja korjaavia ja ennaltaehkäiseviä toimia on toteutettava tarpeen mukaan.

29 artikla

Ristikontaminaation ehkäiseminen

1. Muiden kuin lääkkeiden tuotantoa on yleensä vältettävä tiloissa ja laitteilla, jotka on tarkoitettu eläinlääkkeiden tuotantoon, ellei ristikontaminaation estämiseksi toteuteta tehokkaita toimenpiteitä. Erityisesti on vältettävä biosideissa ja kasvinsuojeluaineissa käytettävien kemiallisten aineiden tuotantoa tai varastointia tiloissa, joita käytetään eläinlääkkeiden valmistukseen tai varastointiin, paitsi jos samaa ainetta käytetään samanlaatuisena myös eläinlääkkeiden valmistukseen.
2. Jos eläinlääkkeitä tuotetaan tilassa, jota käytetään myös muuhun tuotantoon kuin lääkkeiden valmistukseen, kyseisessä tilassa on noudatettava lääkkeiden hyvää tuotantotapaa.
3. Eri valmisteita koskevia toimia ei saa suorittaa samanaikaisesti tai peräkkäin samassa huoneessa, paitsi jos sekoittumisen tai ristikontaminaation riskiä ei ole.
4. Ennen valmistustoimien aloittamista on toteutettava toimenpiteet sen varmistamiseksi, että työskentelyalue ja laitteet ovat puhtaita eikä niissä ole sellaisia materiaaleja, valmisteita, tuotejäämiä tai asiakirjoja, joita ei tarvita tässä toimessa. Materiaalien sekoittuminen on estettävä.
5. Valmisteet ja materiaalit on kaikissa tuotantovaiheissa suojattava mikrobiologiselta ja muulta kontaminaatiolta. Ristikontaminaation riski on arvioitava ottaen huomioon valmisteen ja valmistusprosessin ominaisuudet. On arvioitava tahattoman ristikontaminaation riski, joka johtuu pölyn, kaasujen, höyryjen, aerosolien, geneettisen materiaalin tai organismien hallitsemattomasta vapautumisesta vaikuttavista aineista tai muista tuotannossa käytetyistä materiaaleista, laitteissa olevista jäämistä ja toimijoiden vaatetuksesta.
6. On otettava käyttöön toimenpiteitä, joilla estetään laaturiskinhallinnan periaatteiden perusteella todettu ristikontaminaatio. Ristikontaminaation estämiseksi voidaan harkita muun muassa seuraavia toimenpiteitä:
 - a) koko valmistuspaikan tai siinä olevan itsenäisen tuotantoalueen varaaminen kampanjaperusteiseen valmistukseen (ajallisesti eroteltu), jota seuraa puhdistusprosessi, jonka tehokkuus on validoitu;
 - b) eristettyjen tilojen käyttö;
 - c) suljettujen järjestelmien käyttö käsittelyssä ja materiaalien tai valmisteiden siirrossa;
 - d) sulkujen ja painekaskadien käyttö mahdollisten ilmassa olevien epäpuhtauksien rajoittamiseksi tietylle alueelle;
 - e) fyysisten suojajärjestelmien, myös isolaattorien, käyttö leviämisen estämistoimenpiteinä;
 - f) tiettyjen laitteiden tai niiden tiettyjen osien (esim. suodattimien) varaaminen tietylle valmistetyypille, jolla on erityinen riskiprofiili;
 - g) kertakäyttöisten teknologioiden käyttö;
 - h) valmisteen ja valmistusprosessin erityispiirteisiin mukautettujen validoitujen puhdistus- tai dekontaminaatiomenettelyjen toteuttaminen. Tarvittavat puhdistus- tai dekontaminaatiomenettelyt, mukaan lukien niiden tiheys, on määritettävä riskinarvioinnin perusteella;
 - i) muut soveltuvat organisatoriset toimenpiteet, kuten erityisen suojavaatetuksen pitäminen tiloissa, joissa käsitellään suuressa kontaminoitumisvaarassa olevia valmisteita, asianmukaisen toimenpiteiden toteuttaminen jätteiden, saastuneen huuhteluveden ja likaantuneiden vaatteiden käsittelemiseksi tai henkilöstön liikkumisen rajoittaminen.
7. Kontrollistrategiassa on käsiteltävä kaikkia mahdollisia riskejä, mukaan lukien tilojen, laitteiden ja henkilöstön tasolla toteutettavat toimenpiteet, valmistuksessa käytettävien materiaalien valvonta, tehokkaiden sterilointi- ja sanitointimenettelyjen toteuttaminen sekä asianmukaiset seurantajärjestelmät. Kaikkien sovellettavien toimenpiteiden avulla on varmistettava, että valmistuspaikassa valmistetut valmisteet eivät ole kontaminoituneet. Ei saa laskea pelkästään pääteprosessin tai lopputuotteelle tehtävän testin varaan.

8. Toteutettujen toimenpiteiden tehokkuutta on säännöllisesti tarkasteltava vahvistettujen menettelyjen mukaisesti. Tämän arvioinnin perusteella on tarvittaessa toteutettava korjaavia ja ennaltaehkäiseviä toimia.

30 artikla

Pakkaustoimet

1. Kullakin pakkausasemalla tai -linjalla on oltava näkyvillä käsiteltävän valmisteen nimi ja eränumero.
2. Täytettävien pakkausten on oltava puhtaita ennen niiden täyttämistä. Pakkausmerkinnät on lisättävä mahdollisimman nopeasti täytön ja sulkemisen jälkeen. Jos se ei ole mahdollista, on sovellettava asianmukaisia menettelyjä sekoittumisen tai väärin merkintöjen välttämiseksi.
3. Tulostustoimien (esimerkiksi koodinumerot, viimeinen käyttöpäivämäärä) asianmukainen suorittaminen on tarkastettava ja kirjattava. Pakkausmateriaaleihin painettujen ja kohokuvioitujen tietojen on oltava selkeitä ja haalistumattomia eikä niitä saa pystyä raaputtamaan pois.
4. On tarkistettava, että kaikki elektroniset koodinlukijat, etiketilaskimet tai vastaavat laitteet toimivat moitteettomasti.
5. Sekoittumisen välttämiseksi on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä, kuten leikattujen etikettien ja muun irrallisen painetun materiaalin varastointi ja kuljetus erillisissä suljetuissa pakkauksissa. On noudatettava erityistä huolellisuutta leikattuja etikettejä käytettäessä ja pakkauslinjan ulkopuolella tapahtuvan päällepainatuksen yhteydessä. Sekoittumisen välttämiseksi on yleensä suositeltavampaa käyttää syöttörullalla olevia etikettejä kuin leikattuja etikettejä.
6. Valmistelle on pakkaustoimien aikana tehtävä seuraavat tarkastukset:
 - a) pakkausten yleinen ulkonäkö;
 - b) ovatko pakkaukset kokonaisia;
 - c) onko käytetty asianmukaisia tuotteita ja pakkausmateriaaleja;
 - d) onko mahdollinen päällepainatus oikein;
 - e) linjavalvonnan moitteeton toiminta.

Pakkauslinjalta otettuja näytteitä ei saa palauttaa.

7. Kaikki merkittävät tai epätavalliset erot, joita havaitaan pakkaamattoman tuotteen ja pakkausmateriaalien määrän ja tuotettujen yksikköjen määrän saantolaskelmassa, on tutkittava ja selvitettävä ennen valmisteen vapauttamista.
8. Vanhentunut sisäpakkausmateriaali tai painettu pakkausmateriaali on hävitettävä ja tällainen hävittäminen on kirjattava. Jos koodaamattomia painettuja materiaaleja palautetaan varastoon, on noudatettava dokumentoitua menettelyä.

31 artikla

Hylätyt, talteen otetut ja palautetut materiaalit

1. Hylätyt materiaalit on merkittävä selkeästi hylätyiksi ja varastoitava muista erillään alueilla, joille pääsyä on rajoitettu. Ne on joko palautettava toimittajille tai tarvittaessa uudelleenkäsiteltävä tai hävitettävä. Riippumatta siitä, mihin toimiiin ryhdytään, valtuutetun henkilöstön on hyväksyttävä ja kirjattava nämä toimet.
2. Hylättyjen materiaalien uudelleenprosessointi voidaan hyväksyä vain poikkeuksellisesti ja edellyttäen, että sillä ei ole vaikutusta lopputuotteen laatuun ja että myyntiluvassa vahvistetut laatuvaatimukset täyttyvät. Vaadittujen laatuvaatimusten mukaisten materiaalien talteenotto jostakin tietystä erästä on mahdollista vasta riskien arvioinnin jälkeen, mukaan lukien mahdolliset vaikutukset kestoajaan. Asiasta on pidettävä kirjaa.
3. Laadunvalvontaosaston on arvioitava kaikkien sellaisten lopputuotteiden lisätestauksen tarve, jotka on käsitelty uudelleen tai joihin on lisätty uudelleenkäsiteltyä materiaalia.

4. Valmistajan valvonnasta poistuneet palautetut valmisteet on hävitettävä, ellei laadunvalvontaosasto ole vahvistanut niiden laatua. Tässä arvioinnissa on otettava huomioon valmisteen luonne, kunto ja historia, mahdolliset erityiset varastointiolosuhteet ja sen vapauttamisesta kulunut aika. Jos valmisteen laadusta syntyy epäilyksiä, sen ei katsota soveltuvan uudelleen vapautettavaksi tai uudelleenkäyttöön. Toteutetuista toimista on pidettävä kirjaa.

32 artikla

Ionisoivan säteilyn käyttö

Ionisoivan säteilyn käytön eläinlääkkeiden valmistuksessa on täytettävä liitteessä VII vahvistetut lisävaatimukset.

VII LUKU

LAADUNVALVONTA

33 artikla

Laadunvalvontaa koskevat yleiset vaatimukset

1. On perustettava muista osastoista riippumaton laadunvalvontaosasto ja pidettävä sitä yllä.
2. Laadunvalvontaosastolle on osoitettava riittävät resurssit, myös henkilöstön, tilojen ja laitteiden osalta, sen varmistamiseksi, että laadunvalvonta voidaan suorittaa tehokkaasti valmistustoimintojen luonne ja koko huomioon ottaen.
3. Laadunvalvontaosaston on varmistettava, että tehdään asianmukaiset testit ja ettei materiaaleja vapauteta käyttöön eikä valmisteita vapauteta myyntiin tai toimitettaviksi ennen kuin niiden laatu on arvioitu hyväksyttäväksi. Laadunvalvontaosasto vastaa ainakin seuraavista:
 - a) laadunvalvontamenettelyjen vahvistaminen, validointi ja toteuttaminen;
 - b) tarvittaessa materiaalien ja valmisteiden vasta- ja vertailunäytteiden valvonnan tarkkailu;
 - c) materiaalien ja valmisteiden pakkausten asianmukaisten merkintöjen varmistaminen;
 - d) valmisteiden säilyvyysseurannan varmistaminen;
 - e) osallistuminen valmisteen laatuun liittyvien valitusten tutkimiseen.

Kaikki ensimmäisen alakohdan a–e alakohdassa tarkoitetut toimet on toteutettava kirjallista menettelyä noudattaen, ja ne on tarvittaessa kirjattava.

4. Laadunvalvontapäällikkö valvoo kaikkia laadunvalvontamenettelyjä. Hän vastaa erityisesti seuraavista tehtävistä:
 - a) laatuvaatimusten, näytteenotto-ohjeiden, testausmenetelmien ja muiden laadunvalvontamenettelyjen hyväksyminen;
 - b) sen varmistaminen, että vaaditut testit suoritetaan ja niihin liittyvät asiakirjat arvioidaan;
 - c) sen varmistaminen, että asianmukaiset validoinnit tehdään;
 - d) tuotannossa käytettyjen materiaalien, välituotteiden, pakkaamattomien tuotteiden ja lopputuotteiden hyväksyminen tai hylkääminen;
 - e) laadunvalvonnassa käytettävien tilojen ja laitteiden kvalifioinnin ja kunnossapidon varmistaminen;
 - f) sopimusanalysoijien hyväksyminen ja seuranta.

5. Laadunvalvontaan osallistuvalla henkilöstöllä on oltava pääsy tuotantotiloihin ja kaikkiin laadunvalvonnan arvioinnissa tarvittaviin asiakirjoihin, mukaan lukien

- a) laatuvaatimukset;
- b) näytteenottoa ja testausta kuvaavat menettelyt;
- c) testausselostet ja analyysitodistukset;
- d) instrumenttien kalibrointia ja kkalifiointia sekä laitteiden ja niihin liittyvien tietojen ylläpitoa koskevat menettelyt;
- e) tarvittaessa testausmenetelmien validointitiedot;
- f) tarvittaessa ilman, veden ja muiden hyödykkeiden olosuhdeseurantatiedot;
- g) menettelyt laatuvaatimuksista ja kehityssuunnasta poikkeavien tulosten tutkimiseksi.

6. Asiaankuuluvat laadunvalvontatiedot, kuten testitulokset, tuotokset ja olosuhteita koskevat tiedot, on arvioitava niin, että voidaan arvioida kehityssuuntauksia. Jos kyse on laatuvaatimuksista poikkeavista tai merkittävistä epätyypillisistä suuntauksista, on arvioitava niiden mahdollinen vaikutus markkinoilla oleviin eriin. Jos arvioinnin perusteella todetaan, että kaupan pidetyn eläinlääkkeen laatuun saattaa kohdistua vaikutuksia tai että on odotettavissa tarjontapulaa, asiasta on ilmoitettava toimivaltaisille viranomaisille.

7. Ennen valmiin eläinlääkkeen vapauttamista myyntiin tai jakeluun on suoritettava laadunvalvontatarkastus. Tarkastuksen on katettava kaikki merkitykselliset tekijät, mukaan lukien tuotanto-olosuhteet, valmistuksen aikaisen testauksen tulokset, valmistusta (myös pakkaamista) koskevien asiakirjojen tarkastelu, lopputuotteen laatuvaatimusten noudattaminen ja lopullisen valmiin pakkauksen tarkastus.

8. Laadunvalvontatoimet voidaan ulkoistaa edellyttäen, että 43 artiklassa säädettyjä vaatimuksia noudatetaan. Jos eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettäviä materiaaleja koskevat testit ulkoistetaan, valmistajan tai kolmannen osapuolen on tehtävä auditointeja sen varmistamiseksi, että hyvää tuotantotapaa koskevia asiaankuuluvia vaatimuksia ja toimitettuja laatuvaatimuksia tai menetelmiä noudatetaan.

34 artikla

Näytteenotto

1. On laadittava näytteenottosuunnitelma, jossa otetaan huomioon eläinlääkkeen laatuun kohdistuvat riskit ja tarkastellaan valmistusprosessissa käytettäviä eri materiaaleja sekä eri tuotantovaiheita.

2. Näytteiden on edustettava sitä materiaali- tai valmiste-erää, josta ne on otettu. Näytteenotossa on noudatettava kirjallisia menettelyjä, joissa kuvataan ainakin seuraavat seikat:

- a) otettavan näytteen määrä;
- b) käytettävät laitteet ja pakkaukset;
- c) varotoimet, joita on noudatettava kontaminaation estämiseksi;
- d) muut varotoimet, joita on noudatettava erityisesti steriilien tai haitallisten aineiden osalta;
- e) otettujen näytteiden varastointiolosuhteet;
- f) käytettyjen laitteiden puhdistusohjeet.

3. Näytteiden ottamisesta vastaavalle henkilöstölle on annettava koulutusta seuraavista aiheista:

- a) näytteenottotekniikat ja -laitteet;
- b) ristikontaminaation riskit;
- c) epästabiilien tai steriilien aineiden osalta toteutettavat varotoimet;
- d) tarve kirjata kaikki odottamattomat tai epätavalliset olosuhteet;
- e) muut näytteenottomenettelyjen toteuttamisen kannalta merkitykselliset näkökohdat.

4. Näytteiden pakkauksissa on oltava merkintä, josta käy ilmi sisältö, eränumero, näytteenottopäivä ja pakkaukset, joista näytteet on otettu. Jos pakkaukset ovat liian pieniä, voidaan harkita viivakoodien tai muiden sellaisten keinojen käyttöä, joiden avulla nämä tiedot ovat saatavilla.

Näytteiden pakkauksia on käsiteltävä ja niitä on säilytettävä siten, että sekoittumisriski tai niiden sisällön pilaantumisen riski on mahdollisimman pieni. On noudatettava myyntiluvassa vahvistettuja varastointiolosuhteita.

5. Näytteet on pidettävä toimivaltaisten viranomaisten saatavilla seuraavien ajanjaksojen ajan:

a) Vastanäytteet ja/tai vertailunäytteet jokaisesta lopputuote-erästä on säilytettävä vähintään vuoden ajan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Vastanäytteen on oltava valmiissa sisäpakkauksessaan.

Suuritulavuuksisten myyntipakkausten tapauksessa, jos näytettä ei ole mahdollista säilyttää kustakin erästä sen lopullisessa pakkauksessa, valmistajan on varmistettava, että kustakin erästä säilytetään riittävästi edustavia näytteitä ja että varastointiin käytettävä pakkaus koostuu samasta materiaalista kuin valmistetta lähinnä oleva myyntipakkaus;

b) Vastanäytteet eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetyistä materiaaleista, liuottimia, kaasuja tai vettä lukuun ottamatta, on säilytettävä vähintään kaksi vuotta sen jälkeen, kun valmiste on vapautettu. Määräaikaa voidaan lyhentää, jos asiaankuuluvissa laatuvaatimuksissa mainittu materiaalin säilyvyysaika on lyhyempi.

c) Näytteet pakkausmateriaaleista on säilytettävä kyseisen lopputuotteen kestoajan. Tätä varten voidaan hyväksyä myös painetun materiaalin säilyttäminen osana vasta- ja/tai vertailunäytteitä.

Lopputuotteiden osalta vasta- ja vertailunäytteiden voidaan katsoa olevan keskenään vaihdettavissa.

6. Vastanäytteiden on oltava riittävän suuria, jotta erälle voidaan tehdä vähintään kahdesti täydellinen analyttinen tarkastus myyntiluvan mukaisesti.

7. Tapauksissa, joissa myyntiluvan haltija ei ole erän vapauttamisesta vastaava taho tai jos valmistuspaikkoja tai erän vapauttamispaikkoja on useita, vastuu vasta- ja vertailunäytteiden ottamisesta ja säilytyksestä on määriteltävä kirjallisesti.

8. On varmistettava kyky tehdä asianmukaisia testejä eläinlääkkeen koko kestoajan.

35 artikla

Testaus

1. On tehtävä testejä sen varmistamiseksi, että jokainen lopputuotteen erä on asiaa koskevien laatuvaatimusten ja myyntiluvan ehtojen mukainen. Testit on suoritettava asianmukaisissa tuotantovaiheissa valmisteen laadun kannalta tärkeiden olosuhteiden valvomiseksi. Testausmenetelmät on validoitava.

2. Suoritetuista testeistä on säilytettävä seuraavat tiedot:

a) materiaalin tai valmisteen nimi ja tarvittaessa lääkemuoto;

b) eränumero ja tarvittaessa valmistaja tai toimittaja;

c) viittaukset asiaa koskeviin laatuvaatimuksiin ja testausmenettelyihin;

d) testitulokset, mukaan lukien havainnot ja laskelmat, sekä viittaus mahdollisiin analyysitodistuksiin;

e) testauspäivät;

f) testauksen suorittaneiden henkilöiden tunnistetiedot;

g) tarvittaessa testauksen ja laskelmat tarkistaneiden henkilöiden tunnistetiedot;

- h) selkeä ilmoitus hyväksynnästä tai hylkäämisestä (tai muu erän tilaa koskeva päätös) ja vastuuhenkilön päivätty allekirjoitus;
- i) viittaus käytettyihin laitteisiin.

3. Vertailustandardien on sovelluttava aiottuun käyttötarkoitukseen. Niiden kvalifioinnin tai sertifiointin tila on dokumentoitava. Jos on olemassa virallisesti tunnustetusta lähteestä peräisin olevia farmakopean vertailustandardeja, ensisijaisina vertailustandardeina on mieluiten käytettävä niitä, ellei asianmukaisesti toisin perustella. Toissijaisten standardien käyttö on dokumentoitava ja niiden jäljitettävyyden ensisijaisiin standardeihin on osoitettava. Farmakopeaan kuuluvia materiaaleja on käytettävä asianmukaisessa monografiassa kuvattuun tarkoitukseen, ellei asianomainen toimivaltainen viranomainen toisin salli.

4. Laadunvalvontatesteissä käytettävien materiaalien, kuten reagenssien, elatusaineiden, lasiesineiden ja vertailustandardien, on oltava laadultaan asianmukaisia, ja niitä on käytettävä valmistajan ohjeiden mukaisesti paitsi, jos muu on tieteellisesti perusteltua. Etiketissä on ilmoitettava reagenssien ja elatusaineiden viimeinen käyttöpäivämäärä sekä erityiset varastointiolosuhteet. Tarvittaessa on harkittava tunnistamista tai testausta vastaanottohetkellä tai ennen käyttöä.

5. Ainesosien, materiaalien tai valmisteiden testaukseen käytettävät eläimet on tarvittaessa asetettava karanteeniin ennen niiden käyttöä testaukseen. Niitä on pidettävä ja valvottava siten, että varmistetaan niiden soveltuvuus aiottuun tarkoitukseen. Lisäksi ne on yksilöitävä ja niistä on pidettävä asianmukaisesti kirjaa siten, että niiden käyttöhistoria käy ilmi.

6. Käytetyt mikrobiologiset elatusaineet ja kannat on puhdistettava vakiomenettelyn mukaisesti ja hävitettävä ristikontaminaation estämiseksi.

36 artikla

Jatkuva säilyvyysseuranta

1. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on toteutettava ohjelma, jolla varmistetaan, että eläinlääke pysyy myyntiluvassa ja myyntipakkauksessa määritellyissä varastointiolosuhteissa kestoajanaan laatuvaatimusten mukaisena, jäljempänä 'jatkuva säilyvyysseuranta'.

2. Jatkuva säilyvyysseuranta on kuvattava kirjallisessa tutkimussuunnitelmassa, jossa on esitettävä yksityiskohtaisesti muun muassa erien lukumäärä, käytettävät testausmenetelmät, hyväksymiskriteerit ja testausvälit. Jatkuvaan säilyvyysseurantaan kuuluva menetelmä voi poiketa lähestymistavasta, jota noudatetaan myyntilupahakemuksessa toimitettujen säilyvyystietojen saamiseksi (esimerkiksi eri testaustiheys), jos se on perusteltua.

3. Jatkuvat säilyvyystutkimukset on yleensä tehtävä lopputuotteelle sellaisena kuin valmistaja on sen vapauttanut, ellei muuta lähestymistapaa voida asianmukaisesti perustella. Jos välituotteita tai pakkaamattomia tuotteita varastoidaan pidempään, on harkittava, että jatkuvaan säilyvyysseurantaan sisällytetään ne erät, jotka on valmistettu pidemmän aikaa varastoiduista materiaaleista. Käyttökuntoon saatettua valmistetta koskevia säilyvyystutkimuksia ei tarvitse tehdä osana jatkuvaa säilyvyysseurantaa.

4. Erien lukumäärän ja testaustiheyden on oltava riittävät kehityssuuntausten analysointia varten, ja niissä on otettava huomioon riskit, kuten merkittävät tuotannon muutokset, merkittävät poikkeamat, uudelleentyöstämis- tai uudelleenprosessointitoimet. Jatkuvaan säilyvyysseurantaan on sisällytettävä vuosittain vähintään yksi valmiste-erä vahvuutta ja pakkaustyyppiä kohti, paitsi jos tietynä vuonna ei ole tuotettu yhtään tällaista erää tai jos eri tiheys on muutoin perusteltu. Testaustiheyttä voidaan mukauttaa erityisesti silloin, kun jatkuva säilyvyysseuranta edellyttää eläinkokeita eikä soveltuvia vaihtoehtoisia tekniikoita ole käytettävissä. Ääripäiden testaamiseen ja matriisiin perustuvia lähestymistapoja voidaan soveltaa, jos se on tieteellisesti perusteltu tutkimussuunnitelmassa.

5. Jatkuvien säilyvyystutkimusten tuloksia on tarkasteltava säännöllisesti uudelleen, ja ne on asetettava avainhenkilöstön ja erityisesti kelpoisuusehdot täyttävän henkilön saataville. Kaikista tuotetuista tiedoista on säilytettävä yhteenveto.

37 artikla

Testausmenetelmien tekninen siirtäminen

1. Siirtävän toimipaikan on ennen testimenetelmän siirtämistä tarkistettava, että testimenetelmä on myyntiluvan ehtojen ja asiaa koskevien sääntelyvaatimusten mukainen.
2. Testausmenetelmien siirtäminen yhdestä laboratoriosta (siirtävästä laboratoriosta) toiseen laboratorioon (vastaanottavaan laboratorioon) on kuvattava yksityiskohtaisessa tutkimussuunnitelmassa.
3. Tutkimussuunnitelmassa on oltava muun muassa seuraavat tiedot:
 - a) suoritettavan testauksen ja siirron kohteena olevan testimenetelmän yksilöinti;
 - b) mahdollisten erityisten koulutusvaatimusten yksilöinti;
 - c) standardien ja testattavien näytteiden yksilöinti;
 - d) testauskohteiden mahdollisten erityisten kuljetus- ja varastointiolosuhteiden yksilöinti;
 - e) hyväksymiskriteerit.
4. Poikkeamat tutkimussuunnitelmasta on tutkittava ennen teknisen siirtoprosessin saamista päätökseen. Teknistä siirtämistä koskevassa raportissa on dokumentoitava vertailevat tulokset prosessista ja yksilöitävä alat, joilla testausmenetelmän uudelleenvalidointi on mahdollisesti tarpeen.

VIII LUKU

SERTIFIOINTI JA ERÄN VAPAUTTAMINEN

38 artikla

Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö

1. Jokaisessa eläinlääkkeiden valmistuspaikassa unionissa on oltava vähintään yksi kelpoisuusehdot täyttävä henkilö.
2. Asetuksen (EU) 2019/6 97 artiklan 6 kohdassa säädetyn velvoitteen täyttämiseksi kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on tarkistettava vähintään seuraavat seikat:
 - a) eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien materiaalien ja pakkausmateriaalien lähde ja laatuvaatimukset ovat myyntiluvan ehtojen mukaisia;
 - b) vaikuttavat aineet on valmistettu hyvän tuotantotavan mukaisesti ja jaellaan hyvän jakelutavan mukaisesti;
 - c) tapauksen mukaan kaikkien valmistuksessa käytettyjen materiaalien virus- ja mikrobiturvallisuus ja niiden asema TSE:iden (tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden) osalta ovat myyntiluvan ehtojen mukaisia;
 - d) kaikki valmistusvaiheet, mukaan lukien valvonta ja testaus, on suoritettu myyntiluvan mukaisesti ja siinä hyväksytyssä valmistuspaikassa ja hyvää tuotantotapaa noudattaen;
 - e) kaikki vaadittavat valmistuksen aikaiset tarkastukset, mukaan lukien olosuhdeseuranta, on tehty, ja niistä on olemassa asianmukainen kirjanpito;
 - f) lopputuotteiden laadunvalvontatestien tulokset osoittavat, että ne ovat asiaankuuluvien laatuvaatimusten tai tapauksen mukaan reaaliaikaisen myyntiinvapauttamistestausta koskevan ohjelman mukaisia;
 - g) jatkuvat säilyvyystiedot tukevat edelleen sertifiointia;
 - h) valmistusprosessiin tai testaukseen liittyvien mahdollisten poikkeamien vaikutus on arvioitu ja mahdolliset lisätarkastukset ja -testit on saatettu päätökseen;
 - i) valmistusprosessiin tai testaukseen kohdistuvien mahdollisten muutosten vaikutus on arvioitu ja mahdolliset lisätarkastukset ja -testit on saatettu päätökseen;

- j) valmistuspaikkojen ja vaikuttavien aineiden valmistukseen tai testaukseen osallistuvien toimipaikkojen auditoinnit tukevat erän sertifiointia;
- k) käytössä on alihankintajärjestelyjen mukaiset ulkoistetun valmistuksen tai testauksen toteuttamiseen liittyvät toimenpiteet;
- l) kaikki tutkimukset seikoista, jotka voivat vaikuttaa sertifioitavan erän laatuun, on saatettu riittävässä määrin päätökseen, ja ne tukevat erän sertifiointia;
- m) toiminnassa on sisäisen tarkastuksen ohjelma.

Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, joka on vastuussa sen varmistamisesta, että ensimmäisessä alakohdassa säädetyt tarkistukset tehdään, voi siirtää nämä tehtävät asianmukaisesti koulutetulle henkilöstölle tai kolmansille osapuolille.

3. Kelpoisuusehdot täyttävällä henkilöllä on oltava pääsy kaikkiin asiakirjoihin, jotka liittyvät hänen vastuullaan oleviin vaiheisiin, mukaan lukien myyntilupaa koskevat yksityiskohtaiset tiedot, jotka ovat tarpeen sen arvioimiseksi, onko asiaankuuluvia vaatimuksia noudatettu, ja asiaankuuluvat tiedot eläinlääkkeen koko valmistusprosessista, mahdollinen tuontitoiminta mukaan lukien.

4. Jos jonkin eläinlääke-erän arviointiin osallistuu useampi kuin yksi kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, näiden välinen vastuunjako, mukaan lukien tiedot mahdollisten poikkeamien arviointia koskevasta vastuusta, on määriteltävä selkeästi kirjallisesti.

5. Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö voi luottaa kolmansien osapuolten tekemiin auditointeihin, joilla todistetaan hyvän tuotantotavan noudattaminen tietyissä valmistuspaikoissa. Tällaisessa tapauksessa sovelletaan 43 artiklassa vahvistettuja vaatimuksia. Kelpoisuusehdot täyttävällä henkilöllä on oltava pääsy kaikkiin asiakirjoihin, jotka ovat merkityksellisiä auditoinnin tuloksen tarkastelun kannalta.

Auditointiraportin hyväksymistä varten kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on otettava huomioon seuraavat seikat:

- a) käsitelläänkö auditointiraportissa hyvän tuotantotavan yleisiä vaatimuksia, kuten laadunhallintajärjestelmää sekä toimitettuun valmisteeseen liittyviä tuotannon ja laadun valvontamenettelyjä, riittävän yksityiskohtaisesti, jotta voidaan todeta auditoinnin kattamien toimintojen olevan myyntiluvan ja hyvän tuotantotavan mukaisia;
- b) ulkoistettujen toimintojen osalta se, onko myyntiluvan ja hyvän tuotantotavan noudattaminen tarkistettu.

39 artikla

Sertifiointi ja erän vapauttaminen

1. Eläinlääke-eriä voidaan vapauttaa myyntiin tai toimittaa markkinoille vasta sen jälkeen, kun kelpoisuusehdot täyttävä henkilö on todistanut – valvontaraportilla – että jokainen eläinlääke-erä on valmistettu ja testattu myyntiluvan ja hyvän tuotantotavan vaatimusten mukaisesti. Sertifiointin voi suorittaa ainoastaan myyntiluvassa kuvatun valmistajan kelpoisuusehdot täyttävä henkilö. Erän vapauttamista koskevan todistuksen malli esitetään liitteessä VIII.

2. Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö voi tukeutua reaaliaikaiseen myyntiinvapauttamistestaukseen tai parametrisen myyntiinvapauttamiseen vain, jos liitteessä IX vahvistetut edellytykset ja vaatimukset täyttyvät.

3. Kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on kirjattava 1 kohdassa tarkoitettu sertifiointia koskeva näyttö tähän tarkoitukseen tarkoitettuun rekisteriin tai vastaavaan asiakirjaan. Kyseinen rekisteri tai vastaava asiakirja on pidettävä ajan tasalla ja säilytettävä toimivaltaisen viranomaisen käytettävissä yhden vuoden ajan sen erän viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, johon se liittyy, tai vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun kelpoisuusehdot täyttävä henkilö on sertifioinut erän, sen mukaan, kumpi näistä on pidempi.

4. Kelpoisuusehdot täyttävä henkilö, joka suorittaa eläinlääke-erän sertifiointin, voi ottaa täyden vastuun erän kaikista valmistusvaiheista tai jakaa tämän vastuun muiden kelpoisuusehdot täyttävien henkilöiden kanssa, jotka ovat vahvistaneet, että erän valmistus- ja valvontavaiheita on noudatettu.

Jos valmistuspaikka vastaa valmistuksesta vain osittain, kyseisen valmistuspaikan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on vähintään vahvistettava, että kyseisessä valmistuspaikassa toteutetut toimet on suoritettu hyvän tuotantotavan ja valmistuspaikan vastuulla olevia toimia koskevan kirjallisen sopimuksen ehtojen mukaisesti. Osittainen valmistus saa tapahtua ainoastaan myyntiluvan ehtojen mukaisesti hyväksytyssä valmistuspaikassa. Osittaisen valmistuksen vahvistamista koskevan todistuksen malli esitetään liitteessä VIII.

5. Jos eri lopputuote-erät ovat peräisin samasta pakkaamattoman tuotteen erästä, eri lopputuote-erien sertifiointi voi perustua aiemmin sertifioitujen erän laadunvalvontatestaukseen edellyttäen, että tämä on perusteltua laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti. Kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on tarkistettava ainakin seuraavat seikat:

- a) pakkaamattoman tuotteen varastointia ennen pakkaamista koskevia asiaankuuluvia vaatimuksia on noudatettu;
- b) lopputuote-erä on varastoitu ja tarvittaessa kuljetettu vaadituissa olosuhteissa;
- c) lähetys on ollut koko ajan turvassa, eikä varastoinnin tai kuljetuksen aikana ole näyttöä peukaloinnista;
- d) valmiste on tunnistettu;
- e) testatut näytteet edustavat kaikkia pakkaamattoman tuotteen erästä saatuja lopputuote-eriä.

6. Jos kelpoisuusehdot täyttävä henkilö sertifioi eläinlääke-erän 1 kohdan mukaisesti, hän vapauttaa kyseisen erän antamalla virallisen ja yksiselitteisen ilmoituksen valmisteen vapauttavalle valmistuspaikalle.

7. Ennen kuin 6 kohdassa tarkoitettu vapauttamista koskeva ilmoitus on annettu, erä on pidettävä valmistuspaikassa tai kuljetettava karanteenissa toiseen valmistuspaikkaan, joka on hyväksytty tähän tarkoitukseen. On otettava käyttöön suojatoimia, joilla varmistetaan, että sertifioimattomia eriä ei vapauteta. Nämä suojatoimet voivat olla fyysisiä (käyttämällä erottelua ja merkintöjä) tai sähköisiä (käyttämällä validoituja tietokonepohjaisia järjestelmiä). Kun sertifioimattomia eriä siirretään hyväksytystä valmistuspaikasta toiseen, on pidettävä voimassa suojatoimet ennenaikaisen vapauttamisen estämiseksi.

40 artikla

Eläinlääkkeiden tuontia koskevat lisänäkökohdat

1. Asetuksen (EU) 2019/6 97 artiklan 7 kohdassa säädetyn velvoitteen täyttämiseksi kelpoisuusehdot täyttävän henkilön suorittama sertifiointi voi tapahtua vasta sen jälkeen, kun fyysinen tuonti on toteutunut. Fyysisestä tuonnista vastaavalla toimipaikalla ja sertifiointista/vahvistamisesta vastaavan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön toimipaikalla on oltava lupa asetuksen (EU) 2019/6 88 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

2. Tuodun valmisteen näytteenoton on oltava erän osalta täysin edustavaa. Tuodun erän testaamiseksi tarvittavat näytteet sekä vasta- ja/tai vertailunäytteet voidaan dokumentoidun menettelyn mukaisesti ottaa joko unioniin saapumisen jälkeen tai kolmannessa maassa sijaitsevassa valmistuspaikassa. Näytteenottoon liittyvät velvollisuudet on määriteltävä valmistuspaikkojen välisessä kirjallisessa sopimuksessa. Kaikki unionin ulkopuolella otetut näytteet on kuljetettava niiden edustamaa erää vastaavissa kuljetusolosuhteissa.

3. Jos näytteenotto suoritetaan kolmannessa maassa sijaitsevassa valmistuspaikassa, 2 kohdassa tarkoitettu dokumentoitu menettely on perusteltava laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti, ja sen on sisällettävä vähintään seuraavat osatekijät:

- a) valmistustoiminnot, mukaan lukien näytteenotto, on auditoitava kolmannessa maassa sijaitsevassa valmistuspaikassa ja sekä erän että näytteiden myöhemmät kuljetusvaiheet on arvioitava sen varmistamiseksi, että näytteet ovat tuodun erän kannalta edustavia.

- b) jotta voidaan todeta, että kolmannessa maassa otetut näytteet ovat erän kannalta edustavia tuonnin jälkeen, on tehtävä kattava analyysi, joka sisältää vähintään seuraavat:
- kuvaus näytteenottoprosessista;
 - kuvaus näytteen ja tuodun erän kuljetusolosuhteista; mahdollisten erojen perustelut;
 - kolmannessa maassa otettujen näytteiden ja tuonnin jälkeen otettujen näytteiden vertaileva analyysi. Jos ilmenee poikkeamia tai poikkeavia kehityssuuntia, ne on dokumentoitava ja tutkittava;
 - näytteenoton ja erän tuonnin välillä kulunut aika ja tiedot asianmukaisten määritelyjen raja-arvojen tueksi.
- c) tuonnin jälkeen otetut näytteet on analysoitava satunnaisesti määrääjain, jotta voidaan perustella jatkuva tukeutuminen kolmannessa maassa otettuihin näytteisiin.
- d) lopputuotteen ja näytteiden varastointi- ja kuljetusolosuhteet on tarkastettava ennen kunkin erän sertifiointia.
- e) kolmannessa maassa sijaitsevan valmistuspaikan toimittamien erää koskevien asiakirjojen on oltava muodossa ja kielellä, joita maahantuoja ymmärtää.
- f) asiaankuuluvien tilaus- ja toimitusasiakirjojen on oltava tarkastusta varten saatavilla sertifiointista vastaavassa valmistuspaikassa;
- g) jos erät jaetaan osiin ja osa määrästä tuodaan erikseen, määrien saantolaskelma on tarkistettava ja dokumentoitava. Mahdolliset poikkeamat on tutkittava erän sertifiointista vastaavan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön vastuulla.
- h) sertifiointista vastaavan valmistuspaikan on varmistettava, että käytössä on jatkuva säilyvyysseuranta ja että vasta- ja vertailunäytteet on otettu. Jatkuva säilyvyysseuranta voidaan toteuttaa kolmannessa maassa sijaitsevassa valmistuspaikassa.
4. Sertifiointista vastaavan valmistuspaikan on kvalifioitava kolmannessa maassa toimiva valmistaja ja suoritettava säännöllistä seuranta, myös paikalla tehtävillä auditoinneilla, hyvän tuotantotavan ja myyntiluvan ehtojen noudattamisen varmistamiseksi.

41 artikla

Uudelleenpakkaustoimet

Ainoastaan uudelleenpakkaamiseen osallistuvan valmistuspaikan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön on todistettava, että uudelleenpakkaamisessa on noudatettu asiaankuuluvia hyvää tuotantotapaa koskevia vaatimuksia.

42 artikla

Suunnittelemattomien poikkeamien käsittely

Jos valmistusprosessissa tai analyttisissä valvontamenetelmissä on esiintynyt suunnittelematon poikkeama, kelpoisuusehdot täyttävä henkilö voi vahvistaa vaatimustenmukaisuuden tai sertifioida erän vain, jos seuraavat edellytykset täyttyvät:

- a) vaikuttavien aineiden, apuaineiden, pakkausmateriaalien ja lopputuotteen laatuvaatimuksia on noudatettu;
- b) poikkeaman vaikutuksista tehdään perusteellinen arviointi, jonka perusteella voidaan päätellä, että poikkeamalla ei ole kielteistä vaikutusta valmisteen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon;
- c) tarvittaessa on arvioitu, olisiko asianomainen erä / asianomaiset erät tarpeen sisällyttää jatkuvaan säilyvyysseurantaan.

IX LUKU

ULKOISTETUT TOIMINNOT

43 artikla

Ulkoistettuja toimintoja koskevat vaatimukset

1. Eläinlääkkeiden valmistukseen tai valvontaan liittyvien toimien ulkoistaminen on tehtävä kirjallisella sopimuksella, jossa määritellään selkeästi kunkin osapuolen velvollisuudet.
2. Valmistajan, jäljempänä 'toimeksiantaja', on arvioitava sopimuskumppanin, jäljempänä 'toimeksisaaja', soveltuvuus ulkoistettujen toimintojen suorittamiseen.
3. Toimeksiantajan on varmistettava, että toimeksisaajalle toimitetaan riittävät tiedot ulkoistettujen toimintojen suorittamisesta ja että toimeksisaaja on tietoinen valmisteeseen tai työhön liittyvistä ongelmista, jotka voivat aiheuttaa vaaraa tiloille, laitteille, henkilöstölle, muille materiaaleille tai muille valmisteille.
4. Sopimuksessa on lisäksi otettava huomioon seuraavat näkökohdat:
 - a) toimeksisaajan on noudatettava hyvää tuotantotapaa;
 - b) toimeksisaajan on sallittava toimeksiantajan ja toimivaltaisten viranomaisten ulkoistettujen toimintojen osalta suorittamat auditoinnit tai tarkastukset;
 - c) kaikki ulkoistettuihin toimintoihin liittyvät tiedot sekä vastanäytteet on joko siirrettävä toimeksiantajalle tai vaihtoehtoisesti toimeksiantajalle on annettava pääsy niihin;
 - d) toimeksisaaja ei saa teettää sille annettua sopimukseen perustuvaa tehtävää alihankintana ilman toimeksiantajan kirjallista lupaa.
5. Toimeksiantajan on tarkistettava ja arvioitava ulkoistettuihin toimintoihin liittyvät asiakirjat ja tulokset ja toteutettava tarvittaessa asianmukaisia toimenpiteitä.

X LUKU

VALMISTEIDEN LAATUVIRHEET JA TAKAISINVETO

44 artikla

Laatuvirheet

1. On otettava käyttöön järjestelmä, jolla varmistetaan, että kaikki laatuun liittyvät valitukset, riippumatta siitä, onko ne vastaanotettu suullisesti tai kirjallisesti, kirjataan ja tutkitaan perusteellisesti ja että toteutetaan asianmukaisia toimia, mukaan lukien tarvittaessa eläinlääkkeiden takaisinveto.
2. Laatuun liittyvien valitusten ja laatuvirheiden tutkinnasta vastaavan henkilöstön on oltava riippumaton markkinointi- ja myyntiosastoista, jollei muu ole perusteltua. Jos asianomaisten erien sertifiointiin osallistuva kelpoisuusehdot täyttävä henkilö ei osallistu tutkimukseen, hänelle on ilmoitettava asiasta kohtuullisessa ajassa.
3. On laadittava toimintamenettelyt, joissa kuvataan toimet, jotka on toteutettava laatuun liittyvän valituksen vastaanottamisen jälkeen. Toimintamenettelyissä on käsiteltävä ainakin seuraavia seikkoja:
 - a) laatuvirheen laajuuden määrittäminen;
 - b) laatuvirheen aiheuttamien riskien arviointi;
 - c) laatuvirheen mahdollisten perimmäisten syiden tunnistaminen tai, jos tällaista syytä ei voida todeta, todennäköisin syy;
 - d) asianmukaisten riskinminimointitoimenpiteiden tarve;

- e) korjaavien tai ennaltaehkäisevien toimenpiteiden tarve;
 - f) arvio siitä, millainen vaikutus takaisinvedolla voi olla eläinlääkkeen saatavuuteen;
 - g) sisäinen ja ulkoinen viestintä.
4. Jos laatuun liittyvien valitusten ja epäilyjen laatuvirheiden käsittely tapahtuu keskitetysti organisaation sisällä, asianomaisten osapuolten tehtävät ja velvollisuudet on dokumentoitava.
5. Jos eläinlääkkeen valmistaa taho, joka ei ole myyntiluvan haltija, valmistajan, myyntiluvan haltijan ja muun asiaankuuluvan kolmannen osapuolen tehtävät ja velvollisuudet on vahvistettava kirjallisesti.
6. Jos erässä havaitaan laatuvirhe tai epäillään sellaista, on harkittava, onko tarpeen tarkastaa muut erät tai tapauksen mukaan muut valmisteet sen määrittämiseksi, onko virheellä vaikutusta myös niihin. Erät, jotka saattavat sisältää osin virheellistä erää tai virheellisiä ainesosia, on tutkittava.
7. Laatuvirheitä koskeviin tutkimuksiin on sisällyttävä aiempien laatuvirheitä koskevien raporttien tai muiden sellaisten merkityksellisten tietojen tarkastelu, jotka viittaavat erityisiin tai toistuviin ongelmiin.
8. Tutkimuksen aikana on ensisijaisesti varmistettava, että toteutetaan asianmukaiset riskinminimointitoimenpiteet. Kaikissa päätöksissä ja toimenpiteissä on otettava huomioon riskitaso, ja ne on dokumentoitava. Toteutettujen korjaavien ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden tehokkuutta on seurattava.
9. Laatuvirheistä on ilmoitettava myyntiluvan haltijalle hyvissä ajoin. Toimivaltaisille viranomaisille on ilmoitettava myös vahvistetusta laatuvirheestä, joka voi johtaa valmisteen takaisinvetoon tai epätavallisiin toimitusrajoituksiin. Edellä 42 artiklassa kuvatuista suunnittelemattomista poikkeamista ei tarvitse ilmoittaa.
10. Laatuvirheisiin puuttumiseksi toteutettavien toimenpiteiden on oltava oikeassa suhteessa riskeihin, ja etusijalle on asetettava hoidettavien eläinten suojelu ja käyttäjien turvallisuus. Toteutettavista toimista on mahdollisuuksien mukaan keskusteltava etukäteen asianomaisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

45 artikla

Valmisteiden takaisinvedot

1. On vahvistettava valmisteiden takaisinvetoa koskevat menettelyt, joihin on sisällyttävä se, miten takaisinvelto käynnistetään, kenelle takaisinvedosta on ilmoitettava (asianomaiset viranomaiset mukaan luettuina) ja miten takaisinvedetty materiaalia on käsiteltävä. Valmistajan ja myyntiluvan haltijan rooli ja tehtävät takaisinvedon käynnistämisessä ja järjestämisessä on määriteltävä selkeästi.
2. On varmistettava, että takaisinvedot voidaan käynnistää nopeasti ja milloin tahansa. Tietyissä tapauksissa ja kuluttajien tai eläinten terveyden suojelemiseksi voi olla tarpeen vetää valmisteet takaisin ennen laatuvirheen perimmäisen syyn tai täydellisen laajuuden määrittämistä.
3. On arvioitava säännöllisesti, ovatko takaisinvetomenettelyt tehokkaita niin virka-aikana kuin virka-ajan ulkopuolella. On harkittava mahdollisuutta toteuttaa harjoitusluonteisia takaisinvetoja, joiden tulokset on dokumentoitava.
4. Takaisinvedetyt valmisteet on yksilöitävä ja varastoitava muista erillään turvallisiin tiloihin odotettaessa päätöstä niiden kohtalosta. Takaisinvetomenettelyn edistyminen on kirjattava, kunnes takaisinvetomenettely on saatu päätökseen ja loppuraportti on annettu, mukaan lukien kyseisten valmisteiden tai erien toimitettujen ja talteen otettujen määrien saantolaskelma.
5. Kaikille asianomaisille toimivaltaisille viranomaisille on ilmoitettava ennen takaisinvedon käynnistämistä, paitsi jos tarvitaan kiireellisiä toimia kuluttajien tai eläinten terveyden suojelemiseksi. Toimivaltaisille viranomaisille on ilmoitettava myös tilanteista, joissa virheellisen erän osalta ei ehdoteta takaisinvetoa, koska erä on vanhentunut.
6. Takaisinvetojen lisäksi on olemassa myös muita riskinvähentämistoimia, joiden avulla voidaan hallita laatuvirheisiin liittyviä riskejä, kuten asianmukaisten tietojen toimittaminen terveydenhuollon ammattilaisille. Tällaisesta toimintatavasta on keskusteltava, ja siitä on sovittava toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

XI LUKU

LOPPUSÄÄNNÖKSET

46 artikla

Voimaantulo ja soveltaminen

Tämä asetusta tulee voimaan kahdentenäkymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 16 päivästä heinäkuuta 2026.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 17 päivänä lokakuuta 2025.

Komission puolesta
Puheenjohtaja
Ursula VON DER LEYEN

LIITE I

STERIILIT VALMISTEET JA ASEPTINEN VALMISTUS

I JAKSO

SOVELTAMISALA

Tässä liitteessä vahvistettuja lisävaatimuksia sovelletaan steriilien valmisteiden ja aseptista valmistusta edellyttävien valmisteiden valmistukseen.

II JAKSO

YLEISET PERIAATTEET

- II.1 Steriilien valmisteiden valmistukseen sovelletaan erityisvaatimuksia mikrobi-, hiukkas-, endotoksiini- ja pyrogeenikontaminaation riskin minimoimiseksi. Erityisesti on otettava huomioon seuraavat seikat:
- (a) tilat, laitteet ja prosessit on suunniteltava, kvalifioitava ja/tai validoitava ja tarvittaessa varmistettava säännöllisesti. Asianmukaisten teknologioiden (esim. RABS (restricted access barriers systems), isolaattorit, robottijärjestelmät, nopeat/vaihtoehtoiset menetelmät ja jatkuvan seurannan järjestelmät) käytön katsotaan lisäävän valmisteen suojaa mahdollisilta ulkopuolisilta endotoksiini-, pyrogeeni-, hiukkas- ja mikrobikontaminaation lähteiltä ja edistävän mahdollisten epäpuhtauksien nopeaa havaitsemista ympäristössä ja valmisteessa;
 - (b) henkilöstöllä on oltava riittävä pätevyys, kokemus ja koulutus, joka liittyy erityisesti steriilien valmisteiden suojaamisen periaatteisiin;
 - (c) steriilien valmisteiden valmistukseen tarkoitettujen prosessien ja seurantajärjestelmien suunnittelusta, käyttöönotosta, kvalifioinnista, seurannasta ja säännöllisestä uudelleentarkastelusta vastaavalla henkilöstöllä on oltava riittävä asiantuntemus (mukaan lukien prosessiin liittyvät näkökohdat ja asiaankuuluva tekninen ja mikrobiologinen osaaminen);
 - (d) raaka-aineita ja pakkausmateriaaleja on valvottava ja testattava asianmukaisesti sen varmistamiseksi, että alkukontaminaation ja endotoksiinin ja pyrogeenin tasot ovat käytön kannalta hyväksyttävät;
 - (e) steriilien valmisteiden viimeistelyyn ja varastointiin liittyvät prosessit eivät saa vaarantaa valmisteen steriiliyttä. Tältä osin huomioon otettavia seikkoja ovat muun muassa pakkauksen eheys ja tarkoituksenmukaisten varastointiolosuhteiden ylläpito;
 - (f) kaikki poikkeamat vaatimuksista, kuten steriiliydestin epäonnistuminen, olosuhdeseurannassa havaitut poikkeamat tai poikkeamat toimintaohjeista, on tutkittava asianmukaisesti ennen erän sertifiointia/vapauttamista. Tutkimuksessa on määriteltävä mahdollinen vaikutus prosessiin ja valmisteen laatuun sekä mahdollinen vaikutus muihin prosesseihin tai eriin. Syy valmisteen tai erän sisällyttämiseksi tutkimukseen tai sen jättämiselle tutkimuksen ulkopuolelle on perusteltava selkeästi ja kirjattava.
- II.2 Prosesseja, laitteita, tiloja ja valmistustoimintoja on hallinnoitava laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti, jotta laatuun mahdollisesti kohdistuvat riskit voidaan tunnistaa ja niitä voidaan arvioida ja hallita ennakoivasti. Seurantaa tai testausta ei pidetä yksinään riittävänä steriiliyden varmistamiseksi.
- II.3 Valmistajan on laadittava kontaminaation kontrollistrategia, ja se on pantava täytäntöön valmistuspaikassa. Kontaminaation kontrollistrategialla on pyrittävä välttämään kontaminointuminen määrittämällä kaikki kriittiset valvontapisteet ja arvioimalla kaikkien riskien hallitsemiseksi toteutettujen valvontatoimien (suunnittelu-, menettelylliset, tekniset ja organisatoriset toimenpiteet) ja seurantatoimenpiteiden tehokkuus. Kontaminaation kontrollistrategian tehokkuutta on tarkasteltava määräajoin, ja tarvittaessa sitä on päivitettävä. Sillä on myös pyrittävä jatkuvasti parantamaan valmistus- ja valvontamenetelmiä.

- II.4 Vaikka kontaminaation kontrollistrategia sisältää joukon toisiinsa liittyviä toimenpiteitä, joita yleensä arvioidaan, valvotaan ja seurataan yksittäin, toteutettujen toimenpiteiden tehokkuutta on arvioitava kokonaisuutena.
- II.5 Kontaminaation kontrollistrategian laatiminen edellyttää yksityiskohtaista teknistä ja prosessituntemusta. Mahdollisia kontaminaation lähteitä ovat mikrobi- ja solujäte (esim. pyrogeeni ja endotoksiini) sekä hiukkaset (esim. lasi ja muut näkyvät hiukkaset sekä paljaalle silmälle näkymättömät hiukkaset). Kontaminaation kontrollistrategiassa huomioon otettavia tekijöitä ovat muun muassa seuraavat:
- laitosten ja prosessien suunnittelu, mukaan lukien niihin liittyvä dokumentaatio;
 - tilat ja laitteet;
 - henkilöstö;
 - hyödykkeet;
 - raaka-aineiden valvonta, mukaan lukien valmistuksen aikaiset tarkastukset;
 - valmisteiden pakkaukset ja sulkimet;
 - keskeisten komponenttien toimittajien ja kriittisten palveluntarjoajien hyväksyminen;
 - ulkoistettujen toimintojen hallinnointi ja kriittisten tietojen saatavuus/siirto osapuolten välillä;
 - prosessin validointi, mukaan lukien sterilointiprosessien validointi;
 - ennaltaehkäisevä kunnossapito: kunnossapitolaitteet, -hyödykkeet ja -tilat (suunniteltu ja suunnittelemaan kunnossapito) kontaminaatoriskin minimoimiseksi;
 - puhdistaminen ja desinfiointi;
 - seurantajärjestelmät, mukaan lukien arvio sellaisten tieteellisesti luotettavien vaihtoehtoisten menetelmien käyttöönoton toteutettavuudesta, joilla optimoidaan ympäristön epäpuhtauksien havaitseminen;
 - ennaltaehkäisevät mekanismit: trendianalysointi, yksityiskohtaiset tutkimukset, juurisyyn määrittäminen, korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimet sekä kattavien tutkimusvälineiden tarve;
 - jatkuvat parannukset edellä mainituista seikoista saatujen tietojen perusteella.
- II.6 Käytössä oleviin järjestelmiin tehtävien muutosten vaikutukset kontaminaation kontrollistrategiaan on arvioitava ennen täytäntöönpanoa ja täytäntöönpanon jälkeen.
- II.7 Valmistajan on toteutettava kaikki tarvittavat toimet ja varotoimet sen tiloissa valmistettujen valmisteiden steriiliyden varmistamiseksi. Pelkästään loppuvaiheen prosessissa tai lopputuotteelle tehtävien testien varaan ei saa laskea.

III JAKSO

TILAT

III.1 Yleiset vaatimukset

- III.1.1 Steriilit valmisteet on valmistettava asianmukaisissa puhdastiloissa, joihin pääsee pukuhuoneiden kautta, jotka toimivat henkilö- ja tavarasulkuina.
- III.1.2 Puhdastiloja ja pukuhuoneita on ylläpidettävä asianmukaisen puhtausstandardin mukaisesti, ja niihin tulevan ilman on pitänyt kulkea riittävän tehokkaiden suodattimien läpi. Valvonnan ja seurannan on oltava tieteellisesti perusteltuja, ja niillä on arvioitava tehokkaasti puhdastilojen, sulkujen ja läpiantoluukkujen ympäristöolosuhteita.

- III.1.3 Ainesosien ja valmisteen valmistukseen sekä täyttöön liittyvät eri toimet on suoritettava puhdastilassa tai tuotantotilassa toteuttaen asianmukaisia teknisiä ja operatiivisia erottamistoimia sekoittumisen ja kontaminoitumisen estämiseksi.
- III.1.4 RABS:eilla ⁽¹⁾ tai isolaattoreilla voidaan minimoida mikrobikontaminaatiota, joka liittyy työntekijöiden suoriin toimenpiteisiin kriittisellä alueella ⁽²⁾. Niiden käyttöä on sen vuoksi pidettävä osana kontaminaation kontrolli-strategiaa. Vaihtoehtoisten toimintatapojen käyttö on perusteltava.
- III.1.5 Sovelletaan seuraavia puhdastilan/alueen luokkia:
- (a) Luokka A: korkean riskin toiminnot, kuten aseptiset valmistuslinjat, täyttöalueet, tulppa-astia, avoimet primaaripakkaukset tai aseptiset liitokset ensi-ilman suojaamana ⁽³⁾.
Luokan A olosuhteet varmistetaan yleensä paikallisella ilmavirralla, kuten RABS:n tai isolaattorin sisällä olevilla työasemilla, joissa on yksisuuntainen ilmavirta ⁽⁴⁾. Yksisuuntaisen ilmavirran ylläpito on osoitettava ja kvalifioitava luokan A koko tilassa. Luokan A tilaan kohdistuvat työntekijöiden suorat toimet (esim. ilman suojaesteitä ja hansikaskaappitekniologiaa) on minimoitava.
 - (b) Luokka B: aseptiseen valmistukseen ja täyttöön käytettävän luokan A puhdastilan taustatila (isolaattoreita lukuun ottamatta). Ilmanpaine-eroja on seurattava jatkuvasti. Luokitukseltaan luokkaa B alempien puhdastilojen käyttämistä voidaan harkita, jos käytetään isolaattoritekniologiaa (ks. tämän liitteen III.3.3 jakso).
 - (c) Luokka C ja D: aseptisesti täytettävien steriilien valmisteiden valmistuksen vähemmän kriittiset vaiheet tai isolaattoreiden taustatila. Tiloja voidaan käyttää myös loppusteriloitavien valmisteiden valmistukseen/täyttöön.
- III.1.6 Puhdastiloissa ja kriittisillä alueilla kaikkien avoimien kontaktipintojen on oltava sileitä, läpäisemättömiä ja ehjiä, jotta voidaan minimoida hiukkasten tai mikro-organismien irtoaminen tai kertyminen.
- III.1.7 Pölykertymän vähentämiseksi ja puhdistamisen helpottamiseksi tiloissa ei saa olla syvennyksiä, joita on vaikea puhdistaa tehokkaasti. Sen vuoksi ulkonevia tasoja, hyllyjä, kaappeja ja laitteita on oltava mahdollisimman vähän. Ovet on suunniteltava siten, että vältetään syvennykset, joita ei voida puhdistaa. Tästä syystä ei yleensä suositella liukuovia.
- III.1.8 Puhdastiloissa, sekä tilojen rakentamisessa että tilassa käytettävissä tarvikkeissa, käytettävät materiaalit on valittava siten, että minimoidaan hiukkasten syntyminen ja mahdollistetaan puhdistus- ja desinfiointiaineiden sekä sporisidien (itiöitä tuhoavien) toistuva käyttö.
- III.1.9 Sisäkatot on suunniteltava ja suljettava siten, että estetään kontaminaatio niiden yläpuolella olevasta tilasta.
- III.1.10 Luokan A ja B tiloissa ei saa olla pesualtaita eikä viemäreitä. Muihin luokkiin kuuluvissa tiloissa koneen tai pesualtaan ja viemärin väliin on asennettava ilmakatkot. Alemman luokan puhdastiloissa olevat lattaviemärit on varustettava ritilöillä tai vesilukoilla, jotka on suunniteltu estämään takaisinvirtaus, ja ne on puhdistettava, desinfioitava ja huollettava säännöllisesti.

⁽¹⁾ Tässä liitteessä 'RABS:illa' tarkoitetaan järjestelmää, jolla luodaan suljettu mutta ei täysin tiivis ympäristö, joka täyttää määritellyt ilmanlaatuvaatimukset ja jossa on kiinteitä seinämiä ja integroidut hansikkaat sen sisätilojen erottamiseksi ympäröivästä puhdastilasta. RABS:in sisäpinnat puhdistetaan ja desinfioidaan sporisidilla. Työntekijöiden on käytettävä käsineitä, puolisuojapukuja ja nopeita siirtoportteja sekä muita integroituja siirtojärjestelmiä materiaalien käsittelemiseksi ja siirtämiseksi RABS:in sisäpuolelle. Suunnittelusta riippuen ovet avataan harvoin ja vain tiukasti ennalta määritellyissä olosuhteissa.

⁽²⁾ Tässä liitteessä 'kriittisellä alueella' tarkoitetaan aseptisen käsittelyalueen sisällä olevaa tilaa, jossa valmiste ja kriittiset pinnat altistuvat ympäristölle.

⁽³⁾ Tässä liitteessä 'ensi-ilmalla' tarkoitetaan suodatettua ilmaa, jonka tulo ei ole keskeytynyt ennen kosketusta avoimeen tuotteeseen ja tuotekontaktipintoihin.

⁽⁴⁾ Tässä liitteessä 'yksisuuntaisella ilmavirralla' tarkoitetaan ilmavirtaa, joka kulkee yhteen suuntaan vakaalla ja yhdenmukaisella tavalla ja riittävällä nopeudella, jotta hiukkaset voidaan toistettavasti poistaa kriittiseltä käsittely- tai testausalueelta.

- III.1.11 Puhdastiloihin on johdettava suodatettua ilmaa siten, että tilassa ylläpidetään ylipainetta ja/tai ilmavirtausta suhteessa alempitaseeseen taustaympäristöön kaikissa käyttötilanteissa. Ilmavirran on huuhdeltava tila tehokkaasti. Ilmanpaine-eron eri luokkaan kuuluviin vieressä oleviin tiloihin on oltava vähintään 10 Pascalia (ohjearvo). Kriittisten alueiden suojaamiseen on kiinnitettävä erityistä huomiota.
- III.1.12 Edellä mainittuja ilmansyöttöä ja painetta koskevia vaatimuksia voidaan tarvittaessa muuttaa, jos se on tarpeen tiettyjen materiaalien (esim. patogeeniset, erittäin myrkylliset tai radioaktiiviset tuotteet tai elävät virus- tai bakteerimateriaalit) eristämiseksi. Muuttamiseen voi sisältyä yli- tai alipaineistettuja sulkuja, jotka estävät ympäröivien tilojen kontaminoitumisen vaarallisesta materiaalista. Jos eristämisen vuoksi on tarpeen, että kriittiselle alueelle virtaa ilmaa, ilman on tultava saman tai korkeamman luokan tilasta.
- III.1.13 Tilojen (esim. puhdastilat ja lämmitys-, ilmanvaihto- ja ilmastointijärjestelmät (HVAC)) dekontaminointi ja puhdastilasta lähtevän ilman käsittely voivat riskinarvioinnin perusteella olla tarpeen joissakin toimissa (esimerkiksi valmistuksessa, johon liittyy patogeenisiä, erittäin myrkyllisiä tai radioaktiivisia materiaaleja tai eläviä virus- tai bakteerimateriaaleja, kun on olemassa riski ympäristöön leviämisestä tai kun kontaminoitumista on havaittu).
- III.1.14 Puhdastilojen ja -alueiden sisäisen ilmavirran kulku on havainnollistettava, ja on osoitettava, että ilmaa ei pääse alemman luokan tiloista ylemmän luokan tiloihin ja että ilma ei kulje vähemmän puhtailta alueilta (kuten lattiasta), työntekijästä tai laitteista siten, että kontaminaatio voi siirtyä ylemmän luokan tiloihin. Erityisesti sovelletaan seuraavaa:
- (a) Jos ilmavirran on oltava yksisuuntainen, on tehtävä visualisointitutkimus vaatimusten noudattamisen osoittamiseksi.
 - (b) Jos täytetyt ja suljetut valmisteet siirretään pienen läpiviennin kautta vieressä olevaan alempitaseeseen puhdastilaan, ilmavirran visualisointitutkimuksissa on osoitettava, että ilma ei pääse alempitaseisista puhdastiloista luokan B tiloihin.
 - (c) Jos ilman kulun osoitetaan aiheuttavan kontaminaatoriskin puhdastilalle tai kriittiselle alueelle, on toteutettava korjaavia toimenpiteitä, esimerkiksi parannettava suunnittelua.
 - (d) Ilmavirran kulkua koskevat tutkimukset on tehtävä sekä lepotilassa että toiminnan aikana (esim. simuloimalla työntekijän suorittamia toimenpiteitä). Ilmavirran kulusta tehdyt videotallenteet on säilytettävä. Ilman visualisointitutkimusten tulokset on dokumentoitava, ja ne on otettava asianmukaisesti huomioon laadittaessa laitoksen olosuhdeseurantaohjelmaa.
- III.1.15 Puhdastilojen ja/tai isolaattorien ja niiden taustatilojen välille on asennettava mittarit ilmanpaine-erojen mittaamista varten. Asetusarvot ja ilmanpaine-erojen kriittisyys on otettava huomioon kontaminaation kontrollistrategiassa. Kriittisiksi todettuja ilmanpaine-eroja on seurattava jatkuvasti, ja ne on kirjattava. Käytössä on oltava varoitusjärjestelmä, joka välittömästi ilmoittaa ja varoittaa työntekijöitä kaikista ilmansyöttöön liittyvistä häiriöistä tai ilmanpaine-erojen vähenemisestä (asetusarvon alapuolella olevista arvoista kriittisiksi määriteltyjen arvojen osalta). Varoitussignaalia ei saa ohittaa ilman arviointia, ja käytössä on oltava menettely, jossa esitetään varoitussignaalin yhteydessä toteutettavat toimenpiteet. Mahdollisesti asetettavat hälytysviiveet on arvioitava ja perusteltava. Muita ilmanpaine-eroja on seurattava säännöllisin väliajoin, ja ne on kirjattava.
- III.1.16 Tilat on suunniteltava siten, että ne mahdollistavat valmistustoiminnan tarkkailun luokkien A ja B tilojen ulkopuolelta (esim. ikkunoiden tai etäkameroiden kautta, joilla voidaan tarkkailla ja valvoa koko tilaa ja prosessia tilan ulkopuolelta). Tämä vaatimus on otettava huomioon suunniteltaessa uusia tiloja tai kunnostettaessa olemassa olevia tiloja.

III.2 Laitteiden ja materiaalien siirtäminen ja henkilöstön liikkuminen

- III.2.1 Laitteiden ja materiaalien siirtäminen puhdastiloihin ja kriittisille alueille ja niistä/niiltä pois on yksi suurimmista mahdollisista kontaminaation lähteistä, ja siksi on toteutettava asianmukaisia valvontatoimia. Erityisesti materiaalien, laitteiden ja komponenttien siirtäminen luokan A tai B tiloihin on toteutettava yksisuuntaisella prosessilla. Tavarat on mahdollisuuksien mukaan steriloitava ja siirrettävä tällaisiin tiloihin seinään upotettujen kahteen suuntaan avautuvien sterilointilaitteiden (esim. kaksiovisen autoklaavin tai depyrogenointiuunin/-tunnelin) kautta. Jos sterilointi ei ole mahdollista tavaroiden siirron yhteydessä, on sovellettava validoitua menettelyä, jolla saavutetaan sama tavoite eli kontaminaation estäminen (esim. käyttämällä siirrossa tehokasta desinfiointiprosessia, nopeita siirtojärjestelmiä isolaattoreiden osalta ja bakteereja poistavaa suodatinta kaasumaisten tai nestemäisten materiaalien osalta). Tavarat on poistettava/siirrettävä luokan A ja B tiloista (esim. materiaalit, jätteet, ympäristökontrollinäytteet) erillisellä yksisuuntaisella prosessilla. Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava (sisään tulevan / ulos menevän materiaalin) siirtojen erottamista toisistaan ajallisesti ja toteutettava asianmukaisia valvontatoimia mahdollisen kontaminaation välttämiseksi.
- III.2.2 Ainoastaan sellaiset materiaalit ja laitteet, jotka on sisällytetty hyväksyttyjen materiaalien ja laitteiden luetteloon, joka on laadittu siirtoprosessin validoinnin aikana tehdyn arvioinnin perusteella, voidaan siirtää luokan A tai B tiloihin sulun tai läpiantoluukkujen kautta. Luetteloon kuulumattomat tavarat, jotka on siirrettävä, on hyväksyttävä ennakkoon poikkeuksena.
- III.2.3 Alemman luokan tilasta tai luokittelemattomasta tilasta ylemmän luokan puhdastilaan siirrettävät materiaalit tai laitteet on puhdistettava ja desinfioitava oikeassa suhteessa riskeihin. Laitteet ja materiaalit (jotka on tarkoitettu käytettäväksi luokan A tilassa) on suojattava, kun ne kulkevat luokan B tilan läpi. On toteutettava asianmukaiset riskinarviointi- ja riskinhallintatoimenpiteet, ja ne on kirjattava, mukaan lukien laadunvarmistuksesta vastaavan osaston hyväksymä erityinen desinfiointi- ja seurantaohjelma.
- III.2.4 Sulut on suunniteltava ja niitä on käytettävä siten, että ne mahdollistavat fyysisen erottamisen ja minimoivat eri tilojen mikrobi- ja hiukkaskontaminaation, ja niitä on käytettävä materiaalien siirtämiseen ja henkilöstön liikkumiseen eri tilaluokkaan kuuluvien tilojen välillä. Henkilösulut on mahdollisuuksien mukaan erotettava tavarasuluista. Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava (henkilöstön) liikkumisten ja (materiaalin) siirtojen erottamista toisistaan ajallisesti. Sulut on huuhteltava tehokkaasti suodatetulla ilmalla sen varmistamiseksi, että puhdastilan luokka säilyy. Sulun viimeisen vaiheen puhtausluokan (elinkelpoisten hiukkasten pitoisuus ja kokonaishiukkaspitoisuus) on oltava lepotilassa ("at rest") sama kuin sen puhdastilan, johon se johtaa. Luokan B tilaan saapumiseen ja siitä poistumiseen on suositeltavaa käyttää erillisiä pukuhuoneita. Jos tämä ei ole mahdollista, on harkittava toimien (sisään-/ulosviennit) erottamista toisistaan ajallisesti. Jos kontaminaatoriski on suuri, valmistustiloihin saapumiseen ja niistä poistumiseen on käytettävä erillisiä pukuhuoneita.
- III.2.5 Sulkujen suunnittelussa on otettava huomioon seuraavat näkökohdat:
- Henkilösulut ⁽³⁾: Yleensä käsienvesutiloja saa olla ainoastaan pukuhuoneen ensimmäisessä vaiheessa, eikä enää pukuhuoneissa, joista on suora pääsy luokan B tiloihin.
 - Tavarasulut ⁽⁶⁾: Sulut ja läpiantoluukut on suunniteltava siten, että ne suojaavat ylemmän luokan olosuhteita, esimerkiksi suodatetulla ilmalla tapahtuvalla tehokkaalla huuhtelulla.
- (Materiaalien) läpiantoluukkujen ja (henkilöstö)sulkujen sisään- ja ulostulo-ovia ei saa avata samanaikaisesti. Luokan A tilasta luokan B tilaan johtavissa suluissa on käytettävä turvalukitusjärjestelmää. Luokan C tilasta luokan D tilaan johtavissa suluissa on otettava käyttöön vähintään visuaalinen ja/tai äänimerkkijärjestelmä. Turvalukittujen ovien sulkemisen ja avaamisen välillä on oltava ajallinen viive, jos se on tarpeen tilan eristämisen ylläpitämiseksi.

⁽³⁾ Tässä liitteessä 'henkilösululla' tarkoitetaan tilaa, josta henkilöstö siirtyy seuraavaan tilaan, jonka puhtausluokka on ylempi (esim. luokan D tilasta luokan C tilaan tai luokan C tilasta luokan B tilaan).

⁽⁶⁾ Tässä liitteessä 'tavarasululla' tarkoitetaan tilaa, jota käytetään materiaalien ja laitteiden siirtämiseen.

III.3 Barrier-teknologiat

III.3.1 Isolaattorit ja RABS ja niihin liittyvät prosessit on suunniteltava siten, että ne erottavat luokan A olosuhteet taustatilan olosuhteilta. Sisääntulevista ja ulosmenevistä tavaroista prosessin aikana aiheutuvat vaarat on minimoitava käyttämällä asianmukaisia teknologioita tai validoituja järjestelmiä.

III.3.2 Käytettävien teknologioiden ja prosessien suunnittelussa on varmistettava, että kriittisellä alueella pidetään yllä asianmukaisia olosuhteita avoimen valmisteen suojaamiseksi toimintojen aikana.

(a) Isolaattoreita koskevat vaatimukset:

- Avointen isolaattorien suunnittelussa on varmistettava luokan A olosuhteet ja ensi-ilman (puhdasilman) antama suoja kriittisellä alueella sekä yksisuuntainen ilmavirta, joka kulkee prosessin aikana avoimien valmisteiden yli ja niistä poispäin.
- Suljettujen isolaattorien suunnittelussa on varmistettava luokan A olosuhteet ja avoimien valmisteiden asianmukainen suojaaminen prosessin aikana. Ilmavirran ei välttämättä tarvitse olla täysin yksisuuntainen suljetussa isolaattorissa, jossa suoritetaan yksinkertaisia toimintoja. Turbulentti ilmavirta (7) ei kuitenkaan saa lisätä avoimen valmisteen kontaminaatoriskiä. Jos suljettuihin isolaattoreihin sisältyy valmistuslinjoja, on varmistettava luokan A olosuhteet ja ensi-ilman suoja kriittisellä alueella sekä yksisuuntainen ilmavirta, joka kulkee prosessin aikana avoimien valmisteiden yli ja niistä poispäin.
- Alipaineistettuja isolaattoreita käytetään ainoastaan, jos valmisteen eristämistä pidetään välttämättömänä (esim. radiofarmaseuttiset valmisteet) ja sovelletaan erityisiä riskinhallintatoimenpiteitä sen varmistamiseksi, että kriittinen alue ei vaarannu.

(b) RABS:ia koskevat vaatimukset: RABS:in suunnittelussa on varmistettava luokan A olosuhteet ja yksisuuntainen ilmavirta sekä ensi-ilman antama suoja kriittisellä alueella. On pidettävä yllä positiivista ilmavirtaa kriittiseltä alueelta sitä tukevaan taustatilaan.

III.3.3 Isolaattorien tai RABS:n taustaympäristöllä on varmistettava, että kontaminaation leviämisen riski minimoidaan.

(a) Isolaattoreita koskevat vaatimukset:

- Sovellettavan taustaluokituksen on perustuttava riskinarviointiin, ja se on perusteltava osana kontaminaation kontrollistrategiaa. Avointen isolaattorien taustatilan on yleensä vastattava vähintään luokkaa C, ja suljettujen isolaattorien taustatilan vähintään luokkaa D.
- Isolaattorien kontaminaation kontrollistrategiaa koskevaa riskinarviointia laadittaessa keskeisiä näkökohtia ovat muun muassa biodekontaminointiohjelma, automatisoinnin laajuus, sellaisten hansikaskäsittelyjen vaikutus, jotka voivat vaarantaa ensi-ilman antaman suojan kriittisissä prosessipisteissä, esteiden/hansikkaiden eheyden mahdollisen menetyksen vaikutus, käytetyt siirtomekanismit sekä tietyt toiminnot, kuten asennus tai huolto, jotka saattavat edellyttää ovien avaamista ennen isolaattorien lopullista biodekontaminointia. Jos havaitaan muita prosessiriskejä, on otettava käyttöön ylempään luokkaan kuuluva taustatila, ellei kontaminaation kontrollistrategiassa ole toisin asianmukaisesti perusteltu.
- Avointen isolaattorien rajapinnoilla on tehtävä ilmavirran kulkua/virtaussuuntaa koskevia tutkimuksia sen osoittamiseksi, että ilmaa ei pääse sisään.

(7) Tässä liitteessä 'turbulentilla ilmavirralla' tarkoitetaan ilmaa, joka ei ole yksisuuntainen. Puhdastilan turbulentti ilmavirta huuhtelee puhdastilan pyörteisesti ja varmistaa hyväksyttävän ilmanlaadun säilymisen.

- (b) RABS:ia koskevat vaatimukset: Aseptiseen käsittelyyn käytettävän RABS:n taustatilan on vastattava vähintään luokkaa B, ja on tehtävä ilmavirran kulkua koskevia tutkimuksia sen osoittamiseksi, että ilmaa ei pääse sisään toimenpiteiden aikana, mukaan lukien tarvittaessa ovien avaaminen.

III.3.4 Hansikasjärjestelmissä (sekä isolaattoreissa että RABS:issa) käytettävien materiaalien mekaanisen ja kemikaalikestävyyden on oltava asianmukaiset. Hansikkaiden vaihtamistiheys on määriteltävä osana kontaminaation kontrollistrategiaa.

- (a) Isolaattoreita koskevat vaatimukset:

- Hansikasjärjestelmien vuototestaus on tehtävä käyttäen sopivaa menetelmää, jossa otetaan huomioon aiottu käyttötarkoitus ja siihen liittyvät riskit. Testaus on suoritettava määritellyin väliajoin. Hansikkaiden eheystestaus on yleensä tehtävä vähintään kunkin erän valmistuksen tai kampanjavalmistuksen alussa ja lopussa. Hansikkaiden eheyden lisätestaus voi olla tarpeen kampanjavalmistuksen kestosta riippuen.

Hansikkaiden eheyden valvontaan on sisällyttävä silmämääräinen tarkastus jokaisen käytön ja sellaisen käsittelyn yhteydessä, joka voi vaikuttaa järjestelmän eheyteen.

Aseptisen käsittelyn manuaalisissa toiminnoissa (eli kun työntekijä manuaalisesti yhdistää, täyttää, asettaa paikalleen ja/tai sulkee avoimen pakkauksen steriilillä tuotteella), joissa valmistetaan yksi yksikkö tai pieni erä, eheyden tarkistamisen tiheys voi perustua muihin kriteereihin, kuten kunkin valmistusjakson alkuun ja loppuun.

- Isolaattorijärjestelmän eheys-/vuototestaus on tehtävä määritellyin väliajoin.

- (b) RABS:ia koskevat vaatimukset: Hansikkaat, joita käytetään luokan A tilassa, on steriloitava ennen asennusta sekä steriloitava tai biodekontaminoitava tehokkaasti validoidulla menetelmällä ennen kutakin valmistuskampanjaa. Jos tila altistuu käytön aikana taustaympäristölle, se on desinfioitava kunkin altistuksen jälkeen käyttäen hyväksyttyä menetelmää. Hansikkaat on tarkastettava silmämääräisesti jokaisen käytön yhteydessä, ja niiden eheys on testattava säännöllisin väliajoin.

III.3.5 Dekontaminointimenetelmät (puhdistaminen ja biodekontaminaatio sekä tarvittaessa biologisten materiaalien inaktivointi) on dokumentoitava asianmukaisesti. Biodekontaminointivaihetta edeltävä puhdistusprosessi on välttämätön, koska jäljellä olevat jäämät voivat heikentää dekontaminointiprosessin tehokkuutta. On osoitettava, että käytetyt puhdistus- ja biodekontaminointiaineet eivät vaikuta haitallisesti RABS:issa tai isolaattorissa valmistettavaan valmisteeseen.

- (a) Isolaattoreita koskevat vaatimukset: Sisätilojen biodekontaminointiprosessi on automatisoitava ja validoitava, sitä on valvottava määriteltyjen sykliparametrien mukaisesti ja siihen on sisällyttävä soveltuvassa muodossa oleva sporisidi (esim. kaasumainen tai höyrystetty). Hansikkaat on levitettävä asianmukaisesti ja sormet pidettävä erillään, jotta varmistetaan kosketus aineeseen. Käytettävien menetelmien (puhdistaminen ja biodekontaminointi sporisidilla) on poistettava elinkykyiset mikro-organismit isolaattorin sisäpintoista ja kriittiseltä alueelta.
- (b) RABS:ia koskevat vaatimukset: Desinfiointiin sporisidilla on sisällyttävä rutiinomainen sporisidin käyttö menetelmällä, joka on validoitu ja jonka on osoitettu kattavan kaikki sisäpintojen alueet ja varmistavan soveltuvat olosuhteet aseptiselle käsittelylle.

III.4 Puhdastilan ja puhdasilmalaitteiden kvalifointi

III.4.1 Steriilien valmisteiden valmistuksessa / aseptisessä valmistuksessa käytettävät puhdastilat ja puhdasilmalaitteet, esim. yksisuuntaisen ilmavirran yksiköt ⁽⁸⁾, RABS ja isolaattorit, on kvalifioitava olosuhteita koskevien vaatimusten mukaisesti. Jokainen valmistustoimi edellyttää asianmukaisia olosuhteita ja puhtaustasoa toiminnan aikana, jotta käsiteltävien valmisteiden tai materiaalien kontaminaatoriski voidaan minimoida. Asianmukaiset puhtaustasot on säilytettävä sekä lepotilassa että toiminnan aikana.

III.4.2 Puhdastilat ja puhdasilmalaitteet on kvalifioitava liitteen V mukaisesti. Puhdastilojen ja puhdasilmalaitteiden kvalifioinnissa arvioidaan, missä määrin luokiteltu puhdastila ja puhdasilmalaitteet vastaavat niitä koskevia vaatimuksia ottaen huomioon aiottu käyttötarkoitus ⁽⁹⁾. Kvalifiointivaatimuksiin kuuluvat seuraavat (jos niillä on merkitystä suunnittelun/käytön kannalta):

- asennetun suodatinjärjestelmän vuoto- ja eheystestaus;
- ilmavirtatestit – tilavuus ja nopeus;
- ilmanpaine-erojen testaus;
- ilmavirran kulkutesti/virtaustesti ja visualisointi;
- ilman ja pintojen mikrobikontaminaatio;
- lämpötilan mittaustesti;
- suhteellisen kosteuden testi;
- palautumistesti;
- eristyksen vuototesti.

III.4.3 Puhdastilaluokitus on osa puhdastilan kvalifointia. Puhdastilan luokittelussa ilman puhtauden taso arvioidaan mittaamalla kokonaishiukkaspitoisuus. Luokitteluun liittyvät toimet on suunniteltava ja toteutettava siten, että vältetään prosessin tai valmisteen laatuun kohdistuvat vaikutukset. Esimerkiksi alustava luokittelu on tehtävä simuloitujen toimintojen aikana ja uudelleenluokittelu simuloitujen toimintojen tai aseptisen prosessin simuloinnin aikana.

III.4.4 Puhdastilan luokitteluksi mitataan vähintään 0,5 ja 5 mikrometrinen hiukkasten kokonaismäärä. Mittaus on tehtävä sekä lepotilassa että simuloitujen toimintojen aikana taulukossa 1 esitettyjen raja-arvojen mukaisesti.

- 'Lepotilalla' tarkoitetaan tilaa, jossa kaikkien hyödykkeiden asennus on valmis, mukaan lukien kaikki toimivat lämmitys-, ilmanvaihto- ja ilmastointilaitteet (HVAC), ja tärkeimmät valmistuslaitteet on asennettu määritellyllä tavalla mutta ne eivät ole toiminnassa eikä tilassa ole henkilöstöä.
- Taulukossa 1 "lepotilaa" varten esitetyt hiukkasten kokonaismäärän raja-arvot on saavutettava "puhdistusajan" jälkeen, kun toiminnot ja linjan siivous-/puhdistustoimet on saatu päätökseen. Puhdistusaika (ohjearvo alle 20 minuuttia) on määriteltävä tilojen kvalifioinnissa ja dokumentoitava, ja sitä on noudatettava menettelyissä, joilla palautetaan kvalifioinnissa määritetty puhtaustaso, jos se heikkenä käytön aikana.

⁽⁸⁾ Tässä liitteessä 'yksisuuntaisen ilmavirran yksiköllä' tarkoitetaan laminaarivirtauskaappia, jossa on suodatettu yksisuuntainen ilmavirta. Käsite on vaihdettavissa "laminaarisen ilmavirran yksikön" kanssa.

⁽⁹⁾ On huomattava, että puhdastilojen kvalifointi on eri prosessi kuin olosuhdeseuranta.

- 'Toiminnan aikaisella' tarkoitetaan tilaa, jossa puhdastilan asennus on valmis, lämmitys-, ilmanvaihto- ja ilmastointilaitteet ovat täysin toimintakykyisiä, laitteet on asennettu ja ne toimivat valmistajan määrittelemässä toimintatilassa ja paikalla on enimmäismäärä henkilöstöä, joka suorittaa tai simuloi rutiinitoimia.

Taulukko 1

Tilaluokituksessa sallitut suurimmat kokonaishiukkaspitoisuudet

	Kokonaishiukkaspitoisuuden enimmäisrajat $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Kokonaishiukkaspitoisuuden enimmäisrajat $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
Luokka	Lepotilassa	Toiminnan aikana	Lepotilassa	Toiminnan aikana
A	3 520	3 520	Ei määritelty ⁽¹⁾	Ei määritelty ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Ei määritelty ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Ei ennalta määritelty ⁽²⁾	29 300	Ei ennalta määritelty ⁽²⁾

⁽¹⁾ Tarvittaessa voidaan harkita myös luokittelua, joka sisältää 5 mikrometriset hiukkaset, jos se on asianmukaista kontaminaation kontrollistrategian tai aiempien tulostrendien mukaisesti.

⁽²⁾ Luokan D osalta toiminnan aikaisia raja-arvoja ei ole määritelty ennakoon. Valmistajan on vahvistettava tarvittavat toiminnan aikaiset raja-arvot tarvittaessa riskinarvioinnin ja rutiinitietojen perusteella.

III.4.5 Puhdastilan luokittelussa on noudatettava näytteenottopaikkojen vähimmäismäärää ja niiden sijaintia, jotka vahvistetaan standardin ISO 14644 osassa 1. Aseptisen käsittelyn tilassa ja taustatilassa (luokan A ja B tilat) on asianmukaista lisätä näytteenottopaikkojen määrää riskien vuoksi, ja kaikki kriittiset käsittelyalueet, kuten täyttöpiste ja pakkauksen sulkemiseen käytettävien tulppien astiat, on arvioitava. Kriittiset käsittelypaikat on määriteltävä dokumentoidun riskinarvioinnin ja tilassa suoritettavia käsittelyjä ja toimintoja koskevan tietämyksen perusteella.

III.4.6 Yksisuuntaisten ilmavirtajärjestelmien kautta syötettävän ilman nopeus on perusteltava selkeästi kvalifointipöytäkirjassa, mukaan lukien ilman nopeuden mittauspaikka. Ilmavirran nopeus on suunniteltava ja mitattava, ja sitä on ylläpidettävä sen varmistamiseksi, että asianmukainen yksisuuntainen ilmavirta suojaa valmistetta ja avoimia komponentteja työskentelypaikassa (esimerkiksi jos kyseessä on korkean riskin toiminto ja valmiste ja/tai komponentit ovat avoimia). Yksisuuntaisten ilmavirtajärjestelmien on tuotava ilmaa työskentelypaikkaan tasaisella nopeudella, jonka vaihteluväli on 0,36–0,54 m/s (ohjearvo), ellei kontaminaation kontrollistrategiassa ole muuta tieteellisesti perusteltu. Ilmavirran visualisointitutkimusten on korreloitava ilman nopeuden mittauksen kanssa.

III.4.7 Puhdastilojen mikrobikontaminaation taso on määritettävä osana puhdastilan kvalifointia. Näytteenotto-
paikkojen lukumäärän on perustuttava dokumentoituun riskinarviointiin ja luokituksen ja ilmavirran visualisointitutkimusten tuloksiin sekä tilassa suoritettavia käsittelyjä ja toimia koskevaan tietämykseen. Kunkin tilaluokan mikrobikontaminaation enimmäisrajat kvalifioinnin aikana esitetään taulukossa 2. Kvalifointi on tehtävä sekä lepotilassa että toiminnan aikana.

Taulukko 2

Suurin sallittu mikrobikontaminaation taso kvalifioinnin aikana

Luokka	Ilmanäyte PMY (°) /m ³	Laskeumamaljat (halkaisija 90mm) PMY/4 tuntia (°)	Kontaktimaljat (halkaisija 55 mm) PMY/malja
A	Ei kasvua		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) Tässä liitteessä 'pesäkkeen muodostavalla yksiköllä' tai 'PMY:llä' tarkoitetaan yhtä havaittavissa olevaa pesäkettä, joka on peräisin yhdestä tai useammasta mikro-organismista. Pesäkkeitä muodostavat yksiköt ilmaistaan tyypillisesti PMY:nä millilitraa kohti nestemäisten näytteiden osalta, PMY:nä kuutiometriä kohti ilmanäytteen osalta ja PMY:nä näytettä kohti sellaisten näytteiden osalta, jotka on otettu kiinteälle kasvatusalustalle, kuten laskeumamaljalle tai kontaktimaljalle.

(°) Laskeumamaljat on altistettava toiminnan ajaksi, ja ne on vaihdettava tarpeen mukaan vähintään neljän tunnin välein. Altistusajan on perustuttava saantotutkimuksiin, eikä elatusaine saa kuivua sen aikana.

Huomautus 1: Kaikkia taulukossa tietyllä luokalle ilmoitettuja menetelmiä on käytettävä kyseisen tilaluokan kvalifioinnissa. Jos jotakin taulukossa esitetyistä menetelmistä ei käytetä tai käytetään vaihtoehtoisia menetelmiä, toimintatapa on perustettava asianmukaisesti.

Huomautus 2: Raja-arvot ilmoitetaan PMY:nä koko dokumentaatioissa. Jos käytetään erilaisia tai uusia teknologioita, jotka antavat tulokset eri tavalla kuin PMY:nä, valmistajan on perustettava käytetyt raja-arvot tieteellisesti, ja niiden on mahdollisuuksien mukaan korreloitava PMY:n kanssa.

Huomautus 3: Henkilöstön suojavaatetuksen kvalifioinnissa käytetään taulukossa 6 annettuja kontaktimaljoihin ja hankanjälkeen sovellettavia raja-arvoja.

Huomautus 4: Näytteenottomenetelmistä ei saa aiheutua kontaminaatoriskiä valmistustoiminnoille.

III.4.8 Puhdastilojen ja puhdasilmalaitteiden kvalifiointi on tehtävä uudelleen määrääjain määriteltyjä menetellyjä noudattaen. Uudelleenqualifiointiin on sisällyttävä vähintään seuraavat seikat:

- puhdastilan luokitus (kokonaishiukkaspitoisuus);
- loppusuodattimien eheystestaus;
- ilmavirran tilavuuden mittaaminen;
- tilojen välisen ilmanpaine-eron todentaminen;
- ilmannoisuuden testaus: testi vaaditaan täyttöalueilla, joilla on yksisuuntainen ilmavirta (esimerkiksi alue, jolla täytetään loppusteriloituja valmisteita, tai luokan A taustatila ja RABS). Luokkien B, C ja D tiloissa ilmannoisuuden testauksen on perustuttava riskinarviointiin, joka on dokumentoitava osana kontaminaation kontrollistrategiaa. Niiden luokkien osalta, joissa ilmavirta ei ole yksisuuntainen, ilmannoisuuden testaus on korvattava palautumistestillä.

III.4.9 Luokkien A ja B tilat on kvalifioitava uudelleen enintään 6 kuukauden kuluttua, ja luokkien C ja D tilojen osalta uudelleenqualifiointi on tehtävä enintään 12 kuukauden kuluttua.

Lisäksi on suoritettava asianmukainen uudelleenqualifiointi, joka koostuu vähintään edellä mainituista testeistä, sen jälkeen, kun on toteutettu korjaavia toimenpiteitä laitteiden tai tilojen vaatimustenvastaisuuden korjaamiseksi, tai tarvittaessa sen jälkeen, kun laitteisiin, tiloihin tai prosesseihin on tehty muutoksia. Esimerkkejä muutoksista, jotka edellyttävät uudelleenqualifiointia, ovat ilmavirran keskeytyminen, joka vaikuttaa laitteiston toimintaan, muutos puhdastilan rakenteessa tai HVAC-järjestelmän toimintaparametreissa tai laitteiston toimintaan vaikuttavat huoltotoimet (esim. loppusuodattimien vaihto).

III.5 Desinfiointi

- III.5.1 Puhdastilojen desinfiointiin on kiinnitettävä erityistä huomiota. Puhdastilat on puhdistettava ja desinfioitava perusteellisesti kirjallisen ohjelman mukaisesti. On käytettävä useampaa kuin yhtä desinfiointitaintyyppiä sen varmistamiseksi, että niiden käyttö yhdessä on tehokasta bakteereja ja sieniä vastaan, jos vaikutustapa on erilainen. Desinfioinnissa on käytettävä määrääjain sporisideja. Desinfiointiohjelman tehokkuuden arvioimiseksi ja mikrobiston muutosten havaitsemiseksi (esim. sillä hetkellä käytössä olevalle desinfiointijärjestelylle vastustuskykyiset organismit) on suoritettava säännöllistä seurantaa.

Jotta desinfiointi olisi tehokasta, tila on ensin puhdistettava pintakontaminaation poistamiseksi. Lisäksi joissakin tapauksissa on toteutettava puhdistusprosessi desinfiointiaineiden jäämien poistamiseksi tehokkaasti.

- III.5.2 Desinfiointiprosessi on validoitava. Validointitutkimuksissa on osoitettava desinfiointiaineiden soveltuvuus ja tehokkuus siinä erityisessä käyttötavassa, jolla niitä käytetään, sekä kyseisellä pintamateriaalilla tai perustellusti muulla edustavalla materiaalilla. Tutkimusten on myös tuettava valmistettujen liuosten käyttöaikojen määrittämistä.

- III.5.3 Luokan A ja B tiloissa käytettävien desinfiointiaineiden ja pesuaineiden on oltava steriilejä ennen käyttöä. Myös luokan C ja D tiloissa käytettävien desinfiointiaineiden on oltava steriilejä, jos se katsotaan asianmukaiseksi kontaminaation kontrollistrategiassa. Jos steriilin valmisteen valmistaja laimentaa/valmistaa desinfiointiaineet ja pesuaineet, tämä on tehtävä siten, että estetään kontaminaatio, ja mikrobikontaminaatiota on seurattava. Laimennukset on säilytettävä puhdistetuissa (ja tarvittaessa steriloiduissa) säilytysastioissa, ja niitä saa säilyttää ainoastaan määritellyn ajan. Jos desinfiointiaineet ja pesuaineet toimitetaan valmiina, analyysi- tai vaatimustenmukaisuustodistusten tulokset voidaan hyväksyä sillä edellytyksellä, että toimittaja on kvalifioitu asianmukaisesti.

- III.5.4 Jos puhdastilat ja niiden pinnat kaasu- tai höyrydesinfioidaan (esim. höyrystetyllä vetyperoksidilla), käytetyn kaasutusaineen ja dispersiojärjestelmän tehokkuus on ymmärrettävä ja validoitava.

IV JAKSO**LAITTEET**

- IV.1 Saatavilla on oltava kirjallinen ja yksityiskohtainen kuvaus laitteista (mukaan lukien tarvittaessa prosessi- ja laitekaaviot). Tämän on oltava osa alkuperäistä kvalifointia, joka on pidettävä ajan tasalla.

- IV.2 Laitteiden valvontavaatimukset on vahvistettava osana kvalifointia. Prosessi- ja laitehälytystapahtumat on dokumentoitava, ja trendit on arvioitava. Hälytysten arviointitiheyden on perustuttava niiden kriittisyyteen (kriittiset hälytykset on tarkistettava välittömästi).

- IV.3 Laitteet, varusteet ja huoltotoimenpiteet on mahdollisuuksien mukaan suunniteltava ja asennettava siten, että toiminnot, huolto ja korjaus voidaan suorittaa puhdastilan ulkopuolella. Jos huolto on suoritettava puhdastilassa eikä vaadittuja puhtautta ja/tai aseptisuutta koskevia vaatimuksia voida noudattaa, on harkittava varotoimenpiteitä, kuten työskentelyalueelle pääsyn rajoittamista tiettyyn henkilöstöön tai selkeästi määriteltujen työkäytäntöjen ja huoltomenettelyjen laatimista. Lisäksi puhdistus- ja desinfiointitoimia sekä olosuhdeseurainta on mahdollisesti lisättävä. Jos laitteet on steriloitava, sterilointi on mahdollisuuksien mukaan suoritettava täydellisen uudelleen kokoamisen jälkeen.

- IV.4 Puhdistusprosessi on validoitava siten, että sillä voidaan poistaa kaikki jäämät tai roskat, jotka vaikuttaisivat haitallisesti desinfiointiaineen tehokkuuteen, ja minimoida valmisteen kemiallinen, mikrobi- ja hiukkaskontaminaatio prosessin aikana ja ennen desinfiointia.

- IV.5 Aseptisissä käsittelyissä valmisteen kanssa suoraan ja välillisesti kosketuksiin joutuvat osat on steriloitava. Tämän vaatimuksen täyttämiseksi ”valmisteen kanssa suoraan kosketukseen joutuvilla osilla” tarkoitetaan niitä laitteiden osia, joiden läpi valmiste kulkee, kuten täyttöneuloja tai -pumppua, kun taas ”valmisteen kanssa välillisesti kosketukseen joutuvat osat” ovat laitteen osia, jotka eivät ole kosketuksissa valmisteen kanssa mutta voivat joutua kosketukseen muiden steriloitujen pintojen kanssa, jotka ovat kriittisiä valmisteen kokonaissteriiliyden kannalta (esim. steriloidut tavarat, kuten tulppa-astiat ja ohjaimet sekä steriloidut komponentit).
- IV.6 Kaikki laitteet, esimerkiksi sterilointilaitteet, ilmankäsittelyjärjestelmät (mukaan lukien ilmansuodatus) ja vesijärjestelmät on kvalifioitava, niitä on valvottava ja ne on huollettava suunnitellusti. Kun huolto on saatu päätökseen, laitteiden ottaminen uudelleen käyttöön on hyväksyttävä.
- IV.7 Jos on suoritettava valmisteen steriiliyden kannalta kriittisiä laitteita koskevia ennakoimattomia huoltotoimia, mahdolliset vaikutukset valmisteen steriiliyteen on arvioitava ja kirjattava.
- IV.8 Kuljetinhihna ei saa kulkea luokan A tai B tilojen ja sellaisen käsittelytilan välisen väliseinän läpi, jonka puhtausaste on alhaisempi, ellei itse hihnaa steriloida jatkuvasti (esim. sterilointitunnelissa).
- IV.9 Hiukkaslaskurit, mukaan lukien näyteputket, on kvalifioitava. Valmistajan suosittelemat laatuvaatimukset on otettava huomioon putken halkaisijan ja taivutussäteiden osalta. Putken pituus saa yleensä olla enintään 1 m, paitsi jos muu on perusteltua, ja taivutusten määrän on oltava mahdollisimman pieni. Luokittelussa on käytettävä kannettavia hiukkaslaskureita, joissa on lyhyt näyteputki. Yksisuuntaisissa ilmavirtajärjestelmissä on käytettävä isokineettisiä näytteenottopäitä⁽¹⁰⁾. Ne on suunnattava asianmukaisesti ja sijoitettava mahdollisimman lähelle kriittistä paikkaa sen varmistamiseksi, että näytteet ovat edustavia.

V JAKSO

HYÖDYKKEET

V.1 Yleiset vaatimukset

- V.1.1 Hyödykejärjestelmiin sovellettavan valvonnan luonteen ja laajuuden on oltava oikeassa suhteessa siihen, miten hyödyke vaikuttaa valmisteen laatuun kohdistuvaan riskiin. Hyödykkeen vaikutus valmisteen laatuun on määriteltävä riskinarvioinnilla ja dokumentoitava osana kontaminaation kontrollistrategiaa.

Yleensä voidaan katsoa, että seuraaviin hyödykkeisiin liittyy suurempi riski:

- hyödykkeet, jotka ovat suoraan kosketuksessa valmisteeseen, kuten pesu- ja huuhteluvesi, sterilointikaasut ja -höyry;
- valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvat materiaalit, joista tulee lopulta osa valmistetta;
- kontaktipinnat, jotka joutuvat kosketuksiin valmisteen kanssa;
- hyödykkeet, jotka muutoin suoraan vaikuttavat valmisteeseen.

- V.1.2 Hyödykkeet on suunniteltava, asennettava ja kvalifioitava ja niitä on käytettävä, huollettava ja seurattava tavalla, jolla varmistetaan, että hyödykejärjestelmä toimii odotetulla tavalla.

- V.1.3. Suuririskisten hyödykkeiden kriittisten parametrien ja kriittisten laatuominaisuuksien tuloksista on tehtävä säännöllisesti trendianalyysi sen varmistamiseksi, että järjestelmän valmiudet pysyvät asianmukaisina.

⁽¹⁰⁾ Tässä liitteessä ’isokineettisellä näytteenottopäällä’ tarkoitetaan näytteenottopäätä, joka on suunniteltu häiritsemään ilmaa mahdollisimman vähän, jotta suuttimeen päätyvät samat hiukkaset, jotka olisivat ohittaneet alueen, jos suutin ei olisi ollut kyseisellä alueella (eli näytteenoton olosuhteet, joissa näytteenottoimeen tulevan ilman keskimääräinen nopeus on lähes sama (± 20 prosenttia) kuin ilmavirran keskimääräinen nopeus kyseisessä paikassa).

- V.1.4 Hyödykejärjestelmän asennusta koskevat tiedot on säilytettävä koko hyödykejärjestelmän elinkaaren ajan, mukaan lukien piirustukset ja kaaviot, rakennusmateriaalit ja järjestelmän laatuvaatimukset. Tärkeitä tietoja, jotka on säilytettävä, ovat muun muassa seuraavat:
- putkien virtausuunta, kaltevuus, halkaisija ja pituus;
 - säiliöitä ja astioita koskevat tiedot;
 - venttiilit, suodattimet, viemärit, näytteenotto- ja käyttöpisteet.
- V.1.5 Puhdastiloissa ei saa olla putkia, kanavia eikä muita hyödykkeitä. Jos tätä ei voida välttää, ne on asennettava siten, että ne eivät luo syvennyksiä, sulkemattomia aukkoja tai pintoja, joita on vaikea puhdistaa. Lisäksi asennuksella on mahdollistettava putkien ulkopintojen puhdistaminen ja desinfiointi.
- V.2 **Vesijärjestelmät** ⁽¹¹⁾
- V.2.1 Veden käsittely- ja jakelujärjestelmät on suunniteltava, rakennettava, asennettava, otettava käyttöön ja kvalifioitava ja niitä on seurattava ja huollettava siten, että estetään mikrobikontaminaatio ja varmistetaan luotettava ja laadultaan asianmukainen vedenlähde. Erityisesti on toteutettava toimenpiteitä, joilla minimoidaan hiukkasten, mikrobikontaminaation, mikrobien leviämisen ja endotoksiinin/pyrogeenin esiintymisen riski (esim. putkien kaltevuus täydellisen tyhjentymisen varmistamiseksi ja virtauksettomiin haarojen (dead legs) ⁽¹²⁾ välttämiseksi). Jos järjestelmään sisältyy suodattimia, niiden seurantaan ja ylläpitoon on kiinnitettävä erityistä huomiota.
- V.2.2 Vesijärjestelmät on kvalifioitava ja validoitava siten, että säilytetään asianmukaiset fysikaalisen, kemiallisen ja mikrobivalvonnan tasot ottaen huomioon kausivaihtelujen vaikutus.
- V.2.3 Veden virtauksen on pysyttävä turbulenttina vedenjakelujärjestelmän putkissa, jotta mikrobien tarttumisriski ja sitä seuraava biofilmin muodostumisriski voidaan minimoida. Virtausnopeus on määriteltävä kvalifioinnin yhteydessä, ja sitä on seurattava rutiininomaisesti.
- V.2.4 Injektionesteisiin käytettävä vesi on tuotettava vedestä, joka täyttää kvalifioinnissa määritellyt laatuvaatimukset, ja se on varastoitava ja jaettava siten, että minimoidaan mikrobien kasvun riski (esim. kierrättämällä vettä jatkuvasti yli 70 °C:n lämpötilassa). Lisäksi injektionesteisiin käytettävä vesi on tuotettava tislamalla tai puhdistusprosessissa, joka vastaa tislautusta, kuten käänteisosmoosi yhdistettynä muihin soveltuviin tekniikoihin, esimerkiksi elektrodeionisaatioon (EDI), ultrasuodatukseen tai nanosuodatukseen.
- V.2.5 Jos injektionesteisiin käytettävän veden varastointisäiliöissä on hydrofobisia bakteereja poistavia ilmansuodattimia, suodattimet eivät saa olla kontaminaation lähde, ja suodattimen eheys on testattava ennen asennusta ja käytön jälkeen. On otettava käyttöön valvontatoimia, joilla estetään kondensaation muodostuminen suodattimeen (esim. kuumentaminen).
- V.2.6 Biofilmin muodostumisen riskin minimoimiseksi vesijärjestelmien sterilointi, desinfointi tai regenerointi on suoritettava ennalta määrätyn aikataulun mukaisesti ja myös korjaavana toimenpiteenä, jos tulokset eivät ole raja-arvon tai laatuvaatimusten mukaisia. Jos vesijärjestelmän desinfointiin käytetään kemikaaleja, desinfiointin jälkeen on suoritettava validoitu huuhtelumenettely. Lisäksi vesi on testattava desinfiointin/regeneroinnin jälkeen. Kemiallisten testien tulokset on tarkastettava ennen kuin vesijärjestelmä otetaan uudelleen käyttöön, ja on varmistettava, että mikrobi-/endotoksiinitulokset ovat laatuvaatimusten mukaisia, ennen kuin järjestelmästä saatua vettä käyttäen valmistetut erät sertifioidaan/vapautetaan.

⁽¹¹⁾ Tässä liitteessä 'vesijärjestelmällä' tarkoitetaan sellaisen veden tuotanto-, varastointi- ja jakelujärjestelmää, joka vastaa yleensä tietyn farmakopean laatua (esim. puhdistettu vesi ja injektionesteisiin käytettävä vesi).

⁽¹²⁾ Tässä liitteessä 'kuolleella haaralla (dead leg)' tarkoitetaan sellaista putken osaa, jossa ei ole virtausta (jossa neste voi pysyä staattisena) ja joka on pidempi kuin kolme kertaa sisäputken halkaisija.

- V.2.7 Vesijärjestelmien kemiallinen ja mikrobiseuranta on toteutettava säännöllisesti sen varmistamiseksi, että vesi täyttää koko ajan farmakopean vaatimukset. Hälytystasot on asetettava alkuperäisessä kvalifioinnissa saatujen tietojen perusteella, minkä jälkeen niitä arvioidaan määräajoin uudelleenkvalifioinneista, rutiininseurannasta ja tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Jatkuva seuranta koskevia tietoja on tarkasteltava uudelleen, jotta voidaan havaita mahdolliset haitalliset trendit järjestelmän toiminnassa. Näytteenotto-ohjelmien on perustuttava kvalifioinnissa saatuihin tietoihin, ja niissä on otettava huomioon pahimman mahdollisen tilanteen näytteenottopaikat ja varmistettava, että mukana on päivittäin vähintään yksi edustava näyte valmistusprosesseissa käytetystä vedestä, sekä otettava huomioon muut mahdolliset lisävaatimukset, jotka voivat olla tarpeen kontaminaation kontrollistrategian mukaisesti. Sen varmistamiseksi, että analysointia varten otetaan säännöllisesti edustavia vesinäytteitä, näytteenotto-ohjelmissa on huomioitava kaikki poisto- ja käyttöpisteet tietyin määräajoin.
- V.2.8 Poikkeamat hälytystasosta on dokumentoitava ja tarkistettava, ja niihin on sisällyttävä tutkimus sen määrittämiseksi, onko poikkeama yksittäinen (erillinen) tapahtuma vai viittaavatko tulokset epäsuotuisaan trendiin tai järjestelmän heikkenemiseen. Kaikki poikkeamat toimintarajasta on tutkittava, jotta voidaan määrittää todennäköiset juurisyyt ja mahdolliset vaikutukset valmisteen laatuun ja valmistusprosesseihin.
- V.2.9 Injektionesteisiin käytettävän veden järjestelmiä varten on oltava käytössä jatkuvat seurantajärjestelmät, joilla seurataan esimerkiksi orgaanisen hiilen kokonaismäärää (TOC) ja johtokykyyn, koska ne voivat antaa paremman kuvan järjestelmän yleisestä suorituskyvystä kuin erillinen näytteenotto. Anturien sijainnin on perustuttava riskiin.
- V.2.10 Valmistuksessa käytettävän veden on oltava asianomaisen farmakopean voimassa olevan monografian mukaista.
- V.3 **Sterilointiin suoraan käytettävä höyry**
- V.3.1 Puhdashöyrygeneraattorin syöttövesi on puhdistettava asianmukaisesti. Puhdashöyrygeneraattorit on suunniteltava ja kvalifioitava, ja niitä on käytettävä siten, että tuotetun höyryn laatu vastaa määriteltyjä kemikaali- ja endotoksiinipitoisuuksia.
- V.3.2 Sterilointiin suoraan käytettävän höyryn on oltava laadultaan soveltuvaa, eikä se saa sisältää lisäaineita pitoisuuksina, jotka voisivat aiheuttaa valmisteen tai laitteen kontaminoitumisen. Kun kyseessä ovat generaattorit, jotka tuottavat puhdashöyryä materiaalien tai tuotekontaktipintojen suoraan sterilointiin (esim. huokoiset/kiinteät autoklaavikuormat), lauhdetun höyryn on täytettävä asianomaisen farmakopean injektionesteisiin käytettävää vettä koskevan voimassa olevan monografian vaatimukset (mikrobitestausta ei ole pakollista lauhdetun höyryn osalta). Käytössä on myös oltava soveltuva näytteenottoaikataulu sen varmistamiseksi, että edustavaa puhdashöyryä saadaan analysoitavaksi säännöllisesti. Muita sterilointiin käytettävän puhdashöyryn laatuun liittyviä näkökohtia on arvioitava määräajoin validoitujen parametrien pohjalta, mukaan lukien – ellei toisin ole perusteltua – kondensoitumattomat kaasut, kuivausarvo (kuivausosuus) ja ylikuumeneminen.
- V.4 **Kaasut ja tyhjiöjärjestelmät**
- V.4.1 Suoraan kosketukseen valmisteen tai primaaripakkauksen pintojen kanssa joutuvien kaasujen on oltava kemialliselta, hiukkas- ja mikrobilaadultaan asianmukaisia. Kaikki asiaankuuluvat parametrit, mukaan lukien öljy- ja vesipitoisuus, on määriteltävä ottaen huomioon kaasun käyttö ja tyyppi sekä kaasuntuotantojärjestelmän suunnittelu, ja tarvittaessa niiden on oltava asianomaisen farmakopean voimassa olevan monografian tai valmisteen laatuvaatimusten mukaisia.

- V.4.2 Aseptisissä prosesseissa käytettävät kaasut on suodatettava sterilisuodattimen ⁽¹³⁾ läpi (nimellinen huokoskoko enintään 0,22 µm) käyttöpisteessä. Jos suodatinta käytetään eräkohtaisesti (esim. aseptisesti täytettyjen valmisteiden suojakaasun suodatukseen) tai valmisteastian ilmanvaihtosuodattimena, eheystestin tulokset on tarkastettava uudelleen osana erän sertifiointi-/vapauttamisprosessia. Kaikki siirtoputket tai putket, jotka sijaitsevat loppusterilointisuodattimen jälkeen, on steriloitava. Kun prosessissa käytetään kaasuja, kaasun mikrobiseuranta on suoritettava määräajoin käyttöpisteessä.
- V.4.3 Jos takaisinvirtaus tyhjiö- tai painejärjestelmistä aiheuttaa mahdollisen riskin valmisteelle, on otettava käyttöön mekanismi (mekanismeja), jo(i)lla estetään takaisinvirtaus, kun tyhjiö- tai painejärjestelmä suljetaan.
- V.5 **Lämmitys-, jäähdytys- ja hydraulijärjestelmät**
- V.5.1 Hydrauli-, lämmitys- ja jäähdytysjärjestelmiin liittyvät keskeiset laitteet on mahdollisuuksien mukaan sijoitettava täyttötilan ulkopuolelle. On toteutettava asianmukaiset valvontatoimet järjestelmän nesteiden mahdollisen vuotamisen tai ristikontaminaation estämiseksi.
- V.5.2 On otettava käyttöön asianmukaiset järjestelmät sen varmistamiseksi, että havaitaan kaikki näistä järjestelmistä peräisin olevat vuodot, jotka voivat aiheuttaa riskin valmisteelle (esim. vuotojen ilmoitusjärjestelmä).

VI JAKSO

HENKILÖSTÖ

- VI.1 Valmistajan on varmistettava, että käytettävissä on riittävästi henkilöstöä, jolla on asianmukainen pätevyys ja koulutus sekä kokemusta steriilien valmisteiden valmistuksesta ja testauksesta ja valmistuspaikan valmistustoiminnoissa käytettävistä erityisistä valmistusteknologioista.
- VI.2 Puhdastiloissa saa olla läsnä vain tarvittava vähimmäismäärä henkilöstöä. Puhdastiloissa olevien työntekijöiden enimmäismäärä on määriteltävä ja dokumentoitava. Alkuperäisen koulutuksen ja aseptisen prosessin simuloinnin aikana puhdastiloissa läsnä olevien työntekijöiden enimmäismäärä on harkittava tarkasti, jotta steriiliys ei vaarannu.
- VI.3 Koko henkilöstölle, myös siivous-, huolto- ja valvontahenkilöstölle ja niille, joilla on pääsy puhdastilaan, on annettava säännöllistä koulutusta steriilien valmisteiden valmistuksen / aseptisen valmistuksen kannalta merkityksellisistä näkökohdista, mukaan lukien suojavaatetus ja mikrobiologian ja hygienian alkeet, keskittyen erityisesti puhdastilan käytäntöihin, kontaminaation torjuntaan, aseptisiin tekniikoihin ja steriilien valmisteiden suojaamiseen (ne työntekijät, joilla on pääsy luokan B puhdastiloihin ja/tai jotka suorittavat toimia luokan A puhdastiloissa), sekä mahdollisista seurauksista hoidettaville eläimille, jos valmiste ei ole steriili / ei täytä vaadittuja laatuvaatimuksia. Koulutuksen tason on perustuttava tehtävien kriittisyyteen ja tilaan, jossa henkilöstö työskentelee.
- VI.4 Henkilöstölle, jolla on pääsy luokan A ja B puhdastiloihin, on annettava koulutusta aseptisen valmistuksen edellyttämästä puhdastilapukeutumisesta ja käyttäytymisestä. Aseptisen valmistuksen edellyttämän puhdastilapukeutumisohjeiden noudattaminen on varmistettava ennen tehtävien aloittamista tehtävällä arvioinnilla, ja arviointi on suoritettava uudelleen määräajoin (vähintään kerran vuodessa). Arviointiprosessiin on sisällyttävä sekä visuaalinen että mikrobiarviointi (käyttämällä seuranta-aiheita, kuten hansikoituja sormia, käsivarsia, rintaa ja huppua (kasvomaski/otsa)).

⁽¹³⁾ Tässä liitteessä 'sterilisuodattimella' tarkoitetaan suodatinta, joka asianmukaisesti validoituna pystyy poistamaan nesteestä tai kaasusta tietyt testimikrobit ja muodostamaan steriiliä poistovettä. Tällaisten suodattimien huokoskoko on yleensä enintään 0,22 µm.

- VI.5 Valvomaton pääsy luokan A ja B puhdastiloihin, joissa suoritetaan tai aiotaan suorittaa aseptisia toimia, on rajoitettava asianmukaisesti pätevoitettyyn henkilöstöön, joka on läpäissyt pukeutumista koskevan arvioinnin ja osallistunut onnistuneeseen aseptisen prosessin simulointiin.

Henkilöstöllä, jota ei ole pätevoitetty, ei saa toiminnan aikana olla pääsyä luokan B tai A puhdastiloihin. Poikkeustapauksissa valmistajien on tarvittaessa laadittava kirjalliset menettelyt, joissa esitetään prosessi, jonka mukaisesti pätevoittämättömälle henkilöstölle voidaan sallia pääsy luokan B ja A puhdastiloihin. Valmistajan valtuuttaman henkilön on valvottava pätevoittämättömää henkilöstöä tällaisen henkilöstön suorittamien toimien aikana ja arvioitava toimien vaikutusta tilan puhtauteen. Näiden henkilöiden pääsy tiloihin on arvioitava ja kirjattava.

- VI.6 On otettava käyttöön prosessi henkilöstön pätevyyden epäämiseksi jatkuvan arvioinnin perusteella ja/tai siksi, että henkilöstön seurantaohjelmassa on tunnistettu haitallinen trendi ja/tai henkilöstö on osallistunut epäonnistuneeseen aseptisen prosessin simulointiin. Pätevyyden epäämisen jälkeen työntekijän on suoritettava koulutus uudelleen ja hänet on kvalifioitava uudelleen ennen kuin hän voi osallistua taas aseptisiin käytäntöihin. Niiden työntekijöiden osalta, joilla on pääsy luokan B puhdastiloihin tai jotka suorittavat toimenpiteitä luokan A puhdastiloissa, on suositeltavaa, että uudelleenvalifiointiin sisältyy osallistuminen onnistuneeseen aseptisen prosessin simulointiin.

- VI.7 Henkilökohtaisen hygienian ja puhtauden korkeat vaatimukset ovat olennaisen tärkeitä. Kun asianomainen henkilö ilmoittaa sairaudentilasta, joka voi aiheuttaa liiallisen mikrobivaaran, tai sairaudentila tulee muuten ilmeiseksi, pääsy puhdastilaan on estettävä. Sairaudentilat ja toimet, jotka on toteutettava sellaisen henkilöstön osalta, joka voi aiheuttaa liiallisen mikrobivaaran, on dokumentoitava asiaankuuluvissa menettelyissä.

- VI.8 Henkilöstö, joka osallistuu ihmis-/eläinperäisten materiaalien tai mikro-organismiviljelmien käsittelyyn/prosessointiin, lukuun ottamatta niitä, joita käytetään meneillään olevassa valmistusprosessissa, tai muuhun toimintaan, jolla voi olla kielteinen vaikutus laatuun (esim. mikrobikontaminaatio), ei saa mennä puhdastiloihin, ellei ole noudatettu määriteltyjä ja tehokkaita puhdistus- ja kulkumenettelyjä, jotka on dokumentoitu selkeästi.

- VI.9 Rannekellot, meikki, korut ja muut henkilökohtaiset tavarat, kuten matkapuhelimet, ja muut ei-välttämättömät tuotteet, eivät ole sallittuja puhdastiloissa. Puhdastiloissa käytettävät elektroniset laitteet, kuten matkapuhelimet ja tabletit, jotka valmistaja antaa käytettäväksi yksinomaan puhdastiloissa, voivat olla hyväksyttäviä, jos ne on suunniteltu asianmukaisesti siten, että ne voidaan puhdistaa ja desinfioida sen tilaluokan edellyttämällä tavalla, jossa niitä käytetään. Tällaisten laitteiden käyttö ja desinfiointi on sisällytettävä kontaminaation kontrollistrategiaan.

- VI.10 Puhdastilapukeutuminen ja käsienpesu on tehtävä noudattaen kirjallisia menettelyjä, jotka on laadittu minimoimaan puhdastilavaatetuksen kontaminaatio ja/tai epäpuhtauksien kulkeutuminen puhdastiloihin.

- VI.11 Vaatetuksen on, myös laatunsa osalta, oltava prosessin ja työskentelyalueen luokituksen kannalta asianmukainen. Sitä on käytettävä siten, että valmiste suojataan kontaminaatiolta. Jos vaaditun vaatetustyyppin on suojattava työntekijää valmisteelta, on varmistettava myös, ettei valmisteen suojaaminen kontaminaatiolta vaarannu.

Vaatteiden puhtaus ja eheys on tarkastettava silmämääräisesti välittömästi ennen pukeutumista ja sen jälkeen. Suojavaatetuksen eheys on tarkastettava myös poistumisen yhteydessä. Ennen steriloitujen vaatteiden ja silmäsuojainten käyttöä on tarkastettava, että ne on steriloitu, että niiden määritelty kesto aika (hold time) on voimassa ja että pakkausta ei ole peukaloitu. Uudelleenkäytettävät vaatteet (mukaan lukien silmäsuojaimet) on korvattava, kun havaitaan vaurio, tai tietyllä tiheydellä, joka määritellään kvalifioinnissa. Vaatteiden kvalifioinnissa on otettava huomioon tarvittavat vaatteiden testausvaatimukset, mukaan lukien sellaiset vaatteiden vauriot, joita ei voida tunnistaa pelkällä silmämääräisellä tarkastuksella.

VI.12 Seuraavassa esitetään kuvaus vaatteista, joita tyypillisesti edellytetään kussakin puhtausluokassa:

(a) luokka B (mukaan lukien pääsy/toimenpiteet luokan A tilassa):

- suojavaatetuksen alla on käytettävä asianmukaisia vaatteita, jotka on tarkoitettu käytettäväksi steriloidun puvun alla;
- steriloituja vaatteita puettaessa on käytettävä asianmukaisesti steriloituja ja puuterioimattomia kumi- tai muovikäsineitä;
- steriilien päähineiden on peitettävä kaikki hiukset ja muut karvat (myös kasvonkarvoitus), ja jos ne ovat erillisiä muista suojavaatteista, ne on työnnettävä steriilin puvun kaula-aukon sisään;
- on käytettävä steriiliä kasvomaskia ja steriilejä silmäsuojaimia (esim. suojalaseja), jotka peittävät kasvojen koko ihon ja estävät pisaroiden ja hiukkasten irtoamisen;
- on käytettävä asianmukaisia steriloituja jalkineita (esim. ylipuettavat kengänsuojat);
- housunlahkeet on työnnettävä jalkineiden sisään, ja vaatteiden hihat on työnnettävä suojavaatteita puettaessa käytettyjen käsineiden päällä olevien toisten steriilien käsineiden sisään;
- suojavaatteiden on minimoitava kuitujen tai hiukkasten irtoaminen ja pidettävä kehosta irtoavat hiukkaset vaatteiden sisällä. Suojavaatteiden kyky estää hiukkasia irtoamasta ja pitää hiukkaset vaatteiden sisällä on arvioitava vaatteiden kvalifioinnin yhteydessä;
- vaatteet on pakattava ja taiteltava siten, että työntekijät voivat pukea vaateen koskettamatta vaateen ulkopintaa ja ilman, että vaate koskettaa lattiaa.

(b) Luokka C:

- hiukset, parta ja viikset on peitettävä;
- on käytettävä yksi- tai kaksiosaisia suojavaatteita, joiden hihansuut kiristetään ja joissa on korkea kaulus, sekä asianmukaisesti desinfioituja kenkiä tai kengänpäällisiä. Suojavaatteiden on minimoitava kuitujen ja hiukkasten irtoaminen;
- luokan C tiloissa saatetaan edellyttää lisäsuojavaatteita, myös käsineitä ja kasvomaskia, kun suoritetaan toimintoja, jotka aiheuttavat kontaminaation riskin.

(c) Luokka D:

- hiukset, parta ja viikset on peitettävä;
- on käytettävä yleistä suojapukua ja asianmukaisesti desinfioituja kenkiä tai kengänsuojia;
- on toteutettava asianmukaiset toimenpiteet, jotta vältetään epäpuhtauksien kulkeutuminen puhdastilaan sen ulkopuolelta;
- luokan D tiloissa saatetaan edellyttää lisäsuojavaatteita, myös käsineitä ja kasvomaskia, kun suoritetaan toimintoja, jotka aiheuttavat kontaminaation riskin.

VI.13 Pukeutumisen puhdastiloja varten on tapahduttava pukuhuoneissa, joiden puhtausaste on riittävä, sen varmistamiseksi, että suojapuku säilyy puhtaana. Ulkovaatteita, myöskään sukia (muuta kuin henkilökohtaisia alusvaatteita), ei saa tuoda pukuhuoneisiin, jotka johtavat suoraan luokan B ja C tiloihin. Lisäksi ennen siirtymistä luokan B ja C pukuhuoneisiin on käytettävä yksi- tai kaksiosaisia suojavaatteita, jotka peittävät käsivarret ja sääret koko pituudelta, sekä jalat peittäviä suojasukkia. Suojapuvut ja -sukat eivät saa aiheuttaa kontaminaation riskiä pukeutumistilalle tai prosesseille.

- VI.14 Jokaisen luokan B tai A tilaan tulevan työntekijän on kunkin tilaan saapumisen yhteydessä pukeuduttava puhtaisiin, steriloituihin suojavaatteisiin (mukaan lukien silmäsuojaimet ja maskit), jotka ovat sopivankokoiset. Enimmäisaika, jona steriloitua suojavaatetusta voidaan käyttää ennen vaihtamista vuoron aikana, on määriteltävä osana suojavaatteiden kvalifiointia.
- VI.15 Käsineet on desinfioitava säännöllisesti toimien aikana. Vaatteet ja käsineet on vaihdettava välittömästi, jos ne vahingoittuvat ja aiheuttavat valmisteen kontaminaation riskin.
- VI.16 Uudelleenkäytettävät puhdistilavaatteet on puhdistettava pesutiloissa, jotka on riittävällä tavalla eristetty valmistustoiminnasta, käyttäen kvalifioitua prosessia, jolla varmistetaan, että kuidut tai hiukkaset eivät vahingoita tai saastuta vaatteita toistuvan pyykinpesuprosessin aikana. Käytetyt pesutilat eivät saa aiheuttaa kontaminaation tai ristikontaminaation riskiä. Pesemisen jälkeen ja ennen pakkaamista vaatteet on tarkastettava silmämääräisesti vaurioiden ja silmämääräisen puhtauden toteamiseksi. Vaatteiden käsittelyprosessit on vahvistettava osana vaatteiden kvalifiointia, ja niissä on mainittava pyykinpesu- ja sterilointisykliä enimmäismäärä.
- VI.17 Puhdistilassa on toteutettava mahdollisimman vähän toimia, jotka eivät ole kriittisiä valmistusprosessille, erityisesti kun siellä suoritetaan aseptisia toimia. Jotta vältetään hiukkasten ja organismien liiallinen irtoaminen, henkilöstön liikkumisen on oltava hidasta, kontrolloitua ja järjestelmällistä. Aseptisia toimia suorittavien työntekijöiden on noudatettava aseptista tekniikkaa kaikkina aikoina, jotta estetään ilmavirtojen muutokset, jotka saattavat johtaa huonolaatuisemman ilman syöttöön kriittiselle alueelle. Lisäksi liikettä kriittisen alueen vieressä on rajoitettava ja yksisuuntaisen (ensi-ilman) ilmavirran kulkureitin estämistä on vältettävä.

VII JAKSO

VALMISTUS- JA ERITYISTEKNOLOGIAT

VII.1 Loppusteriloitavat valmisteet ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1 Komponentit ja materiaalit on valmistettava vähintään luokan D puhdistilassa mikrobi-, endotoksiini-, pyrogeeni- ja hiukkaskontaminaation riskin rajoittamiseksi, jotta tuote soveltuu steriloitavaksi. Jos valmisteen mikrobikontaminaation riski on suuri tai epätavallinen (esimerkiksi jos valmiste aktiivisesti edistää mikrobien kasvua, sitä on säilytettävä pitkään ennen täyttööä tai sitä ei käsitellä pääasiassa suljetuissa astioissa), valmistus on suoritettava vähintään luokan C tilassa. Myös voiteet, emulsiovoiteet, suspensiot ja emulsiot on valmistettava vähintään luokan C tilassa ennen loppusterilointia.

Poiketen edellä tarkoitetusta luokkaa C koskevasta vaatimuksesta, poikkeustapauksissa, esimerkiksi silloin, kun valmistusprosessissa syntyy jauhetta/pölyä, eikä sitä voida kohtuudella estää, loppusteriloitavat valmisteet voidaan valmistaa luokan D tilassa. Valmistajan on tehtävä riskinarviointi luokan D käyttämisestä tällaisessa poikkeustapauksessa ja toteutettava asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, ettei tuotteen laatuun kohdistu kielteisiä vaikutuksia. Tämä on dokumentoitava osana kontaminaation kontrollistrategiaa.

- VII.1.2 Primaaripakkaukset ja niiden komponentit on puhdistettava validoiduilla prosesseilla sen varmistamiseksi, että hiukkas-, endotoksiini-, pyrogeeni- ja alkukontaminaatiota voidaan valvoa asianmukaisesti.

⁽¹⁴⁾ Tässä liitteessä 'loppusteriloinnilla' tarkoitetaan mikro-organismit tuhoavan sterilointiaineen tai -olosuhteiden soveltamista valmisteeseen sen loppupakkauksessa, jotta saavutetaan ennalta määritelty steriiliyden varmuustaso 10^{-6} tai sitä alhaisempi (esim. teoreettinen todennäköisyys siitä, että steriloidussa yksikössä tai sen pinnalla on yksi elinkelpoinen mikro-organisme, on enintään 1×10^{-6}).

- VII.1.3 Valmisteiden täyttö loppusterilointia varten on tehtävä vähintään luokan C tilassa. Jos valmisteeseen kohdistuva kontaminaatoriski on kuitenkin olosuhteista johtuen epätavallinen (esimerkiksi täyttö on hidasta, pakkausten kaulat leveitä tai ne ovat väistämättä avoimia kauemmin kuin muutaman sekunnin ennen sulkemista), valmiste on täytettävä luokan A tilassa ja taustatilan on oltava vähintään luokan C tila, ellei toteuteta lisätoimenpiteitä sen varmistamiseksi, ettei valmisteen laatuun kohdistu kielteisiä vaikutuksia, jolloin täyttö on suoritettava – vähintään – luokan D tilassa.
- VII.1.4 Alkukontaminaation tason ja hiukkasten määrän vähentämiseksi ennen täyttöä lopulliseen primaaripakkaukseen, pakkaamattoman liuoksen käsittelyyn on mahdollisuuksien mukaan sisällyttävä suodatusvaihe, jossa käytetään mikro-organismeja poistavia suodattimia, ja valmistamisen ja täytön välille on vahvistettava enimmäisaika.
- VII.1.5 Taulukossa 3 annetaan esimerkkejä eri luokissa toteutettavista toimista.

Taulukko 3

Esimerkkejä toiminnoista ja luokista loppusteriloitavien valmisteiden valmistuksessa ja käsittelyssä

Luokka A	Valmisteiden täyttö, kun mikrobikontaminaation riski on epätavallinen tai korkea, ellei alempi luokka ole perusteltu VII.1.3 jakson mukaisesti.
Luokka C	Liuosten valmistaminen, kun mikrobikontaminaation riski on epätavallinen tai korkea, ellei luokka D ole perusteltu VII.1.1 jakson toisen alakohdan mukaisesti. Valmisteiden täyttö (paitsi jos edellytetään luokkaa A), ellei luokka D ole perusteltu VII.1.3 jakson mukaisesti.
Luokka D	Liuosten ja komponenttien valmistelu sen jälkeen tapahtuvaa täyttöä varten.

VII.2 Aseptinen valmistus ja käsittely

- VII.2.1 Aseptinen prosessi on dokumentoitava osana kontaminaation kontrollistrategiaa. Erityisesti on yksilöitävä ja arvioitava aseptiseen prosessiin liittyvät riskit ja niihin liittyvät vaatimukset sekä asianmukaiset valvontatoimet, mukaan lukien näiden valvontatoimien hyväksymiskriteerit, seurantaa koskevat vaatimukset ja niiden tehokkuuden tarkastelu. Menetelmät ja menettelyt näiden riskien hallitsemiseksi on kuvattava selkeästi ja pantava täytäntöön. Hyväksyttävät jäännösriskit on dokumentoitava virallisesti.
- VII.2.2 Varotoimet, joilla minimoidaan mikrobi-, endotoksiini-, pyrogeeni- ja hiukkaskontaminaatio valmistuspaikassa, on kuvattava kontaminaation kontrollistrategiassa, ja ne on otettava huomioon aseptisten olosuhteiden valmistelussa kaikissa prosessin vaiheissa (mukaan lukien pakkaamattoman tuotteen sterilointia edeltävät ja sen jälkeiset vaiheet) siihen asti, että valmiste suljetaan sen loppupakkaukseen. Sellaisten materiaalien esiintyminen puhdistiloissa, joista voi irrota hiukkasia ja kuituja, on minimoitava.
- VII.2.3 Mahdollisuuksien mukaan on käytettävä laitteita, kuten RABS:ia, isolaattoreita tai muita järjestelmiä, joilla voidaan vähentää luokan A tiloihin kohdistuvien kriittisten toimenpiteiden⁽¹⁵⁾ tarvetta ja minimoida kontaminaatoriski. Robotiikkaa ja prosessien automatisointia voidaan myös harkita ihmisen suorittamien kriittisten toimenpiteiden eliminoinimiseksi (esim. kuumailmatunneli, lyofilisaattorin automaattinen kuormaaminen, SIP-sterilointi).
- VII.2.4 Taulukossa 4 annetaan esimerkkejä eri luokissa toteutettavista toimista.

⁽¹⁵⁾ Tässä liitteessä 'kriittisellä toimenpiteellä' tarkoitetaan kriittisellä alueella suoritettavaa toimea.

Taulukko 4

Esimerkkejä toiminnoista ja luokista aseptisessä valmistuksessa ja käsittelyssä

Luokka A	— Täyttölaitteiden aseptinen kokoonpano. — Liitokset, jotka tehdään aseptisissa olosuhteissa (joissa steriloidut tuotekontaktipinnat ovat avoimia) loppusterilointisuodattimen jälkeen. Liitoksiin on käytettävä SIP-sterilointia aina kun se on mahdollista. — Aseptinen punnitseminen ja sekoittaminen. — Steriilin pakkaamattoman tuotteen, pakkausten ja sulkimien täydennys. — Suojaamattomien (esim. pakkaamattomien) valmisteiden purkaminen sterilointilaitteista ja jäähdyttäminen. — Pakkaamattomien steriilien primaaripakkauskomponenttien asettaminen aseptiselle täyttölinjalle ja kuljettaminen. — Aseptinen täyttö, pakkausten, kuten ampullien, sulkeminen, injektioipullojen sulkeminen, avoimien tai osittain tulpitettujen injektioipullojen siirtäminen. — Lyofilisaattorin kuormaaminen.
Luokka B	— Luokan A tilan taustatila (jos ei käytetä isolaattoria). — Ympäröivältä tilalta suojattujen laitteiden, komponenttien ja lisätarvikkeiden siirtäminen ja valmistelu tuotavaksi luokan A tilaan.
Luokka C	— Suodatettavien liuosten valmistaminen, mukaan lukien näytteenotto ja jakelu.
Luokka D	— Laitteiden puhdistaminen. — Komponenttien, laitteiden ja varusteiden käsittely puhdistamisen jälkeen. — Puhdistettujen komponenttien, laitteiden ja varusteiden kokoaminen HEPA-suodatetussa ilmassa ennen sterilointia. — Suljettujen ja steriloitujen kertakäyttöjärjestelmien kokoaminen käyttäen sisäänrakennettuja steriilejä liitälaitteita ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Tässä liitteessä 'sisäänrakennetulla steriilillä liitälaitteella' tarkoitetaan laitetta, joka vähentää kontaminaatoriskiä liitosprosessin aikana; se voi olla mekaaninen tai sulatusliitäntä.

VII.2.5 Sellaisten valmisteiden osalta, joiden lopullista formulaatiota ei voida suodattaa, katsotaan asianmukaisiksi seuraavat toimenpiteet:

- kaikki valmisteen tai komponenttien kanssa kosketuksiin joutuvat laitteet on steriloitava ennen käyttöä;
- kaikki raaka-aineet tai väli tuotteet on steriloitava ja lisättävä aseptisesti;
- pakkaamattomat liuokset tai väli tuotteet on steriloitava.

VII.2.6 Sellaisten steriloitujen laitteiden, komponenttien ja lisätarvikkeiden, jotka joutuvat suoraan tai välillisesti kosketuksiin valmisteen kanssa, pakkaamisen, kokoamisen ja valmistelun on oltava aseptinen prosessi, ja ne on suoritettava luokan A tilassa, jonka taustatila on luokan B tila. Valmisteen täyttölinjan asentamisen ja täytön on oltava aseptinen prosessi, ja ne on suoritettava luokan A tilassa, jonka taustatila on luokan B tila. Jos käytetään isolaattoria, taustatilan on oltava tämän liitteen III.3.3 jakson mukainen.

VII.2.7 Tiettyjen valmisteiden, kuten voiteiden, emulsiovoiteiden, suspensioiden ja emulsioiden, valmistaminen ja täyttö on suoritettava luokan A tilassa, jonka taustatila on luokan B tila, kun valmiste ja ainesosat ovat alttiina ympäristölle eikä valmistetta sen jälkeen suodateta (steriilisuoatattimella) tai loppusteriloida. Jos käytetään isolaattoria tai RABS:a, taustatilan on oltava tämän liitteen III.3.3 jakson mukainen.

- VII.2.8 Aseptiset liitokset on suoritettava luokan A tilassa, jonka taustatila on luokan B tila, ellei niitä sen jälkeen steriloida SIP-steriloinnilla tai liitetä sisäänrakennetulla steriilillä liitäntälaitteella, joka minimoi välittömästä ympäristöstä aiheutuvan mahdollisen kontaminaation. Sisäänrakennetut steriilit liitäntälaitteet on suunniteltava siten, että ne vähentävät kontaminaatoriskiä. Jos käytetään isolaattoria, taustatilan on oltava tämän liitteen III.3.3 jakson mukainen.

Aseptiset liitännät on arvioitava asianmukaisesti, ja niiden tehokkuus on varmistettava.

- VII.2.9 Aseptiset käsittelyt (mukaan lukien muut kuin sisäänrakennetut steriilit liitäntälaitteet) on minimoitava hyödyntämällä teknisiä suunnitteluratkaisuja, kuten valmiiksi koottuja ja steriloituja laitteita. Valmisteen kanssa kosketukseen joutuvat putket ja laitteet on mahdollisuuksien mukaan koottava valmiiksi ja steriloitava.

- VII.2.10 On laadittava luettelo sallituista ja kvalifioituista toimenpiteistä, joita on ehkä tehtävä valmistuksen aikana. Ne voivat olla joko integroitua⁽¹⁶⁾ tai korjaavia. Integroitujen ja korjaavien toimenpiteiden tyyppi ja niiden toteuttamistapa on ensin arvioitava laaturiskinhallinnan periaatteiden ja aseptisen prosessin simuloinnin tulosten mukaisesti, ja ne on pidettävä ajan tasalla.

Toimenpiteet on suunniteltava huolellisesti sen varmistamiseksi, että olosuhteiden, prosessin ja valmisteen kontaminaatoriski minimoidaan tehokkaasti, mukaan lukien ilmavirtoihin ja kriittisiin pintoihin⁽¹⁷⁾ ja valmisteisiin kohdistuvien vaikutusten huomioon ottaminen. Teknisiä ratkaisuja on käytettävä aina, kun se on mahdollista, jotta voidaan minimoida työntekijöiden meneminen tilaan toimenpiteiden aikana. Aseptista tekniikkaa on noudatettava aina, mukaan lukien steriilien työkalujen käyttö käsittelyissä.

Ei-luvallisia/ei-kvalifioituja toimenpiteitä saa toteuttaa ainoastaan laatuysikön luvalla poikkeuksellisissa olosuhteissa ottaen asianmukaisesti huomioon toimenpiteeseen liittyvät riskit. Lisäksi suoritettua toimenpidettä koskevat tiedot on kirjattava, laatuysikön on arvioitava ne perusteellisesti ja ne on otettava asianmukaisesti huomioon erän vapauttamisen yhteydessä.

- VII.2.11 Toimenpiteet ja seisokit on kirjattava eräpöytäkirjaan. Jokainen linjan seisokki tai toimenpide ja niihin liittyvät aika ja tapahtuman kesto sekä niihin osallistuneet työntekijät on dokumentoitava riittävällä tavalla eräpöytäkirjaan.

- VII.2.12 Aseptisen käsittelyn valmistuksen ja prosessin kunkin vaiheen kesto on mahdollisuuksien mukaan minimoitava, ja niille on vahvistettava validoidut enimmäisajat, mukaan lukien seuraavat:

- laitteiden, komponenttien ja pakkauksen puhdistuksen, kuivauksen ja steriloinnin välinen kesto aika;
- steriloitujen laitteiden, komponenttien ja pakkausten kesto aika ennen käyttöä ja täytön/kokoonpanon aikana;
- dekontaminoitujen olosuhteiden, kuten RABS:n tai isolaattorin, kesto aika ennen käyttöä;
- aika valmisteen valmistuksen alkamisesta ja sen steriloinnista tai suodattuksesta mikro-organismeja poistavalla suodattimella (tapauksen mukaan) aseptisen täyttöprosessin loppumiseen. Kullekin valmisteelle on asetettava enimmäiskesto aika ottaen huomioon sen koostumus ja varastointimenetelmä;
- steriloidun valmisteen kesto aika ennen täyttöä;
- aseptinen käsittely aika; ja
- täyttö aika.

⁽¹⁶⁾ Tässä liitteessä 'integroiduilla toimenpiteillä' tarkoitetaan toimenpiteitä, jotka ovat erottamaton osa aseptista prosessia, joita tarvitaan joko asentamiseen, rutiinitoimintaan tai seurantaan (esim. aseptinen kokoaminen, säiliöiden täyttäminen, olosuhteenäytteiden ottaminen) ja jotka on otettu huomioon asiaa koskevissa toiminta-/työohjeissa.

⁽¹⁷⁾ Tässä liitteessä 'kriittisellä pinnalla' tarkoitetaan pintaa, joka voi joutua suoraan kosketukseen valmisteen, sen pakkauksen tai sulkimien kanssa tai muutoin vaikuttaa suoraan niiden steriiliyteen / kontaminoitumisen estämiseen.

VII.2.13 Henkilön, jolla on erityisasiantuntemusta aseptisesta käsittelystä, on valvottava aseptisiä toimintoja (mukaan lukien aseptisen prosessin simulaatio) säännöllisesti, jotta voidaan varmistaa toimintojen asianmukainen suorittaminen, mukaan lukien työntekijöiden käyttäytyminen puhdastilassa, ja puuttua epäasianmukaisiin käytäntöihin, jos niitä havaitaan.

VII.3 Viimeistelytoiminnot

VII.3.1 Avoimet primaaripakkaukset on säilytettävä luokan A olosuhteissa, ja tekniikan taustatilan on oltava asianmukainen III.3.3 jakson mukaisesti. Osittain tulpitettuihin injektiopulloihin tai esitetyttyihin ruiskuihin sovelletaan VII.7.6 jaksossa esitettyjä lisänäkökohtia.

VII.3.2 Loppupakkaukset on suljettava asianmukaisesti validoiduilla menetelmillä.

VII.3.3 Jos loppupakkaukset suljetaan sulatusliitännällä (esim. Blow-Fill-Seal- ja Form-Fill-Seal -pakkaukset, pieni- ja suuritilavuukset parenteraaliset pussit, lasi- tai muoviampullit), on vahvistettava pakkauksen tiiviyteen vaikuttavat kriittiset parametrit ja muuttujat, ja niitä on valvottava ja seurattava tehokkaasti toimintojen aikana.

Sulatusliitännällä suljettujen lasiampullien, BFS-yksiköiden ja pienikokoisten pakkausten (≤ 100 ml) eheys on testattava aina (100 %) validoiduilla menetelmillä. Sulatusliitännällä suljettujen suurikokoisten pakkausten (> 100 ml) osalta vähäisempi näytteenotto voi olla hyväksyttävää, jos se on tieteellisesti perusteltu ja perustuu tietoihin, jotka osoittavat nykyisen prosessin tasalaatuisuuden ja prosessivalvonnan korkean tason. Silmämääräinen tarkastus ei ole hyväksyttävä eheyden testausmenetelmä.

VII.3.4 Valmisteista, joissa käytetään muita järjestelmiä kuin sulatusliitainta, on otettava näytteet, ja niiden eheys on tarkastettava validoiduilla menetelmillä. Testaustiheyden on perustuttava käytettävistä pakkaus- ja suljinjärjestelmistä saatuun tietämykseen ja kokemukseen. Näytteenottosuunnitelman on oltava tieteellisesti perusteltu, ja sen on perustuttava tietoon, jota saadaan esimerkiksi toimittajalta, pakkauskomponenttien laatuvaatimuksista ja prosessin tuntemisesta.

VII.3.5 Tyhjiössä suljetut pakkaukset on testattava tyhjiön ylläpidon osalta asianmukaisen ennalta määritellyn ajanjakson jälkeen ennen sertifiointia/vapauttamista sekä säilyvyysaikana.

VII.3.6 Pakkauksen sulkimien eheyden validoinnissa on otettava huomioon mahdolliset kuljetusvaatimukset, jotka voivat vaikuttaa kielteisesti pakkauksen eheyteen (esim. paineen lasku tai ääriämpötilat).

VII.3.7 Jos injektiopullojen tiivistyskorkkien puristamiseen käytettävät laitteet voivat tuottaa suuria määriä elinkyvyttömiä hiukkasia, hiukkaskontaminaation estämiseksi on toteutettava toimenpiteitä, kuten laitteiden sijoittaminen fyysisesti erilliseen paikkaan, jossa on riittävä ilmanpoisto.

VII.3.8 Aseptisesti täytettyjen injektiopullojen korkittaminen voidaan suorittaa aseptisena prosessina, jossa käytetään steriloituja tiivistyskorkkeja, tai puhtaana prosessina aseptisen käsittelyalueen ulkopuolella. Jos käytetään jälkimmäistä toimintatapaa, injektiopullot on pidettävä suojattuna luokan A olosuhteissa aseptiselta käsittelyalueelta poistumiseen asti, ja sen jälkeen tulpitettuja injektiopulloja on suojattava luokan A mukaisella ilmansyötöllä⁽¹⁸⁾, kunnes tiivistyskorkki on puristettu. Luokan A mukaisen ilmansyötön taustatilan on täytettävä vähintään luokan D vaatimukset.

Jos korkittaminen on manuaalinen prosessi, se on suoritettava luokan A olosuhteissa joko asianmukaisesti suunnitellussa isolaattorissa tai luokan A tilassa, jonka taustatila on luokan B tila.

⁽¹⁸⁾ Tässä liitteessä 'luokan A mukaisella ilmansyötöllä' tarkoitetaan ilmaa, joka on kulkenut sellaisen suodattimen läpi, jolla voidaan tuottaa kokonaishiukkaskaslaadultaan luokassa A edellytettyä ilmaa, mutta hiukkasseurantaa ei ole pakko suorittaa jatkuvasti eikä luokan A rajoja-arvoja ole pakko noudattaa.

- VII.3.9 Jos aseptisesti täytetyn valmisteen korkittaminen suoritetaan puhtaana prosessina, jonka suojana on luokan A mukainen ilmansyöttö/-virtaus, injektiopullot, joiden tulppa on kadonnut tai siirtynyt, on hylättävä ennen korkittamista. Käytössä on oltava tulppien korkeuden havaitsemista varten automatisoidut menetelmät, jotka on kvalifioitu asianmukaisesti.
- VII.3.10 Jos työntekijöiden on suoritettava toimenpiteitä korkitusasemalla, on toteutettava asianmukaisia teknisiä ja organisatorisia toimia, jotta estetään suora kosketus injektiopulloihin ja minimoidaan kontaminaatio. RABS ja isolaattorit voivat olla hyödyllisiä vaadittujen olosuhteiden varmistamisessa.
- VII.3.11 Kaikki parenteraalisten valmisteen täytetyt pakkaukset on tarkastettava yksitellen ulkoisen kontaminaation tai muiden poikkeamien havaitsemiseksi. Poikkeamien luokittelu, mukaan lukien niiden kriittisyys, on vahvistettava kvalifioinnissa riskien ja aiempien tietojen perusteella. Huomioon otettavia tekijöitä ovat muun muassa poikkeaman mahdollinen vaikutus hoidettavaan eläimeen ja antoreittiin. On perustettava poikkeamatietopankki, joka kattaa kaikki tiedossa olevat poikkeamat, ja sitä on käytettävä tuotanto- ja laadunvarmistushenkilöstön kouluttamiseen.
- Kriittiset poikkeamat on tunnistettava etukäteen eikä myöhemmin tapahtuvassa näytteenotossa ja hyväksyttävien pakkausten tarkastuksessa. Kaikista myöhemmin havaituista kriittisistä poikkeamista on käynnistettävä tutkimus, koska ne viittaavat alkuperäisen tarkastusprosessin mahdolliseen epäonnistumiseen.
- Erät, joissa on epätavallisen paljon poikkeamia, on tutkittava suhteessa prosessin poikkeamia koskeviin rutiininomaisiin lukuihin (jotka perustuvat rutiininomaisiin tietoihin ja trenditietoihin).
- VII.3.12 Kun tarkastuksia tehdään manuaalisesti, on varmistettava asianmukaiset ja valvotut valaistus- ja taustaolosuhteet. Tarkastusten määrää on valvottava asianmukaisesti, ja ne on kvalifioitava. Tarkastuksen suorittavat työntekijät on kvalifioitava silmämääräiseen tarkastamiseen (käyttäen silmälasia, jos sellaisia käytetään tavallisesti) vähintään kerran vuodessa. Kvalifiointi on suoritettava käyttäen asianmukaisia näytteitä valmistajan poikkeamatietopankista ja ottaen huomioon pahimman mahdollisen tilanteen skenaariot (esim. tarkastusaika, linjan nopeus, kun valmiste siirretään työntekijälle kuljetinhihnajärjestelmällä, pakkauksen koko tai väsymys), ja siihen on sisällyttävä myös näöntarkastukset. Työolosuhteiden on oltava riittävät häiritsevien tekijöiden vähentämiseksi, ja työntekijän väsymyksen minimoimiseksi on pidettävä säännöllisesti riittävän pitkiä taukoja.
- VII.3.13 Jos käytetään automaattisia tarkastusmenetelmiä, prosessi on validoitava tiedossa olevien poikkeamien (jotka voivat vaikuttaa valmisteen laatuun tai turvallisuuteen) havaitsemiseksi. Automatisoitujen menetelmien suorituskyvyn on oltava yhtä suuri tai parempi kuin manuaalisten tarkastusmenetelmien. Laitteen suorituskykyä on testattava edustavilla poikkeamilla ennen aloittamista ja säännöllisin väliajoin koko erän aikana.
- VII.3.14 Tarkastuksen tulokset sekä poikkeamatyyppien ja -määrien trendit on kirjattava. Eri poikkeamatyyppien hylkäämistasot on myös luokiteltava tilastollisten periaatteiden perusteella. Jos havaitaan epäsuotuisia trendejä, on arvioitava niiden vaikutus markkinoilla oleviin eriin.
- VII.4 **Sterilointi**
- VII.4.1 *Yleiset vaatimukset*
- VII.4.1.1 Lopputuotteet on mahdollisuuksien mukaan loppusteriloitava käyttäen validoitua ja valvottua sterilointiprosessia, koska näin saadaan parempi varmuus steriiliydestä kuin validoidulla ja valvotulla steriilisuodatusprosessilla ja/tai aseptisellä käsittelyllä. Jos valmistetta ei ole mahdollista loppusteriloida, steriiliyden varmistamiseksi on harkittava, että aseptisen käsittelyn yhteydessä käytetään aseptisen käsittelyn jälkeen tehtävää lämpökäsittelyä ⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁹⁾ Tässä liitteessä 'aseptisen käsittelyn jälkeen tehtävällä lämpökäsittelyllä' tarkoitetaan aseptisen käsittelyn jälkeen tehtävää höyrykäsittelyä, jonka on osoitettu varmistavan steriiliytason $\leq 10^{-6}$ mutta jossa höyrysterilointia koskevat vaatimukset (esim. $F_0 \geq 8$ min) eivät täyty. Tästä voi olla hyötyä myös sellaisten virusten tuhoamisessa, joita ei voida poistaa suodattamalla.

- VII.4.1.2 Sterilointiin käytettävien laitteiden ja syklin/ohjelman valinnan, suunnittelun ja sijainnin on perustuttava tieteellisiin periaatteisiin ja tietoihin, jotka osoittavat sterilointiprosessin toistettavuuden ja luotettavuuden. Kaikki parametrit on määriteltävä, ja kriittisiä parametreja on valvottava ja seurattava, ja ne on kirjattava.
- VII.4.1.3 Kaikki sterilointiprosessit on validoitava. Validointitutkimuksissa on otettava huomioon valmisteen koostumus, varastointiolosuhteet ja steriloitavan valmisteen tai materiaalin valmistuksen aloittamisen ja sen steriloinnin välinen enimmäisaika. Ennen sterilointiprosessin toteuttamista sen soveltuvuus valmisteeseen ja laitteisiin sekä sen tehokkuus haluttujen sterilointiolosuhteiden saavuttamisessa johdonmukaisesti kunkintyyppisen käsiteltävän kuorman kaikissa osissa on validoitava fysikaalisilla mittauksilla ja tarvittaessa biologisilla indikaattoreilla⁽²⁰⁾. Tehokkaana steriloinnin varmistamiseksi prosessi on suunniteltava siten, että koko valmiste sekä laitteiden ja komponenttien pinnat käsitellään vaaditulla tavalla.
- VII.4.1.4 Erityistä huomiota on kiinnitettävä, jos hyväksyttyä valmisteen sterilointimenetelmää ei kuvata farmakopean nykyisessä painoksessa tai kun sitä käytetään valmisteeseen, joka ei ole yksinkertainen vesiliuos. Mahdollisuuksien mukaan valitaan lämpösterilointi.
- VII.4.1.5 Kaikille sterilointiprosesseille on vahvistettava validoidut kuormausmallit, ja ne on validoitava uudelleen määräajoin. Enimmäis- ja vähimmäiskuormat on otettava huomioon myös osana kokonaiskuorman validointistrategiaa.
- VII.4.1.6 Sterilointiprosessin validointi on tarkistettava säännöllisin väliajoin riskin perusteella. Lämpösterilointisyklit on validoitava uudelleen vähintään kerran vuodessa sellaisten kuormausmallien osalta, jotka katsotaan pahimmaksi mahdolliseksi tilanteeksi. Muut kuormausmallit on validoitava sopivalla tiheydellä, joka on perusteltava osana kontaminaation kontrollistrategiaa.
- VII.4.1.7 Kaikille sterilointiprosesseille on vahvistettava rutiininomaiset käyttöparametrit, kuten fyysiset parametrit ja kuormausmallit, ja niitä on noudatettava.
- VII.4.1.8 On otettava käyttöön mekanismeja sellaisen sterilointisyklin havaitsemiseksi, joka ei ole validoitujen parametrien mukainen. Kaikki epäonnistuneet sterilointiprosessit tai sellaiset sterilointiprosessit, jotka poikkesivat validoidusta prosessista (esim. pidemmät tai lyhyemmät vaiheet, kuten kuumennussyklit), on tutkittava.
- VII.4.1.9 Asianmukaisiin paikkoihin sijoitettuja soveltuvia biologisia indikaattoreita on pidettävä sterilointiprosessin validointia tukevana lisämenetelmänä. Biologiset indikaattorit on säilytettävä ja niitä on käytettävä valmistajan ohjeiden mukaisesti. Jos biologisia indikaattoreita käytetään validoinnin tueksi ja/tai sterilointiprosessin (esim. etyleenioksidi) seuraamiseksi, positiiviset testiainekset/kontrollit on testattava kunkin sterilointisyklin osalta. Jos käytetään biologisia indikaattoreita, on lisäksi toteutettava tiukkoja varotoimia, jotta vältetään mikrobikontaminaation siirtyminen valmistus- tai muihin testausprosesseihin. Biologisten indikaattorien tuloksia ei voida yksinään käyttää muiden kriittisten parametrien ja prosessin osatekijöiden syrjäyttämiseen.
- VII.4.1.10 Biologisten indikaattorien luotettavuus on tärkeää. Sen vuoksi toimittajat on kvalifioitava ja kuljetus- ja varastointiolosuhteita on valvottava sen varmistamiseksi, että niiden laatu ei vaarannu. Ennen biologisten indikaattorien uuden erän käyttöä on varmistettava erän indikaattoriorganismien populaatio, puhtaus ja tunnistetiedot. Muissa kriittisissä parametreissa, kuten D-⁽²¹⁾ ja Z-arvoissa⁽²²⁾, voidaan yleensä käyttää kvalifioitujen toimittajan antamaa erätodistusta.

⁽²⁰⁾ Tässä liitteessä 'biologisilla indikaattoreilla' tarkoitetaan mikro-organismipopulaatiota, joka on siirrostettu sopivaan väliaineeseen (esim. liuos, pakkaus tai suljin) ja sijoitettu sterilaattoriin, kuormaan tai huoneeseen fysikaalisen tai kemiallisen prosessin sterilointi- tai desinfiointisyklin tehokkuuden määrittämiseksi. Käytettävä testimikro-organismi on valittava ja validoitava sen perusteella, miten vastustuskykyinen se on kyseiselle prosessille. Biologisen indikaattorin laadun määrittävät saapuvan erän D-arvo, mikrobimäärä ja puhtaus.

⁽²¹⁾ Tässä liitteessä 'D-arvolla' tarkoitetaan sterilointiparametrin (kesto tai absorboitunut annos) arvoa, joka tarvitaan elinkykyisten organismien määrän vähentämiseksi 10 prosenttiin alkuperäisestä määrästä.

⁽²²⁾ Tässä liitteessä 'Z-arvolla' tarkoitetaan lämpötilaeroa, joka johtaa biologisten indikaattorien D-arvon kymmenkertaiseen muutokseen.

VII.4.1.11 Tuotteet, laitteet ja komponentit, joita ei ole steriloitu, on erotettava selkeästi niistä tuotteista, laitteista ja komponenteista, jotka on steriloitu asianmukaisin keinoin. Laitteisiin, kuten tuotteiden kuljettamiseen käytettäviin koreihin tai kaukaloihin, muihin varusteisiin ja/tai komponentteihin on merkittävä selvästi (tai niitä on seurattava sähköisesti) tuotteen nimi ja eränumero sekä maininta siitä, onko ne steriloitu vai ei. Tarvittaessa sen osoittamiseen, että erä (tai materiaalin osaerä, komponentti tai laite) on kulkenut sterilointiprosessin läpi, voidaan käyttää indikaattoreita, kuten autoklaaviteippiä tai säteilytyindikaattoreita. On huomattava, että nämä indikaattorit osoittavat ainoastaan, että sterilointiprosessi on toteutettu, mutta ne eivät ole osoitus steriiliydestä tai vaaditun steriiliyden varmuustason saavuttamisesta.

VII.4.1.12 Sterilointitietojen on oltava saatavilla jokaisesta sterilointisyklistä. Kullakin syklillä on oltava yksilöllinen tunniste. Nämä tiedot on tarkastettava, ja niitä on pidettävä osana erän sertifiointi-/vapauttamismenettelyä.

VII.4.1.13 Tarvittaessa materiaalit, laitteet ja komponentit on steriloitava kyseiseen materiaaliin soveltuvilla validoiduilla menetelmillä. Uudelleen kontaminoitumisen estämiseksi ne on steriloinnin jälkeen suojattava asianmukaisesti.

Jos steriloituja tavaroita ei käytetä välittömästi steriloinnin jälkeen, ne on varastoitava asianmukaisesti suljetuissa pakkauksissa, ja niille on vahvistettava enimmäiskesto aika (hold time). Jos se on perusteltua, komponentteja, jotka on pakattu pakkauksiin, joissa on useita steriilejä pakkauskerroksia, ei tarvitse varastoida puhdastilaan, jos steriilin pakkauksen eheys ja rakenne mahdollistavat sen, että työntekijät voivat helposti desinfioida tavarat luokan A tiloihin siirrettäessä (esimerkiksi käyttämällä useita steriilejä suojauksia, jotka voidaan poistaa kunkin alemmasta luokasta ylempään luokkaan siirron yhteydessä). Jos suoja saavutetaan käyttämällä suljettua pakkausta, pakkausprosessin on tapahduttava ennen sterilointia.

VII.4.1.14 Suljetuissa pakkauksissa olevat steriloidut materiaalit, laitteet, komponentit ja lisätarvikkeet siirretään luokan A tiloihin käyttäen asianmukaisia validoituja menetelmiä (esimerkiksi sulkua tai läpiantoluukkuja). Suljetun pakkauksen ulkopuoli on desinfioitava. Myös nopeiden siirtoporttien⁽²³⁾ käyttöä voidaan harkita. On osoitettava, että käytetyillä menetelmillä voidaan tehokkaasti hallita luokan A ja B tilojen mahdollista kontaminaatoriskiä ja että desinfiointimenettely vähentää tehokkaasti pakkausten kontaminaation hyväksyttävälle tasolle, jotta ne voidaan tuoda luokan A ja B tiloihin.

VII.4.1.15 Jos materiaalit, laitteet, komponentit ja lisätarvikkeet steriloidaan suljetuissa pakkauksissa tai säilytysastioissa, pakkauksen on oltava sellainen, että se minimoi hiukkas-, mikrobi-, endotoksiini-, pyrogeeni- tai kemiallisen kontaminaation riskin ja on yhteensopiva valitun sterilointimenetelmän kanssa. Pakkausten sulkemisprosessi on validoitava. Validoinnissa on otettava huomioon steriilin suojajärjestelmän eheys, enimmäiskesto aika (hold time) ennen sterilointia ja steriloitujen tavaroiden enimmäissäilyvyysaika. Kunkin steriloidun tavaroiden steriilin suojajärjestelmän eheys on tarkastettava ennen käyttöä.

VII.4.1.16 Sellaisten materiaalien, laitteiden, komponenttien ja lisätarvikkeiden osalta, jotka eivät ole suoraan tai välillisesti kosketuksissa valmisteeseen ja jotka edellyttävät aseptista käsittelyä mutta joita ei voida steriloida, on otettava käyttöön tehokas ja validoitu desinfiointi- ja siirtoprosessi. Desinfioinnin jälkeen nämä tavarat on suojattava, jotta estetään niiden uudelleen kontaminoituminen. Nämä tavarat sekä muut mahdolliset kontaminaatioreitit on sisällytettävä olosuhdeseurantaohjelmaan.

VII.4.2 *Sterilointi lämmön avulla*

VII.4.2.1 Jokainen lämpösterilointisykli on kirjattava joko sähköisesti tai paperikopiona käyttäen riittävän tarkkoja ja täsmällisiä laitteita. Käytettävän järjestelmän valvonta- ja seurantalaitteissa on oltava suoja- ja/tai varajärjestelmiä sellaisen syklin havaitsemiseksi, joka ei ole validoitujen sykliparametrien mukainen, ja tällaisen syklin keskeyttämiseksi tai hylkäämiseksi (esim. käyttämällä riippumattomiin valvonta- ja seurantajärjestelmiin kytkettyjä kaksikerroksisia/kaksinkertaisia näytteenottimia).

⁽²³⁾ Tässä liitteessä 'nopealla siirtojärjestelmällä/-portilla' tarkoitetaan järjestelmää, jota käytetään tavaroiden siirtämiseen RABS:iin tai isolaattoriin ja joka minimoi kriittiselle alueelle aiheutuvan riskin. Esimerkkinä voidaan mainita nopea siirtosäiliö, jossa on alfa-/beetaportti.

- VII.4.2.2 Valvontaan ja/tai kirjaamiseen käytettävien lämpötila-antureiden sijainti on määriteltävä validoinnin aikana järjestelmän rakenne huomioon ottaen, jotta ne voidaan kirjata oikein ja jotta ne edustavat syklin rutiinolosuhteita. Validointitutkimuksissa on osoitettava järjestelmän hallinta- ja kirjauslaitteiden antureiden sijaintien soveltuvuus, ja niihin on sisällyttävä näiden antureiden toiminnan ja sijainnin varmistaminen käyttämällä riippumattonta seuranta-anturia, joka sijaitsee samassa paikassa validoinnin aikana.
- VII.4.2.3 Koko kuorman on saavutettava vaadittu lämpötila ennen sterilointiajan mittaamisen aloittamista. Sterilointisykleissä, joita valvotaan käyttämällä kuorman sisällä olevaa vertailuanturia, on kiinnitettävä erityistä huomiota sen varmistamiseen, että kuorma-anturin lämpötilaa valvotaan määritellyn lämpötila-alueen puitteissa ennen syklin aloittamista.
- VII.4.2.4 Kun lämpösterilointisyklin korkean lämpötilan vaihe on saatu päätökseen, on toteutettava varotoimenpiteitä steriloidun kuorman kontaminaation estämiseksi jäähdytysnesteiden tai -kaasut, jotka joutuvat kosketuksiin valmisteen tai steriloidun materiaalin kanssa, on steriloitava. Lisävaatimukset, joita sovelletaan, kun parametrinen vapauttaminen on sallittu, vahvistetaan liitteessä IX.
- VII.4.3 *Höyrysterilointi*
- VII.4.3.1 Höyrysterilointi voidaan saavuttaa käyttämällä höyryä (suora tai välillinen kosketus) tai muita järjestelmiä, kuten ylikuumennettuja vesijärjestelmiä (kaskadi- tai upotussyklejä), joita voidaan käyttää pakkauksiin, jotka voivat vahingoittaa muunlaisilla sykleillä (esim. Blow-Fill-Seal -pakkaukset, muovipussit).
- VII.4.3.2 Steriloitavien tavaroiden, lukuun ottamatta suljetuissa pakkauksissa olevia valmisteita, on oltava kuivia ja pakattuina suojajärjestelmään, joka mahdollistaa ilman poistamisen ja höyryn läpäisyn ja estää uudelleen kontaminoitumisen steriloinnin jälkeen. Kaikkien kuormassa olleiden tavaroiden on oltava kuivia, kun ne poistetaan sterilaattorista. Kuorman kuivuus on varmistettava silmämääräisellä tarkastuksella osana sterilointiprosessin hyväksyntää.
- VII.4.3.3 Huokoisten syklien (kovien tavaroiden) osalta prosessin seurannassa on mitattava aika, lämpötila ja paine, ja ne on kirjattava. Jokainen steriloitu tavara on tarkastettava vaurioiden, pakkausmateriaalin eheyden ja kosteuden varalta, kun se poistetaan autoklaavista. Kaikki tarkoitukseen soveltumattomiksi todetut tavarat on poistettava valmistusalueelta, ja niistä on tehtävä tutkimus.
- VII.4.3.4 Sellaisten autoklaavien osalta, joilla voidaan suorittaa sterilointisykli esityhjiön avulla, kammion viemärin lämpötila kirjataan koko sterilointijakson ajan. Tarvittaessa voidaan käyttää myös kuorma-antureita, mutta valvontajärjestelmän on liityttävä kuorman validointiin. SIP-steriloinnissa lämpötila on kirjattava asianmukaisissa lauhdutetun höyryn poistopaikoissa koko sterilointijakson ajan. Huokoisten tavaroiden syklien validoinnissa on laskettava tasapainottumisaika ⁽²⁴⁾, altistusaika, paineen ja lämpötilan korrelaatio sekä altistuksen aikainen vähimmäis-/enimmäislämpötila-alue. Nesteiden syklin validoinnissa on otettava huomioon lämpötila, aika ja/tai F_0 -arvo ⁽²⁵⁾. Kriittisiin prosessiparametreihin on sovellettava määritellyjä raja-arvoja (mukaan lukien asianmukaiset toleranssit), ja ne on vahvistettava osana steriloinnin validointia ja rutiinisyklin hyväksymiskriteerejä.
- VII.4.3.5 Sterilaattorille on tehtävä määräajoin (yleensä viikoittain) vuototestit, kun sykliin kuuluu tyhjiövaihe ja kun järjestelmä palautetaan – steriloinnin jälkeen – sterilaattoria ympäröivää tilaa alhaisempaan paineeseen.

⁽²⁴⁾ Tässä liitteessä 'tasapainottumisaika' tarkoitetaan aikaa, joka kuluu sterilointilämpötilan saavuttamisen viitemittauspisteessä ja sterilointilämpötilan saavuttamisen kaikissa kuorman kohdissa välillä.

⁽²⁵⁾ Tässä liitteessä ' F_0 -arvolla' tarkoitetaan kuollettavuutta, joka ilmaistaan minuutteina prosessin tuottamassa sterilointikuorman viitelämpötilassa sellaisten mikro-organismien osalta, joilla on tietty teoreettinen z-arvo.

- VII.4.3.6 Jos sterilointiin sisältyy ilmanpuhdistus (esim. huokoiset autoklaavikuormat, lyofilisaattorin kammiot), ilmanpoistosta on oltava riittävä varmuus ennen sterilointia ja sen aikana. Autoklaavien osalta tähän on sisällyttävä ilmanpoiston testisykli (yleensä päivittäin) tai ilmantunnistinjärjestelmän käyttö. Steriloitavat kuormat on suunniteltava siten, että ne edistävät tehokasta ilmanpoistoa ja ovat läpäiseviä, jotta estetään lauhdutetun höyryn kertyminen.
- VII.4.3.7 Loppusteriloitavien ei-jäykkien pakkausten, kuten Blow-Fill-Seal- tai Form-Fill-Seal -tekniikan avulla valmistettujen pakkausten, vääntymisen ja vahingoittumisen on estettävä asianmukaisella syklin suunnittelulla ja valvonnalla (esimerkiksi oikeat paine, kuumennus- ja jäähdytysnopeus sekä kuormausmallit).
- VII.4.3.8 Jos käytetään SIP-sterilointia (esim. kiinteät putkistot, säilytysastiat ja lyofilisaattorin kammiot), järjestelmä on suunniteltava ja validoitava asianmukaisesti sen varmistamiseksi, että järjestelmän kaikki osat käsitellään vaaditulla tavalla. Järjestelmää on valvottava lämpötilan, paineen ja ajan suhteen asianmukaisissa paikoissa rutiininomaisen käytön aikana sen varmistamiseksi, että kaikki alueet steriloidaan tehokkaasti ja toistettavasti. Näiden paikkojen on osoitettava edustavan hitaimmin lämppeäviä paikkoja ja korreloivan niiden kanssa alkuperäisen ja rutiininomaisen validoinnin aikana. Kun järjestelmä on steriloitu SIP-steriloinnilla, se on säilytettävä suljettuna ja, jos asiaankuuluvat toiminnot sitä edellyttävät, ylipaineessa, tai sen on oltava muulla tavoin varustettu steriilisuodattimella ennen käyttöä.
- VII.4.3.9 Nestekuormien sykleissä, joissa lämmönsiirtoaineena käytetään ylikuumennettua vettä, kuumennetun veden on yletyttävä johdonmukaisesti kaikkiin vaadittuihin kontaktipisteisiin. Alkuperäisiin kvalifiointeihin on sisällyttävä koko kuorman lämpötilakartoitus. Laitteistolle on tehtävä rutiininomaisia tarkastuksia sen varmistamiseksi, että suuttimet (joista vesi johdetaan) eivät ole tukkeutuneet eikä viemäreissä ole roskia.
- VII.4.3.10 Autoklaavissa, jossa käytetään ylikuumennettua vettä, tapahtuvan nesteiden steriloinnin validointiin on sisällyttävä koko kuorman lämpötilakartoitus sekä lämmön läpäisy- ja toistettavuustutkimukset. Kuorman kaikkien osien on lämmentävä tasaisesti ja saavutettava haluttu lämpötila määrätyssä ajassa. Lämpötilan rutiininomaiseen seurantaan tarkoitettujen antureiden on oltava kvalifioinnin aikana yksilöidyssä pahimman mahdollisen tilanteen paikoissa.
- VII.4.4 *Kuumailmasterilointi*
- VII.4.4.1 Kuumailmasteriloinnissa valmisteen tai tavaran sterilointiin käytetään korkeita ilman tai kaasun lämpötiloja. Se on erityisen hyödyllinen vaikeasti poistettavien lämpöä hyvin sietävien epäpuhtauksien, kuten endotoksiinin/pyrogeenin, poistamisessa lämmön avulla. Valmisteen, komponenttien tai laitteiden altistumisaajan ja -lämpötilan yhdistelmällä on saatava aikaan riittävä ja toistettavissa oleva kuollettavuuden ja/ tai endotoksiinin/pyrogeenin inaktiivoinnin tai poistamisen taso vahvistettujen raja-arvojen puitteissa tapahtuvassa rutiininomaisessa käytössä. Prosessi voidaan suorittaa uunissa tai jatkuvatoimisissa tunneliprosessissa, esimerkiksi lasipakkausten sterilointia ja depyrogenointia varten.
- VII.4.4.2 Kuumailmasterilointi-/depyrogenointitunnelit on suunniteltava siten, että ilmavirta suojaa luokan A sterilointialueen eheyttä ja suorituskyykyä säilyttämällä asianmukaiset paine-erot ja ilmavirran koko tunnelissa. Ilmanpaine-erojen profiilit on arvioitava. Ilmavirran muutosten vaikutukset on arvioitava sen varmistamiseksi, että lämpöprofiili säilyy. Kaiken tunneliin syötettävän ilman on läpäistävä vähintään HEPA-suodatin, ja ilmansuodattimen eheyden osoittamiseksi on tehtävä testejä määräajoin (vähintään puolivuositain). Lisäksi kaikki steriloitavien komponenttien kanssa kosketuksiin joutuvat tunnelin osat on steriloitava tai desinfioitava asianmukaisesti.
- Validoinnin ja/tai rutiiniprosessin aikana huomioon otettavia kriittisiä prosessiparametreja ovat muun muassa seuraavat:
- hihnan nopeus tai pysähtymisaika sterilointialueella;
 - lämpötila – vähimmäis- ja enimmäislämpötilat;

- materiaalin/tavaran lämmönläpäisevyys;
 - lämmön jakautuminen/tasaisuus;
 - ilmanpaine-erojen profiileissa määriteltyjen ilmavirtojen korrelointi lämmön jakautumista ja läpäisevyyttä koskevien tutkimusten kanssa.
- VII.4.4.3 Kun lämpökäsittelyä käytetään osana depyrogenointiprosessia, joka koskee laitetta tai materiaalia, joka joutuu kosketuksiin komponentin tai valmisteiden kanssa, on suoritettava validointitutkimuksia sen osoittamiseksi, että prosessi tuottaa soveltuvan F_h -arvon ⁽²⁶⁾ ja endotoksiinipitoisuuden vähentyminen on vähintään $3 \log_{10}$. Kun tämä saavutetaan, steriloinnin osoittamiselle ei ole lisävaatimuksia.
- VII.4.4.4 Validoinnin aikana on käytettävä pakkauksia, joihin on lisätty endotoksiinia, ja tehtävä täydellinen saantolaskelma. Pakkausten on edustettava tavanomaisesti käsiteltäviä materiaaleja (pakkausmateriaalien koostumuksen, huokoisuuden, mittojen ja nimellistilavuuden osalta). Myös endotoksiinien määrittäminen ja saantotehokkuus on osoitettava.
- VII.4.4.5 Kuumailmauuneja käytetään yleensä primaaripakkausten komponenttien, lähtöaineiden tai vaikuttavien aineiden sterilointiin tai depyrogenointiin, mutta niitä voidaan käyttää myös muissa prosesseissa. Niitä on pidettävä ylipaineessa suhteessa alempitaisoihin puhtasalueisiin koko steriloinnin ajan ja steriloinnin jälkeen, ellei pakkauksen eheyttä pidetä yllä. Kaiken uuniin tulevan ilman on kuljettava HEPA-suodattimen läpi. Kvalifioinnin ja/tai rutiiniprosessoinnin aikana huomioon otettavia kriittisiä prosessiparametreja ovat muun muassa seuraavat:
- lämpötila;
 - altistusjakso/-aika;
 - kammion paine (ylipaineen ylläpitämiseksi);
 - ilmavirran nopeus;
 - ilman laatu uunissa;
 - materiaalin/tavaroiden lämmönläpäisevyys (hitaasti lämpenevät kohdat);
 - lämmön jakautuminen/tasaisuus;
 - steriloitavien tai depyrogenoitavien tavaroiden kuormausmallit ja rakenne, mukaan lukien vähimmäis- ja enimmäiskuormat.
- VII.4.5 *Sterilointi säteilyttämällä*
- VII.4.5.1 Sterilointia säteilyttämällä käytetään pääasiassa lämpöherkkien materiaalien ja valmisteiden sterilointiin. Ultraviolettisäteilytys ei ole hyväksyttävä sterilointimenetelmä. Ionisoivan säteilyn käyttöä steriloinnissa koskevat erityisvaatimukset vahvistetaan liitteessä VII.
- VII.4.5.2 Validointimenettelyillä on varmistettava, että valmisteiden ja pakkausten tiheyden vaihtelun vaikutukset otetaan huomioon.
- VII.4.6 *Sterilointi etyleenioksidilla*
- VII.4.6.1 Tätä menetelmää saa käyttää vain, jos mikään muu menetelmä ei ole käytännössä mahdollinen. Prosessin validoinnin aikana on osoitettava, että valmisteeseen ei kohdistu haitallisia vaikutuksia ja että kaasunpoiston olosuhteet ja aika soveltuvat siihen, että etyleenioksidikaasun ja reaktiotuotteiden jäämät voidaan vähentää kyseiselle valmisteelle tai materiaalille määriteltyjen hyväksyttävien raja-arvojen tasolle.

⁽²⁶⁾ Tässä liitteessä 'F_h-arvolla' tarkoitetaan kuollettavuutta, joka ilmaistaan minuutteina prosessin tuottamassa sterilointikuorman viitelämpötilassa sellaisten mikro-organismien osalta, joilla on tietty teoreettinen z-arvo.

- VII.4.6.2 Kaasun ja mikrobisolujen välinen suora kosketus on olennaista. Sen vuoksi on toteutettava varotoimenpiteitä, jotta vältetään sellaisten organismien läsnäolo, jotka todennäköisesti ovat suljettuina materiaalin, kuten kiteiden tai kuivatun proteiinin, sisään. Pakkausmateriaalien luonne, huokoisuus ja määrä voivat myös vaikuttaa merkittävästi prosessiin.
- VII.4.6.3 Ennen kaasulle altistamista materiaalit on saatettava tasapainoon prosessin edellyttämän kosteuden ja lämpötilan kanssa. Jos sterilointikuorman tasapainottamiseen käytetään höyryä, sen on oltava laadultaan soveltuvaa. Tähän toimenpiteeseen tarvittavan ajan on oltava oikeassa suhteessa tarpeeseen minimoida aika ennen sterilointia.
- VII.4.6.4 Jokaista sterilointisykliä on seurattava sopivilla biologisilla indikaattoreilla käyttäen asianmukaista määrää testiyksiköitä, jotka jakautuvat koko kuormassa määritelyihin paikkoihin, joiden on validoinnin aikana osoitettu vastaavan pahimman mahdollisen tilanteen paikkoja.
- VII.4.6.5 Sterilointiprosessin validoinnin ja rutiiniseurannan aikana huomioon otettavia kriittisiä prosessiparametreja ovat muun muassa seuraavat:
- etyleenioksidikaasun pitoisuus;
 - paine;
 - käytetyn etyleenioksidikaasun määrä;
 - suhteellinen kosteus;
 - lämpötila;
 - altistusaika.
- VII.4.6.6 Steriloinnin jälkeen kuorma ilmastetaan, jotta etyleenioksidikaasu ja/tai sen reaktiotuotteet desorboituvat pakatusta valmisteesta ennalta määritellyille tasoille. Ilmastus voi tapahtua sterilaattorin kammiossa ja/tai erillisessä ilmastuskammiossa tai ilmastushuoneessa. Ilmastusvaihe on validoitava osana etyleenioksidisterilointiprosessin kokonaisvalidointia.
- VII.4.7 *Sellaisten valmisteiden sterilointi suodattamalla, joita ei voida steriloida loppupakkauksessaan*
- VII.4.7.1 Liuokset tai nesteet, joita ei voida steriloida loppupakkauksessaan, on steriloitava suodattamalla steriilin steriilisuodattimen läpi (nimellinen huokoskoko enintään 0,22 µm, joka on validoitu asianmukaisesti steriilin suodoksen saamiseksi) ja täytettävä sen jälkeen aseptisesti pakkaukseen, joka on steriloitu aiemmin. Käytettävän suodattimen valinnalla on varmistettava, että se on yhteensopiva valmisteen kanssa ja täyttää myyntiluvan vaatimukset.
- VII.4.7.2 Valmistusprosessin aikana voidaan käyttää soveltuvia alkukontaminaatiota vähentäviä esisuodattimia ja/tai steriilisuodattimia useissa kohdissa sen varmistamiseksi, että nesteen alkukontaminaatio ennen loppusterilointisuodatinta on alhainen ja kontrolloitu. Koska sterilointi suodattimen avulla saattaa aiheuttaa lisäriskejä verrattuna muihin sterilointiprosesseihin, on harkittava steriilillä steriilisuodattimella tehtävää ylimääräistä suodatusta mahdollisimman lähellä täyttöpistettä osana kontaminaatiokontrollin kokonaistrategiaa.
- VII.4.7.3 Suodatusjärjestelmän komponenttien valinnan ja niiden yhteenliittämisen ja järjestyksen suodatusjärjestelmässä, mukaan lukien esisuodattimet, on perustuttava valmisteen kriittisiin laatuominaisuuksiin, ja ne on perusteltava ja dokumentoitava. Suodatusjärjestelmällä on minimoitava kuitujen ja hiukkasten muodostuminen, se ei saa aiheuttaa epäpuhtauspitoisuuksia yli hyväksyttävän rajan tai myötävaikuttaa niiden syntyyn eikä sillä saa olla ominaisuuksia, jotka muutoin muuttavat valmisteen laatua tai tehoa. Suodattimen ominaisuuksien on samaten oltava yhteensopivia nesteen kanssa, eikä suodatettava valmiste saa vaikuttaa niihin haitallisesti. Valmisteen ainesosien adsorptio ja suodattimen komponenttien uuttuminen/liukeneminen on arvioitava.
- VII.4.7.4 Suodatusjärjestelmä on suunniteltava siten, että se
- mahdollistaa toiminnan validoitujen prosessiparametrien puitteissa;
 - säilyttää suodoksen steriiliyden;

- minimoi loppusterilointisuodattimen ja valmisteiden lopullisen täytön välillä tarvittavien aseptisten liitosten määrän;
 - mahdollistaa tarvittavien puhdistustoimenpiteiden suorittamisen;
 - mahdollistaa tarvittavien sterilointimenettelyjen suorittamisen, mukaan lukien SIP-menetelmä;
 - sallii 0,22 mikrometrin loppusterilointisuodattimen eheyden testauksen paikalla, mieluiten suljettuna järjestelmänä, tarvittaessa sekä ennen suodatusta että sen jälkeen. On suositeltavaa käyttää paikalla suoritettavia eheyden testausmenetelmiä valmisteiden laatuun kohdistuvien haittavaikutusten välttämiseksi.
- VII.4.7.5 Nesteiden steriilisuoatus on validoitava asiaankuuluvien farmakopean vaatimusten mukaisesti. Validointi voidaan ryhmitellä valmisteiden eri vahvuuksien tai variaatioiden mukaan, mutta se on tehtävä hyväksyttävien rajojen ääripäiden mukaisesti. Ryhmittelyt on perusteltava ja dokumentoitava.
- VII.4.7.6 Suodatuksen validoinnissa on mahdollisuuksien mukaan käytettävä suodatettavaa valmistetta, kun steriilisuo-dattimelle tehdään bakteerien retentiotesti ⁽²⁷⁾. Jos suodatettava valmiste ei sovellu käytettäväksi bakteerien retentiotestiin, soveltuvan korvaavan valmisteiden käyttö testiä varten on perusteltava. Myös bakteerien retentiotestissä käytettävä testiorganismi on perusteltava.
- VII.4.7.7 Validoinnin aikana huomioon otettavia ja vahvistettavia suodatusparametreja ovat muun muassa seuraavat:
- a) Suodattimen eheyden testauksessa käytetty kostutusneste:
 - sen on perustuttava suodattimen valmistajan suositukseen tai suodatettavaan nesteeseen. On vahvistettava asianmukainen eheystestin arvo;
 - jos järjestelmä huuhdellaan tai eheys testataan paikalla muulla nesteellä kuin valmisteella, on toteutettava asianmukaiset toimet valmisteiden laatuun kohdistuvien haitallisten vaikutusten välttämiseksi.
 - b) Suodatusprosessin olosuhteet, mukaan lukien:
 - esisuodatetun nesteen kesto aika ja vaikutus alkukontaminaatioon;
 - suodattimen vakautus, tarvittaessa nesteellä;
 - suodatuksen enimmäisaika / kokonaisaika, jonka suodatin on kosketuksissa nesteeseen,
 - suurin sallittu käyttöpaine;
 - virtausnopeus;
 - suurin suodatustilavuus;
 - lämpötila;
 - tietyn pakkaamattoman nestemäärän suodatusaika ja suodattimessa käytettävä paine-ero.

⁽²⁷⁾ Tässä liitteessä 'bakteerien retentiotestillä' tarkoitetaan testiä, joka tehdään sen varmistamiseksi, että suodatin pystyy poistamaan bakteereja kaasusta tai nesteestä. Testi tehdään yleensä käyttämällä standardiorganismia, esim. *Brevundimonas diminuta*, vähimmäispitoi-suudella 10^7 pesäkettä muodostavat yksiköt / cm².

VII.4.7.8 Validoitujen suodatusparametrien noudattaminen on varmistettava rutiininomaisilla prosessikontrolleilla. Eräpöytäkirjaan on sisällytettävä kriittisten prosessiparametrien tulokset, mukaan lukien – mutta ei pelkästään – vähimmäisaika, joka kuluu tietyn pakkaamattoman liuosmäärän suodattamiseen, ja suodattimen paine-erot. Kaikki merkittävät erot kriittisiin parametreihin nähden valmistuksen aikana on dokumentoitava ja tutkittava.

VII.4.7.9 Steriloidun suodatinkokoonpanon eheys on testattava ennen käyttöä (steriloinnin jälkeen ennen suodatusta tehtävä suodattimen testaus tai PUPSIT), jotta voidaan tarkistaa, onko valmistelu vahingoittanut suodatinta tai vaikuttanut sen eheyteen. PUPSIT ei kuitenkaan välttämättä ole aina mahdollinen steriloinnin jälkeen prosessirajoitteiden vuoksi (esim. hyvin pienten liuosmäärien suodattaminen). Näissä tapauksissa voidaan käyttää vaihtoehtoja lähestymistapaa edellyttäen, että on suoritettu perusteellinen riskinarviointi ja vaatimustenmukaisuus saavutetaan toteuttamalla asianmukaisia valvontatoimia, joilla lievennetään eheydeltään puutteellisen suodatusjärjestelmän aiheuttamaa riskiä.

Tällaisessa riskinarvioinnissa on otettava huomioon muun muassa seuraavat seikat:

- suodattimen avulla tapahtuvan sterilointiprosessin perusteellinen tuntemus ja valvonta sen varmistamiseksi, että suodattimen vahingoittumisen mahdollisuus minimoidaan;
- toimitusketjun perusteellinen tuntemus ja valvonta, mukaan lukien sopimussterilointilaitokset, määritellyt kuljetusolosuhteet ja steriloidun suodattimen pakkaaminen (suodattimen vahingoittumisen estämiseksi kuljetuksen ja varastoinnin aikana);
- prosessin perusteellinen tuntemus, kuten valmistetyyppi, mukaan lukien siinä olevat hiukkaset, ja se, onko olemassa riski vaikutuksesta suodattimen eheysarvoihin (kuten mahdollisuus muuttaa eheystestausarvoja ja siten estää eheydeltään puutteellisen suodattimen havaitseminen käytön jälkeisen suodattimen eheystestin aikana), sekä esisuodatus- tai käsittelyvaiheet ennen loppusterilointisuodatinta, mikä poistaisi hiukkaskontaminaation ennen steriiliä suodatusta.

Lisäksi nesteen sterilointiin käytettävälle steriilisuoatimelle on käytön jälkeen tehtävä ainetta rikkomaton eheystesti ennen suodattimen poistamista kotelostaan. Eheystestiprosessi on validoitava ja testitulosten on korreloitava validoinnin aikana suodattimelle vahvistetun mikrobien rententiokyvyn kanssa. Esimerkkejä käytettävistä testeistä ovat kuplimispiste-, hajaantumis-, veden intruusio- ja painetestit.

VII.4.7.10 Kriittisten steriilien kaasun- ja ilmansuodattimien (jotka liittyvät suoraan valmisteen steriiliyteen) eheys on varmistettava käytön jälkeen testeillä niin, että suodatin pysyy suodatinkokoonpanossa tai -kotelossa.

VII.4.7.11 Muiden kuin kriittisten kaasun- ja ilmansuodattimien eheys on vahvistettava ja kirjattava asianmukaisin väliajoin. Jos kaasunsuodattimet ovat käytössä pitkiä aikoja, eheys on testattava asennuksen yhteydessä ja ennen vaihtamista. Enimmäiskäyttöaika on määriteltävä ja sitä on seurattava riskin perusteella (esimerkiksi ottaen huomioon käyttökertojen ja tapauksen mukaan lämpökäsittely-/sterilointisykliä sallitut enimmäismäärät).

VII.4.7.12 Kaasun suodatuksessa on vältettävä suodattimen tai suodatinlaitteen tahatonta kostumista tai kostuttamista.

VII.4.7.13 Jos suodattimella tapahtuva sterilointiprosessi on validoitu järjestelmänä, jossa on useita suodattimia tietyn nesteen steriiliyden saavuttamiseksi, suodatusjärjestelmää pidetään yhtenä sterilointiyksikkönä, ja kaikkien järjestelmään kuuluvien suodattimien on läpäistävä tyydyttävästi eheystesti käytön jälkeen.

VII.4.7.14 Ylimääräisessä suodatusjärjestelmässä (jossa varalla on toinen ylimääräinen steriilisuoatinta, mutta sterilointiprosessi on validoitu vain yhden suodattimen käytölle) käytön jälkeen tehdään eheystesti ensisijaiselle steriilisuoatimelle, ja jos se läpäisee testin, ylimääräisen suodattimen (varasuodattimen) eheystesti ei ole tarpeen. Jos ensisijaisen suodattimen käytön jälkeinen eheystesti kuitenkin epäonnistuu, toissijaiselle (redundantille) suodattimelle on tehtävä käytön jälkeinen eheystesti. Lisäksi on tehtävä tutkimus ja riskinarviointi ensisijaisen suodattimen testin epäonnistumisen syyn määrittämiseksi.

- VII.4.7.15 Alkukontaminaationäytteet on otettava pakkaamattomasta tuotteesta ja välittömästi ennen steriiliä loppusuodatusta. Jos käytetään ylimääräistä suodatusjärjestelmää, näytteet on otettava ennen ensimmäistä suodatinta. Näytteenottomenettelyt on suunniteltava siten, että ne eivät aiheuta kontaminaatiota.
- VII.4.7.16 Nesteille tarkoitetut steriilisuodattimet on heitettävä pois yksittäisen erän käsittelyn jälkeen, eikä samaa suodatinta saa käyttää yhtäjaksoisesti yhtä työpäivää kauemmin, ellei tällaista käyttöä ole validoitu.
- VII.4.7.17 Jos valmisteen kampanjavalmistus on asianmukaisesti perusteltu kontaminaation kontrollistrategiassa, ja se on validoitu, valmistajan on
- (a) arvioitava ja dokumentoitava riskit, jotka liittyvät suodattimen käyttöaikaan tietyn nesteen steriilissä suodatusprosessissa;
 - (b) suoritettava ja dokumentoitava tehokkaat validointi- ja kvalifointitutkimukset sen osoittamiseksi, että suodattimen käyttöaika tietyssä steriilissä suodatusprosessissa ja tietyn nesteen osalta ei vaaranna loppusterilointisuodattimen suorituskykyä tai suodatuksen laatua;
 - (c) dokumentoitava suodattimen validoitu enimmäiskäyttöaika ja toteutettava valvontatoimia sen varmistamiseksi, että suodattimia ei käytetä validoidun enimmäiskäyttöajan jälkeen. Valvontatoimista on pidettävä kirjaa;
 - (d) toteutettava valvontatoimia sen varmistamiseksi, että nesteen tai puhdistusaineen jäämien saastuttamat tai muutoin vialliset suodattimet poistetaan käytöstä.
- VII.5 **Form-Fill-Seal ⁽²⁸⁾ -prosessi**
- VII.5.1 Loppusteriloitaviin valmisteisiin käytettävien Form-Fill-Seal -koneiden on täytettävä tämän liitteen VII.1.3 jakson olosuhdevaatimukset, kun taas aseptisessa valmistuksessa käytettävien Form-Fill-Seal -koneiden on täytettävä tämän liitteen taulukossa 4 esitetyt olosuhdevaatimukset.
- VII.5.2 Form-Fill-Seal -prosessissa käytettävän pakkauskalvon kontaminaatio on minimoitava valvomalla asianmukaisesti komponentteja, toimituksia ja käsittelyä. Pakkauskalvon kriittisyyden vuoksi on toteutettava menettelyjä sen varmistamiseksi, että toimitetut kalvot ovat määriteltujen laatuvaatimusten mukaisia ja että niiden laatu on tarkoituksenmukainen, mukaan lukien materiaalin paksuus ja lujuus, mikrobi- ja hiukkaskontaminaatio, painettujen tietojen eheys ja pakkausten suunnittelu tapauksen mukaan. Pakkauskalvoja koskevan näytteenoton tiheys, niiden alkukontaminaatio ja tarvittaessa endotoksiini- ja pyrogeenipitoisuudet on otettava huomioon kontaminaation kontrollistrategiassa.
- VII.5.3 Laitteiden toiminta, mukaan lukien asennus-, täyttö-, sulkemis- ja leikkaamisprosessit, on arvioitava siten, että kriittiset prosessiparametrit voidaan tunnistaa ja validoida ja niitä voidaan valvoa ja seurata asianmukaisesti.
- VII.5.4 Kaikki valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvat kaasut (esimerkiksi kaasut, joilla pakkaus puhalletaan auki, tai valmisteen suoja kaasut) on suodatettava asianmukaisesti mahdollisimman lähellä käyttöpistettä. Käytettävien kaasujen laatu ja kaasusuodatusjärjestelmien tehokkuus on myös varmistettava määrääjain tämän liitteen V.4 jakson mukaisesti.
- VII.5.5 Form-Fill-Seal -prosessin kvalifoinnissa määriteltäviä valvontatoimia, joiden on oltava osa kontaminaation kontrollistrategiaa, ovat muun muassa seuraavat:
- kriittisen alueen rajojen määrittäminen;
 - laitteen ja sen taustatilan olosuhdevalvonta ja -seuranta;

⁽²⁸⁾ Tässä liitteessä 'Form-Fill-Seal -prosessilla' tarkoitetaan automaattista täyttöprosessia, jota tavallisesti käytetään loppusteriloitaviin valmisteisiin ja jossa primaaripakkaus valmistetaan jatkuvatoimisesti litteästä pakkauskalvorullasta samalla kun muodostettu pakkaus täytetään valmisteella ja täytetyt pakkaukset suljetaan. Form-Fill-Seal -prosesseissa voidaan käyttää yhden rullan järjestelmää (jossa yksi litteä kalvorulla kääritään muottipesäksi) tai kahden rullan järjestelmää (jossa kaksi litteää kalvorullaa kootaan muottipesäksi), usein tyhjiömuottien tai paineistettujen kaasujen avulla. Muodostunut pesä täytetään, suljetaan ja leikataan paloiksi. Kalvot koostuvat tyypillisesti polymeerimateriaalista, polymeeripäällysteisestä kalvosta tai muusta sopivasta materiaalista.

- henkilöstön pukeutumisvaatimukset;
 - täyttölinjojen ja suodatusjärjestelmien eheyden testaus (tapauksen mukaan);
 - erän tai täyttöjakson kesto;
 - pakkauskalvojen tarkastus, mukaan lukien kalvon dekontaminointia tai sterilointia koskevat vaatimukset;
 - tarvittaessa laitteiden CIP-puhdistus ja SIP-sterilointi;
 - koneen käyttö, asetukset ja hälytyksen hallinta (tapauksen mukaan).
- VII.5.6 Form-Fill-Seal -prosessin kriittiset prosessiparametrit on vahvistettava laitteen kvalifioinnin yhteydessä, ja niihin on sisällyttävä muun muassa seuraavat:
- pakkausten yhtenäisten mittojen ja leikkaamisen asetukset validoitujen parametrien mukaisesti;
 - validoitujen muotoilulämpötilojen vahvistaminen, ylläpito ja seuranta (mukaan lukien esilämmitys ja jäähdytys), muotoiluajat ja -paineet tapauksen mukaan;
 - validoitujen sulkemislämpötilojen määrittäminen, ylläpito ja seuranta, sulkemislämpötilan yhdenmukaisuus sulkimen, sulkemisajan ja paineiden osalta tarpeen mukaan;
 - ympäristön ja valmisteiden lämpötila;
 - pakkausten suljinten lujuuden ja yhdenmukaisuuden eräkohtainen testaus;
 - asetukset, joilla varmistetaan oikea täyttömäärä, nopeus ja tasaisuus;
 - asetukset lisäpainatusta (eräkoodausta) ja koho- tai syväpainatusta varten sen varmistamiseksi, että yksikön eheys ei vaarannu;
 - menetelmät ja parametrit täytettyjen pakkausten eheyden testaamiseksi.
- VII.5.7 Valmistuksen aikana on noudatettava asianmukaisia menettelyjä Form-Fill-Seal -prosessin kriittisten prosessiparametrien ja laitteiden toiminnan varmistamiseksi, seuraamiseksi ja kirjaamiseksi.
- VII.5.8 Toimintamenettelyissä on kuvattava, miten muotoiluun ja sulkemiseen liittyvät ongelmat havaitaan ja korjataan. Hylätyt yksiköt tai sulkemisongelmat on kirjattava ja tutkittava.
- VII.5.9 Asianmukaiset kunnossapitomenettelyt on vahvistettava riskien perusteella, ja niihin on sisällyttävä huolto- ja tarkastussuunnitelmat sellaisten työkalujen osalta, jotka ovat kriittisiä yksiköiden sulkemisessa. Kaikki havaitut seikat, jotka viittaavat mahdolliseen valmisteiden laatuun liittyvään ongelmaan, on dokumentoitava ja tutkittava.
- VII.6 **Blow-Fill-Seal ⁽²⁹⁾ -prosessi**
- VII.6.1 Loppusteriloitavien valmisteiden valmistuksessa käytettävät Blow-Fill-Seal -laitteet on asennettava vähintään luokan D ympäristöön. Täyttöpaikan olosuhteiden on oltava tämän liitteen VII.1.3 jaksossa vahvistettujen olosuhdevaatimusten mukaisia.

⁽²⁹⁾ Tässä liitteessä 'Blow-Fill-Seal -prosessilla' tarkoitetaan teknologiaa, jossa pakkaukset muotoillaan termoplastisista rakeista, täytetään valmisteella ja suljetaan sen jälkeen jatkuvatoimisessa, integroidussa ja automaattisessa prosessissa. Kaksi yleisintä Blow-Fill-Seal -konetta ovat Shuttle-tyyppi (putkien katkaisu) ja Rotary-tyyppi (suljettu putki).

- VII.6.2 Jos Blow-Fill-Seal -laitteita käytetään aseptiseen käsittelyyn, sovelletaan seuraavia vaatimuksia:
- (a) Aseptiseen täyttämiseen käytettävissä Shuttle-tyyppisissä laitteissa putki ⁽³⁰⁾ on avoin ympäristölle, ja sen vuoksi tilojen, joilla putkien ekstruusio, puhallusmuovaus ja sinetöinti tapahtuvat, on täytettävä luokan A vaatimukset kriittisillä alueilla. Lisäksi täyttöolosuhteet on suunniteltava ja niitä on ylläpidettävä siten, että ne täyttävät luokan A vaatimukset elinkelpoisten hiukkasten ja kokonaishiukkaspitoisuuden raja-arvojen osalta sekä lepotilassa että toiminnan aikana.
 - (b) Aseptiseen täyttöön käytettävissä Rotary-tyypin laitteissa putki yleensä suljetaan ympäristöltä sen jälkeen, kun se on muotoiltu, ja sen vuoksi täyttöolosuhteet putken sisällä on suunniteltava ja niitä on ylläpidettävä siten, että ne täyttävät luokan A vaatimukset elinkelpoisten hiukkasten ja kokonaishiukkaspitoisuuden raja-arvojen osalta sekä lepotilassa että toiminnan aikana.
 - (c) Laitteet on asennettava vähintään luokan C ympäristöön edellyttäen, että käytetään luokan A/B vaatimukset täyttävää vaatetusta. C-luokan alueella A/B-luokan mukaisesti pukeutuvan henkilöstön mikrobiologinen seuranta (mukaan lukien raja-arvojen ja mittaustiheyksien asettaminen) on suoritettava riskinhallinnan periaatteiden mukaisesti.
- VII.6.3 Koska polymeerien ekstruusiosta ja leikkaamisesta syntyy toiminnan aikana hiukkasia ja koska Blow-Fill-Seal -laitteiden kriittisten täyttöalueiden koko on rajallinen, kokonaishiukkaspitoisuuden valvontaa ei vaadita laitteiden ollessa käytössä. Saatavilla on kuitenkin oltava tiedot sen osoittamiseksi, että laitteen suunnittelulla varmistetaan, että täyttöprosessin kriittiset alueet täyttävät luokan A olosuhdevaatimukset toiminnan aikana.
- VII.6.4 Blow-Fill-Seal -prosesseissa elinkelpoisten hiukkasten olosuhdeseurannan on oltava riskiperusteista ja tämän liitteen VIII jakson mukaista. Elinkelpoisten hiukkasten seurantaa on suoritettava koko kriittisen käsittelyn ajan toiminnan aikana, myös laitteiden kokoonpanon aikana, lukuun ottamatta rotary-tyypin laitteita, joissa kriittisen täyttöalueen seuranta ei ole mahdollista.
- VII.6.5 Olosuhdehallinta- ja seurantaohjelmassa on otettava huomioon liikkuvat osat ja Blow-Fill-Seal -prosessissa syntyvät monimutkaiset ilmavirtaukset sekä prosessin korkean lämpötehon vaikutus (esimerkiksi ilmavirran visualisointitutkimuksilla ja/tai muilla vastaavilla tutkimuksilla). Olosuhdeseurantaohjelmissa on otettava huomioon tietyt tekijät, kuten ilmansuodattimen rakenne ja eheys, jäähdytysjärjestelmien eheys, laitteiden suunnittelu ja kvalifiointi.
- VII.6.6 Ilma tai muut kaasut, jotka joutuvat kosketuksiin pakkauksen kriittisten pintojen kanssa sen ekstruusion, muotoilun tai sinetöinnin aikana, on suodatettava asianmukaisesti. Käytettyjen kaasujen laatu ja kaasunsuodatusjärjestelmien tehokkuus on myös varmistettava määräajoin tämän liitteen V.4 jakson mukaisesti.
- VII.6.7 Polymeerirakeiden hiukkas- ja mikrobikontaminaatio on estettävä polymeerirakeiden varastointi-, näytteenotto- ja jakelujärjestelmien asianmukaisella suunnittelulla, valvonnalla ja ylläpidolla.
- VII.6.8 On validoitava ekstruusiojärjestelmän kyky antaa asianmukainen varmuus muotoillun pakkauksen steriiliydestä. Raakapolymeerin näytteenottotiheys, alkukontaminaatio ja tapauksen mukaan endotoksiini- ja pyrogeenipitoisuudet on määriteltävä, ja niitä on valvottava.
- VII.6.9 Toimenpiteet, jotka edellyttävät täytön ja/tai ekstruusion, muotoilun ja sinetöinnin keskeyttämistä sekä tapauksen mukaan täyttökoneen uudelleensterilointia, on määriteltävä ja kuvattava selvästi täyttömenettelyssä, ja ne on sisällytettävä tarvittaessa aseptisen prosessin simulointiin.

⁽³⁰⁾ Tässä liitteessä 'putkella' tarkoitetaan polymeeriputkea, joka on puristettu Blow-Fill-Seal -koneella ja josta pakkaukset muotoillaan.

VII.6.10 Blow-Fill-Seal -laitteiden kvalifioinnissa yksilöityjen valvontatoimien on oltava yhdenmukaisia valmistuspaikan kontaminaation kontrollistrategian kanssa. Huomioon otettavia seikkoja ovat muun muassa:

- kriittisen alueen rajojen määrittäminen;
- laitteen ja sen taustatilan olosuhdevalvonta ja -seuranta;
- henkilöstön pukeutumisvaatimukset;
- täyttölinjojen ja suodatusjärjestelmien eheyden testaus (tapauksen mukaan);
- erän tai täyttöjakson kesto;
- polymeerirakeiden valvonta, mukaan lukien jakelujärjestelmät ja kriittiset ekstruusiolämpötilat;
- tarvittaessa laitteiden CIP-puhdistus ja SIP-sterilointi;
- koneen käyttö, asetukset ja hälytyksen hallinta (tapauksen mukaan).

VII.6.11 Blow-Fill-Seal -laitteiden kriittiset prosessiparametrit on määriteltävä laitteen kvalifioinnin yhteydessä, ja niihin on sisällyttävä muun muassa seuraavat:

- valmisteputkien ja täytöneulojen (tuurnat) CIP-puhdistus ja SIP-sterilointi;
- ekstruusioparametrien asettaminen, ylläpito ja valvonta, mukaan lukien lämpötila, nopeus ja suuttimen asetukset putken paksuuden osalta;
- muotin lämpötilan asettaminen, ylläpito ja seuranta, mukaan lukien jäähdytysnopeus, jos se on tarpeen valmisteen säilyvyyden kannalta;
- muotoiltuun yksikköön lisättävien lisäkomponenttien, kuten pullonkorkkien, valmistus ja sterilointi;
- kriittisten ekstruusio-, siirto- ja täyttöalueiden olosuhdevalvonta, puhdistaminen, sterilointi ja seuranta tarpeen mukaan;
- pakkauksen seinämän paksuuden eräkohtainen testaus pakkauksen kriittisissä kohdissa;
- asetukset, joilla varmistetaan oikea täyttömäärä, nopeus ja tasaisuus;
- asetukset lisäpainatusta (eräkoodausta) ja koho- tai syväpainatusta varten sen varmistamiseksi, että yksikön eheys ja laatu eivät vaarannu;
- menetelmät ja parametrit kaikkien (100 %) täytettyjen pakkausten eheyden testaamiseksi;
- täytettyjä yksiköitä ympäröivän muovijätteen poistamiseen tarkoitettujen leikkurien tai lävistimien asetukset (purseiden poisto).

VII.6.12 Valmistuksen aikana on noudatettava asianmukaisia menettelyjä Blow-Fill-Seal -prosessin kriittisten prosessiparametrien ja laitteiden toiminnan varmistamiseksi, seuraamiseksi ja kirjaamiseksi.

VII.6.13 Toimintamenettelyissä on kuvattava, miten puhaltamiseen, muotoiluun ja sinetöintiin liittyvät ongelmat havaitaan ja korjataan. Hylätyt yksiköt tai sulkemisoongelmat on kirjattava ja tutkittava.

- VII.6.14 Jos Blow-Fill-Seal -prosessiin sisältyy komponenttien lisääminen muotoiltuihin pakkauksiin (esim. tiivistys-korkkien lisääminen suurikokoisiin parenteraalisiin pulloihin), nämä komponentit on dekontaminoitava asianmukaisesti ja lisättävä prosessiin käyttäen puhdasta ja valvottua prosessia. Tätä varten sovelletaan seuraavaa:
- (a) Aseptisissä käsittelyissä komponentit on lisättävä luokan A olosuhteissa kriittisten pintojen steriiliyden varmistamiseksi esisteriloituja komponentteja käyttäen.
 - (b) Loppusteriloitavien valmisteiden osalta kaikkien kriittisten tuoteketjujen steriiliys komponentin ja muotoillun pakkauksen välillä on varmistettava loppusteriloinnin prosessien validoinnilla, mukaan lukien alueet, joita ei ole kostutettu steriloinnin aikana.
 - (c) On laadittava ja validoitava testausmenettelyt sen varmistamiseksi, että komponentit ja muotoillut pakkaukset sinetöidään tehokkaasti.
- VII.6.15 Asianmukaiset kunnossapitomenettelyt on vahvistettava riskien perusteella, ja niihin on sisällyttävä huolto- ja tarkastussuunnitelmat sellaisten tavaroiden osalta, jotka ovat kriittisiä yksiköiden sulkemisen, eheyden ja steriiliyden kannalta.
- VII.6.16 Pakkausten muotoilemiseen käytettäviä muotteja pidetään kriittisinä laitteina. Sen vuoksi muotteihin tehtävät muutokset ja niiden muokkaaminen edellyttävät lopputuotteen pakkauksen eheyden arviointia ja tarvittaessa arvioinnin tulosten huomioon ottamista, ja ne on validoitava. Kaikki havaitut seikat, jotka viittaavat mahdolliseen valmisteen laatuun liittyvään ongelmaan, on dokumentoitava ja tutkittava.
- VII.7 **Lyofilisaatio** ⁽³¹⁾
- VII.7.1 Lyofilisaatio on kriittinen prosessivaihe, ja kaikkia toimia, jotka voivat vaikuttaa valmisteen tai materiaalin steriiliyteen, on pidettävä aseptisen käsittelyn laajennuksina. Lyofilisointilaitteet ja niiden prosessit on suunniteltava siten, että varmistetaan valmisteen tai materiaalin steriiliyden säilyminen lyofilisaation aikana estämällä mikrobi- ja hiukkaskontaminaatio lyofilisaattorin kuormaamisen ja lyofilisaatioprosessin päättymisen välillä. Valvontatoimenpiteiden on oltava osa kontaminaation kontrollistrategiaa.
- VII.7.2 Lyofilisaattorin ja siihen mahdollisesti liittyvien laitteiden (esimerkiksi tarjottimet ja injektio-pullojen tukirenkaat) sterilointi on validoitava, ja sterilointisyklin ja käytön välinen kesto-aika on testattava asianmukaisesti aseptisen prosessin simuloinnissa. Lyofilisaattori on steriloitava säännöllisesti järjestelmän suunnittelun edellyttämällä tavalla. Lisäksi huollon tai puhdistamisen jälkeen on suoritettava uudelleensterilointi. Steriloidut lyofilisaattorit ja niihin mahdollisesti liittyvät laitteet on suojattava kontaminaatiolta steriloinnin jälkeen.
- VII.7.3 Lyofilisaattorit ja niihin mahdollisesti liittyvät valmisteiden siirto- ja kuormaus-/purkualueet on suunniteltava siten, että minimoidaan työntekijän suorittamat toimenpiteet. Lyofilisaattorin sterilointitiheys on määriteltävä järjestelmän suunnittelun ja käytönaikaiseen kontaminoitumiseen liittyvien riskien perusteella. Lyofilisaattorit, jotka kuormataan tai puretaan käsin ilman barrier-teknologiaa, on steriloitava ennen jokaista kuormaa. Lyofilisaattorien, jotka kuormataan tai puretaan automaattisilla järjestelmillä tai jotka suojataan suljetuilla barrier-järjestelmillä, sterilointitiheys on perusteltava ja dokumentoitava osana kontaminaation kontrolli-strategiaa.
- VII.7.4 Lyofilisaattorin eheys on säilytettävä steriloinnin jälkeen ja lyofilisaation aikana. Lyofilisaattorin eheyden ylläpitoon käytettävä suodatin on steriloitava ennen jokaista järjestelmän käyttöä, ja eheyden testaustulosten on oltava osa erän sertifiointia/vapauttamista. Lisäksi kammion tyhjiö-/vuotoeheyden testaustiheys on dokumentoitava, ja suurin sallittu ilman vuoto lyofilisaattoriin on määriteltävä ja tarkastettava kunkin syklin alussa.

⁽³¹⁾ Tässä liitteessä 'lyofilisaatiolla' tarkoitetaan fysikaalis-kemiallista kuivausprosessia, jonka tarkoituksena on poistaa liuottimia sublimoimalla sekä vesipitoisista koostumuksista ensisijaisesti valmisteen tai materiaalin säilyvyyden saavuttamiseksi. Lyofilisaatio on synonyymi termille kylmäkuivaus.

- VII.7.5 Lyofilisaatiotarjottimet on tarkastettava säännöllisesti sen varmistamiseksi, että niissä ei ole epämuodostumia tai vaurioita.
- VII.7.6 Kuormaamisen (ja purkamisen, jos lyofilisoitu materiaali on edelleen sinetöimätön ja avoin) suunnittelussa on otettava huomioon muun muassa seuraavat seikat:
- lyofilisaattorin sisäinen kuormausmalli on määriteltävä ja dokumentoitava;
 - osittain suljetut pakkaukset on siirrettävä lyofilisaattoriin aina luokan A olosuhteissa, ja niitä on käsiteltävä tavalla, joka on suunniteltu minimoimaan työntekijän suorittamat suorat toimenpiteet. On käytettävä erilaisia tekniikoita, kuten kuljetinjärjestelmiä tai kannettavia siirtojärjestelmiä (esimerkiksi puhdasilmasiirtovaunuja ja kannettavia yksisuuntaisen ilmavirtauksen työasemia), sen varmistamiseksi, että osittain suljettujen pakkausten siirtämiseen käytettävän järjestelmän puhtaus säilyy. Osittain suljettujen injektiopullojen suojaamiseen voidaan vaihtoehtoisesti käyttää luokan A tiloissa suljettuja tarjottimia, joita ei avata uudelleen luokan B tilassa (esimerkiksi asianmukaisesti suljetut laatikot), jos tämä on validoitu;
 - kuljetuslaitteet ja kuormausalueen ilmanvaihto eivät saa vaikuttaa haitallisesti ilmavirran kulkuun;
 - sinetöimättömät pakkaukset (esimerkiksi osittain suljetut injektiopullot) on pidettävä luokan A olosuhteissa, ja ne on tavallisesti erotettava työntekijöistä fyysisellä barrier-teknologialla tai muilla asianmukaisilla toimenpiteillä;
 - jos tulppaa ei ole laitettu paikalleen ennen lyofilisaattorin avaamista, lyofilisaattorin kammiosta puretun valmisteon on pysyttävä luokan A olosuhteissa myöhemmän käsittelyn aikana;
 - lyofilisaattorin kuormaamisen ja purkamisen aikana käytettävien työkalujen (esim. tarjottimet, pussit, asettelussa käytettävät laitteet, pinsetit) on oltava steriilejä.
- VII.8 **Suljetut järjestelmät**
- VII.8.1 Suljettujen järjestelmien käyttö voi vähentää mikrobi-, hiukkas- ja kemiallista kontaminaatoriskiä viereisistä tiloista. Suljetut järjestelmät on suunniteltava siten, että vähennetään manuaalisten käsittelyjen tarvetta ja niihin liittyviä riskejä.
- VII.8.2 On ratkaisevan tärkeää varmistaa aseptisessä käsittelyssä käytettävien suljettujen järjestelmien kaikkien tuotekontaktipintojen steriiliys. Sen vuoksi aseptiseen käsittelyyn käytettävien suljettujen järjestelmien suunnittelussa ja valinnassa on varmistettava steriiliyden ylläpito. Loppusterilointisuodattimen jälkeen käytettävien steriilien laitteiden liitokset (esim. putket/putkistot) on tehtävä aseptisesti (esim. sisäänrakennetuilla steriileillä liitäntälaitteilla).
- VII.8.3 Aseptisissä liitoksissa käytettävien komponenttien eheyden varmistamiseksi on toteutettava asianmukaiset toimenpiteet. Keinot, joilla tämä saavutetaan, on määriteltävä, ja ne on otettava huomioon kontaminaation kontrollistrategiassa. Erityisesti on harkittava asianmukaisia järjestelmän eheystestejä, jos on olemassa riski valmisteon steriiliyden vaarantumisesta. Toimittajan arviointiin on sisällyttävä tietojen kerääminen mahdollisista vikatiloista, jotka voivat johtaa järjestelmän steriiliyden menetykseen.
- VII.8.4 Taustaympäristö, jossa suljetut järjestelmät sijaitsevat, on määriteltävä ottaen huomioon järjestelmän rakenne ja suoritettavat prosessit. Jos kyseessä on aseptinen käsittely ja on olemassa riski, että järjestelmän eheys vaarantuu, järjestelmä on sijoitettava luokan A tilaan. Jos järjestelmän voidaan osoittaa pysyvän toimintakunnossa kaikissa käyttötilanteissa (esim. painetestausten ja/tai valvonnan avulla), voidaan käyttää alemman luokan tilaa. Kaikki siirrot luokiteltujen tilojen välillä on arvioitava perusteellisesti tämän liitteen III.2 jakson mukaisesti. Jos suljettu järjestelmä avataan (esim. pakkaamattoman valmisteon valmistuslinjan huoltoa varten), avaaminen on tehtävä materiaaleja vastaavan luokan tiloissa (esim. luokka C loppusteriloinnissa tai luokka A aseptisessä käsittelyssä) tai järjestelmä on puhdistettava ja desinfioitava (ja steriloitava aseptisten käsittelyiden tapauksessa).

VII.9 Kertakäyttöjärjestelmät ⁽³²⁾

- VII.9.1 Kertakäyttöjärjestelmiä voidaan käyttää steriilien tuotteiden valmistuksessa vaihtoehtona uudelleenkäytettäville laitteille. Kertakäyttöjärjestelmät voivat olla yksittäisiä komponentteja tai koostua useista komponenteista, kuten pusseista, suodattimista, putkista, liittimistä, venttiileistä, varastointipulloista ja antureista. Kertakäyttöjärjestelmät on suunniteltava siten, että vähennetään manuaalisten käsittelyjen tarvetta ja monimutkaisuutta.
- VII.9.2 Kertakäyttöjärjestelmiin liittyy joitakin erityisriskejä, jotka on arvioitava osana kontaminaation kontrolli-strategiaa. Tällaisia riskejä ovat muun muassa seuraavat:
- valmisteen ja tuotekontaktipinnan välinen vuorovaikutus (kuten adsorptio tai liukenevat aineet ⁽³³⁾ ja uuttuvat aineet ⁽³⁴⁾);
 - järjestelmän hauraus verrattuna kiinteisiin uudelleenkäytettäviin järjestelmiin;
 - manuaalisten toimintojen (mukaan lukien järjestelmän tarkastus ja käsittely) ja liitosten lukumäärän ja monimutkaisuuden lisääntyminen;
 - kokoonpanon monimutkaisuus;
 - steriilisuodattimien ennen käyttöä ja käytön jälkeen suoritettavan eheyden testauksen suorittaminen;
 - reikien ja vuotojen riski;
 - järjestelmän mahdollinen vaarantuminen ulkopakkauksen avaamispisteessä;
 - hiukkaskontaminaation riski.
- VII.9.3 Kertakäyttöjärjestelmien sterilointiprosessit on validoitava, ja on osoitettava, että niillä ei ole haitallisia vaikutuksia järjestelmän suorituskykyyn.
- VII.9.4 Kertakäyttöjärjestelmien toimittajien arvioiminen, myös steriloinnin osalta, on ratkaisevan tärkeää näiden järjestelmien valinnan ja käytön kannalta. Sen vuoksi steriilien kertakäyttöjärjestelmien steriiliyden varmuus on tarkastettava osana tavarantoimittajan kvalifiointia, ja osoitus kunkin yksikön steriloinnista on tarkastettava vastaanottohetkellä.
- VII.9.5 Valmisteen adsorptio ja reaktiivisuus tuotekontaktipintojen kanssa on arvioitava prosessiolosuhteissa.
- VII.9.6 Kertakäyttöjärjestelmien uuttuvia ja liukenevia aineita koskevat profiilit ja niiden mahdolliset vaikutukset valmisteen laatuun – erityisesti silloin, kun järjestelmä on valmistettu polymeeripohjaisista materiaaleista – on arvioitava. Kustakin komponentista on tehtävä arviointi uuttuvien aineiden profiilitietojen osalta. Niiden komponenttien osalta, joille liukenevien aineiden katsotaan muodostavan korkean riskin, mukaan lukien aineet, jotka voivat absorboida käsiteltäviä materiaaleja, tai joiden kontaktiaika materiaaliin on pitkä, on otettava huomioon liukenevien aineiden profiilitietojen arviointi, mukaan lukien turvallisuuskohdat. Simuloitujen prosessiolosuhteiden on vastattava tarkasti todellisia prosessiolosuhteita ja perustuttava tieteellisiin perusteisiin.

⁽³²⁾ Tässä liitteessä 'kertakäyttöjärjestelmillä' tarkoitetaan järjestelmiä, joissa valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvia komponentteja käytetään vain kerran korvaamaan uudelleenkäytettäviä laitteita, kuten ruostumattomasta teräksestä valmistettuja siirtolinjoja tai pakkaamattomien valmisteen säilytysastioita.

⁽³³⁾ Tässä liitteessä 'liukenevalla aineella' tarkoitetaan kemiallisia yhdisteitä, joita tavanomaisissa käyttö- tai varastointiolosuhteissa siirtyy prosessilaitteiden tai pakkausten tuotekontaktipinnoilta käsiteltävään valmisteseen tai materiaaliin.

⁽³⁴⁾ Tässä liitteessä 'uuttuvilla aineilla' tarkoitetaan kemiallisia yhdisteitä, joita siirtyy prosessilaitteiden pinnoilta käsiteltävään valmisteseen tai materiaaliin, kun ne altistuvat äärimmäisissä olosuhteissa tietyille liuottimille.

- VII.9.7 Kertakäyttöjärjestelmät on suunniteltava siten, että aiotuissa käyttöolosuhteissa ne säilyttävät eheyden koko prosessin ajan. Kertakäyttöisten komponenttien rakenteelliseen eheyteen on kiinnitettävä huomiota, jos ne voivat altistua äärimmäisille olosuhteille (esim. jäädytys- ja sulatusprosessit) rutiiniprosessin tai kuljetuksen aikana, mukaan lukien sen varmistaminen, että sisäänrakennetut steriilit liitäntälaitteet (sekä lämpösuljetut että mekaanisesti suljetut) pysyvät toimintakunnossa näissä olosuhteissa.
- VII.9.8 Kertakäyttöisille järjestelmille on vahvistettava hyväksymiskriteerit, jotka vastaavat valmisteiden ja prosessien riskejä tai kriittisyyttä, ja ne on pantava täytäntöön. Vastaanottohetkellä jokainen kertakäyttöjärjestelmän osa on tarkastettava sen varmistamiseksi, että se on valmistettu, toimitettu ja kuljetettu hyväksytyjen laatuvaatimusten mukaisesti. Ulkopakkauksen silmämääräinen tarkastus (esim. ulkopakkauksen ulkonäkö, valmistepussit), etikettien painaminen ja liitteenä olevien asiakirjojen (esim. vaatimustenmukaisuustodistuksen ja steriloinnin todisteen) tarkastelu on tehtävä ja dokumentoitava ennen käyttöä.
- VII.9.9 Kertakäyttöjärjestelmiin liittyviä kriittisiä manuaalisia käsittelytoimia, kuten kokoonpanoa ja liitoksia, on valvottava asianmukaisesti, ja ne on todennettava aseptisen prosessin simuloinnin aikana.

VIII JAKSO

OLOSUHDE- JA PROSESSISEURANTA

VIII.1 Yleiset vaatimukset

- VIII.1.1 Kullakin valmistuspaikalla on oltava olosuhde- ja prosessiseurantaohjelma, jolla seurataan mikrobi- ja hiukkaskontaminaatoriskin minimoimiseksi suunniteltuja valvontatoimia. Ohjelman, jonka on oltava osa yleistä kontaminaation kontrollistrategiaa, on tyypillisesti koostuttava seuraavista osatekijöistä:
- olosuhdeseuranta – kokonaishiukkaspitoisuus;
 - olosuhde- ja henkilöstön seuranta – elinkelpoiset hiukkaset;
 - lämpötila, suhteellinen kosteus ja muut erityispiirteet;
 - aseptisen prosessin simulointi (ainoastaan aseptisesti valmistettavat valmisteet).
- VIII.1.2 Seurantajärjestelmän kunkin osatekijän luotettavuus on erikseen tarkasteltuna rajallinen. Näin ollen yksittäisestä edellä kuvatusta osatekijästä saatua tulosta ei voida sellaisenaan pitää aseptisuuden indikaattorina. Ohjelman kaikkien osatekijöiden tulokset auttavat kuitenkin vahvistamaan seurattavan järjestelmän suunnittelun, validoinnin ja toiminnan luotettavuuden.
- VIII.1.3 Ohjelmasta saatuja tietoja on käytettävä erän rutiininomaiseen sertifiointiin/vapauttamiseen ja säännöllisiin arviointeihin prosessin tarkastelussa tai siihen liittyvissä tutkimuksissa. Tämä koskee sekä loppusterilointia että aseptista käsittelyä, mutta vaikutuksen kriittisyys voi vaihdella valmisteiden ja prosessin tyyppien mukaan.

VIII.2 Olosuhde- ja prosessiseuranta

- VIII.2.1 Olosuhdeseurantaohjelmalla on kaksi tavoitetta:
- varmistaa, että puhdasilat ja puhtasilmalaitteet tarjoavat edelleen ilmanpuhtaudeltaan asianmukaisen ympäristön suunnittelu- ja sääntelyvaatimusten mukaisesti;
 - havaita tehokkaasti poikkeamat raja-arvoista, mikä puolestaan käynnistää tutkimuksen ja arvioinnin valmisteiden laatuun kohdistuvista riskeistä.

Kattavan olosuhdeseurantaohjelman laatimiseksi on tehtävä riskinarviointeja, joihin sisältyvät näytteenottopaikat, seurantatiheys, seurantamenetelmät ja inkubaatio-olosuhteet (esim. aika, lämpötila(t), aerobiset ja/tai anaerobiset olosuhteet). Riskinarvioinnissa on erityisesti määriteltävä kriittiset seurantapaikat eli paikat, joissa mikro-organismien esiintyminen käsittelyn aikana voi vaikuttaa valmisteen laatuun (esim. luokka A, aseptiset käsittelyalueet ja luokan B tilat, jotka ovat suoraan yhteydessä luokan A tiloihin).

Riskinarvioinnit on suoritettava prosessin lähtöaineiden ja lopputuotteen erityispiirteiden, laitoksen, laitteiden, tiettyjen prosessien ja vaiheiden kriittisyyden, asiaan liittyvien toimien, rutiiniseurantatietojen, kvalifioinnissa saatujen seurantatietojen ja ympäristöstä eristettyä tyypillistä mikrobikasvustoa koskevan tietämyksen perusteella. Näiden näkökohtien yksityiskohtainen tuntemus on sen vuoksi tarpeen olosuhdeseurantaohjelman laatimiseksi. Myös muut merkitykselliset tiedot, kuten ilman visualisointitutkimukset, on otettava huomioon.

Riskinarviointeja on tarkasteltava säännöllisesti valmistuspaikan olosuhdeseurantaohjelman tehokkuuden vahvistamiseksi.

- VIII.2.2 Puhdastilojen, puhdasilmalaitteiden ja henkilöstön rutiininomainen seuranta on suoritettava toiminnan aikana käsittelyn kriittisissä vaiheissa, mukaan lukien laitteiden asennus.
- VIII.2.3 Muita ominaisuuksia, kuten lämpötilaa ja suhteellista kosteutta, on valvottava vaihteluväleillä, jotka vastaavat valmiste-/käsittely-/henkilöstövaatimuksia ja tukevat määriteltyjen puhtausstandardien (esim. luokka A tai B) ylläpitämistä.
- VIII.2.4 Luokan A tilojen seurannalla on osoitettava aseptisten käsittelyolosuhteiden säilyminen kriittisten toimintojen aikana. Seuranta on suoritettava paikoissa, joissa steriilien laitteiden pintojen, pakkausten, sulkimien ja valmisteen kontaminaatoriski on suurin. Seurantapaikkojen valinnan sekä näytteenottolaitteiden suuntaamisen ja sijainnin on oltava tarkoituksenmukaisia luotettavien tietojen saamiseksi kriittisiltä alueilta.
- VIII.2.5 Näytteenottomenetelmistä ei saa aiheutua kontaminaatoriskiä valmistustoiminnoille.
- VIII.2.6 Elinkelpoisten hiukkasten ja kokonaishiukkaspitoisuuden seurannan tuloksille on asetettava asianmukaiset hälytystasot ja toimintarajat. Hiukkasten kokonaispitoisuuden enimmäisrajat esitetään taulukossa 5 ja elinkelpoisten hiukkasten enimmäisrajat taulukossa 6. Tiukemmat toimintarajat voivat kuitenkin olla tarpeen trenditietojen, prosessin luonteen tai kontaminaation kontrollistrategian perusteella. Sekä elinkelpoisia hiukkasia että kokonaishiukkaspitoisuutta koskevat hälytystasot on vahvistettava puhdastilojen kvalifioinnissa tehtyjen testien tulosten perusteella, ja niitä on tarkasteltava määräajoin uusimpien trenditietojen perusteella.
- VIII.2.7 Luokkien A (pelkästään kokonaishiukkaspitoisuus), B, C ja D hälytystasot on asetettava siten, että haitalliset trendit (esim. olosuhdeseurannan heikentymistä osoittava tapahtumien määrä tai yksittäiset tapahtumat) havaitaan ja niihin puututaan.
- VIII.2.8 Seurantamenettelyissä on määriteltävä trendejä koskeva lähestymistapa. Tällaisia trendejä ovat muun muassa:
- toimintarajoista tai hälytystasoista poikkeamisten määrän lisääntyminen;
 - peräkkäiset poikkeamat hälytystasoista;
 - säännöllinen mutta erillinen poikkeama toimintarajoista, millä voi olla yhteinen syy (esim. yksittäiset poikkeamat, jotka esiintyvät aina suunnitellun ennalta ehkäisevän huollon jälkeen);
 - muutokset mikrobikasvuston tyypissä ja määrässä sekä tiettyjen organismien hallitsevuus. Erityistä huomiota on kiinnitettävä havaittuihin organismeihin, mikä voi viitata valvonnan puutteeseen tai puhtauden heikkenemiseen, tai organismeihin, joita voi olla vaikea valvoa, kuten itiöitä muodostaviin mikro-organismeihin ja homeisiin.

VIII.2.9 Käytössä olevien luokan C ja D puhdastilojen seuranta on suoritettava kvalifioinnin aikana kerättyjen tietojen ja rutiinitietojen perusteella, jotta voidaan tehdä tehokas trendianalyysi. Hälytystasoja ja toimintarajoja koskevat vaatimukset riippuvat suoritettavien toimien luonteesta. Toimintarajat voivat olla tiukempia kuin taulukoissa 5 ja 6 esitetyt rajat.

VIII.2.10 Jos toimintarajat ylittyvät, on tehtävä juurisyytä koskeva tutkimus, arvioitava mahdollisia vaikutuksia valmisteeseen (mukaan lukien seurannan ja raportoinnin välillä valmistetut erät) ja toteutettava (tarvittaessa) korjaavia ja ehkäiseviä toimia.

Jos hälytystasot ylittyvät, arviointi ja seuranta ovat pakollisia, mukaan lukien tutkimuksen ja/tai korjaavien toimenpiteiden harkitseminen, jotta olosuhteet eivät heikkenisi entisestään.

Edellä esitetty on otettava huomioon toimintamenettelyissä.

VIII.3 Olosuhdeseuranta – kokonaishiukkaspitoisuus

VIII.3.1 On perustettava kokonaishiukkaspitoisuuden seurantaohjelma, jotta saadaan tietoja mahdollisten kontaminaatio-riskien arviointia varten ja varmistetaan kvalifioinnissa määritellyt steriilien/aseptisten toimintojen edellyttämien olosuhteiden ylläpito.

VIII.3.2 Olosuhdeseurannan raja-arvot ilmahiukkasten osalta kussakin luokassa esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5

Seurannassa sallitut suurimmat kokonaishiukkaspitoisuudet

Luokka	Kokonaishiukkaspitoisuuden enimmäisrajat $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Kokonaishiukkaspitoisuuden enimmäisrajat $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Lepotila	Toiminnan aikainen	Lepotila	Toiminnan aikana
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	Ei ennalta määritelty ⁽¹⁾	29 300	Ei ennalta määritelty ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Luokan D osalta toiminnan aikaisia raja-arvoja ei ole määritelty ennakkoon. Valmistajan on vahvistettava asiaankuuluvat toimintarajat tarvittaessa riskinarvioinnin ja rutiinitietojen perusteella.

Huomautus 1: Taulukossa "lepotilalle" annetut hiukkasten raja-arvot on saavutettava kvalifioinnissa määritellyn lyhyen "puhdistusajan" jälkeen (ohjearvo alle 20 minuuttia) miehittämättömässä tilassa toiminnan päättymisen jälkeen.

Huomautus 2: Luokalle A ilmoitettua makrohiukkasten määrää, erityisesti jos se on $\geq 5 \mu\text{m}$, voidaan joissakin tapauksissa pitää vääränä arvona elektronisen kohinan, hajavalon, koinsidenssikorjauksen jne. vuoksi. Peräkkäiset tai säännölliset mitatut alhaiset määrät voivat kuitenkin viitata mahdolliseen kontaminaatioon, ja ne on sen vuoksi tutkittava. Tällaiset tapahtumat voivat olla osoitus huoneen ilmansyötön suodatusjärjestelmän varhaisesta toimintahäiriöstä tai laiteviasta tai merkki huonoista käytännöistä koneen asennuksen ja rutiininomaisen käytön aikana.

VIII.3.3 Luokassa A hiukkasseurantaa on suoritettava koko kriittisen käsittelyn ajan, mukaan lukien laitekokoonpano.

VIII.3.4 Luokan A tilaa on seurattava jatkuvasti ($\geq 0,5$ ja ≥ 5 mikrometriset hiukkaset) sopivalla näytevirtauksella (vähintään 28 litraa (1ft³) minuutissa), jotta kaikki toimenpiteet, ohimenevät tapahtumat ja järjestelmän mahdollinen huononeminen voidaan havaita. Järjestelmän on suhteutettava kukin yksittäisen näytteen tulos hälytystasoihin ja toimintarajoihin niin usein, että mahdolliset poikkeamat voidaan tunnistaa ja niihin voidaan reagoida oikea-aikaisesti. Hälytysten on aktivoiduttava, jos hälytystasot ylittyvät. Menettelyissä on määriteltävä toimet, jotka on toteutettava hälytysten aktivoiduttua, mukaan lukien mahdollinen mikrobien lisäseuranta.

- VIII.3.5 On suositeltavaa soveltaa samanlaista järjestelmää luokan B tiloihin, mutta näytteenottotiheyttä voidaan vähentää. Luokassa B seurantaohjelmaa on toteutettava sellaisella tiheydellä ja otoskoolla, että varmistetaan kontaminaation lisääntymisen ja järjestelmän heikkenemisen havaitseminen. Hälytysten on aktivoiduttava, jos hälytystasot ylittyvät.
- VIII.3.6 Seurantajärjestelmää valittaessa on otettava huomioon kaikki valmistustoiminnassa käytettävien materiaalien aiheuttamat riskit (esim. eläviin organismeihin, jauhemaisiin tuotteisiin tai radiofarmaseuttisiin tuotteisiin liittyvät riskit), jotka voivat aiheuttaa biologisia, kemiallisia tai säteilyvaaroja.
- VIII.3.7 Jos epäpuhtauksia esiintyy asiaan liittyvien prosessien vuoksi, ja ne voivat vahingoittaa hiukkaslaskuria tai aiheuttaa vaaraa (esim. elävät organismit, jauhemaiset tuotteet ja säteilyvaarat), käytettävän tiheyden ja strategian on oltava riittävät olosuhdeluokituksen varmistamiseksi sekä ennen altistumista riskille että sen jälkeen. Elinkelpoisten hiukkasten seurannan lisäämistä on harkittava tarvittaessa prosessin kattavan seurannan varmistamiseksi. Lisäksi seuranta on suoritettava simuloitujen toimintojen aikana asianmukaisin väliajoin. Määritely lähestymistapa on osa kontaminaation kontrollistrategiaa.
- VIII.3.8 Automatisoiduilla järjestelmillä otettujen seurantanäytteiden koko riippuu yleensä käytetyn järjestelmän näytteenottotiheydestä. Näytteen koon ei tarvitse vastata puhdastilojen ja puhdasilmalaitteiden virallista luokittelua. Seurantanäytteiden koot on perusteltava.
- VIII.4 **Olosuhde- ja henkilöstön seuranta – elinkelpoiset hiukkaset**
- VIII.4.1 Aseptisten toimien suorittaminen edellyttää säännöllistä mikrobiseurantaä käyttäen eri menetelmien yhdistelmiä, kuten laskeumamaljoja, aktiivisia ilmanäytteitä sekä näytteitä käsineistä, suojavaatteista ja pinnoilta (esim. pyyhkäisynäytteet ja kontaktimaljat). Tähän kuuluvat erityisesti seuraavat:
- Elinkelpoisten hiukkasten seuranta on toteutettava puhdastiloissa silloin, kun siellä ei toteuteta tavanomaisia valmistustoimia (esim. desinfioinnin jälkeen, ennen valmistuksen aloittamista, erän valmistumisen jälkeen ja seisokin jälkeen), ja niihin liittyvissä tiloissa, joita ei ole käytetty, jotta voidaan havaita mahdolliset kontaminaatiotapaukset, jotka voivat vaikuttaa puhdastilojen valvontaan. Jos ilmenee vaaratilanne, voidaan lisätä näytteenottoaikoja korjaavien toimenpiteiden (esim. puhdistaminen ja desinfiointi) tehokkuuden varmistamiseksi.
 - Luokassa A on suoritettava jatkuvaa ilman elinkelpoisten hiukkasten seurantaä (esim. ilmanäytteet tai laskeumamaljat) koko kriittisen käsittelyn ajan, mukaan lukien laitteiden kokoonpano (aseptinen asennus) ja kriittinen käsittely. Vastaavaa lähestymistapaa on harkittava luokan B puhdastiloissa aseptiseen prosessiin kohdistuvan riskin perusteella. Seuranta on suoritettava siten, että kaikki toimenpiteet, tilapäiset tapahtumat ja järjestelmän tilan mahdollinen heikkeneminen havaitaan ja vältetään kaikki seurantatoimien aiheuttamat riskit.
- Käytettävä näytteenottomenetelmä on perusteltava osana kontaminaation kontrollistrategiaa, ja on osoitettava, että se ei vaikuta haitallisesti luokkien A ja B ilmavirran kulkuun. Puhdastilojen ja laitteiden pintoja on seurattava toimintojen loputtua.
- VIII.4.2 Henkilöstön seurannan on perustuttava riskinarviointiin, jossa arvioidaan seurannan sijainti, tyyppi ja tiheys suoritettavien toimien ja kriittisten alueiden läheisyyden perusteella. Henkilöstön mikrobiseuranta luokan A ja B tiloissa on olennaisen tärkeää. Jos toimet ovat luonteeltaan manuaalisia (esim. aseptinen sekoittaminen tai täyttö), on painotettava enemmän suojavaateiden mikrobiseurantaä. Toteutettavat seurantatoimet on perusteltava kontaminaation kontrollistrategiaassa.

- VIII.4.3 Seurantaan on sisällyttävä näytteenotto henkilöstöstä säännöllisin väliajoin prosessin aikana. Näytteenotto henkilöstöstä on suoritettava siten, että se ei vaaranna prosessia. Erityistä huomiota on kiinnitettävä henkilöstön seurantaan sen jälkeen, kun se on osallistunut kriittisiin toimenpiteisiin (seurannan on sisällettävä vähintään käsi- ja suojapukujen osia prosessista riippuen), ja jokaisen luokan B puhdistilasta poistumisen yhteydessä (käsi- ja suojavaatteet).
- VIII.4.4 Jos seuranta sisältää käsi- ja suojavaatteiden kriittisten toimenpiteiden jälkeen, uloisimmat käsi- ja suojavaatteet on vaihdettava ennen toimintojen jatkamista. Jos suojavaatetuksen seuranta on tarpeen kriittisten toimenpiteiden jälkeen, suojavaatteet on vaihdettava ennen toimintojen jatkamista puhdistilassa.
- VIII.4.5 Jos seurannan suorittaa valmistushenkilöstö rutiininomaisesti, laatuosaston on valvottava seuranta säännöllisesti.
- VIII.4.6 Valmistajat voivat harkita sopivien vaihtoehtoisten seurantajärjestelmien, kuten nopeiden menetelmien, käyttöönottoa mikrobikontaminaatioon liittyvien ongelmien havaitsemisen nopeuttamiseksi ja valmisteelle aiheutuvien riskien vähentämiseksi. Tällaisia nopeita ja automatisoituja mikrobiseurantamenetelmiä voidaan ottaa käyttöön sen jälkeen, kun validoinnissa on osoitettu niiden vastaavuus tai paremmuus vakiintuneisiin menetelmiin nähden.
- VIII.4.7 Käytössä on oltava menettelyt asianmukaisten toimien arvioimiseksi ja tulkitsemiseksi (tarvittaessa) näytteenotosta saatujen tulosten perusteella. Käytettävien näytteenottomenetelmien tehokkuudesta tulisi olla taustatietoja. Toimintarajat elinkelpoisten hiukkasten aiheuttamalle kontaminaatiolle esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6

Elinkelpoisten hiukkasten aiheuttaman kontaminaation enimmäistoimintarajat

Luokka	Ilmanäyte PMY /m ³	Laskeumamaljat (halkaisija 90 mm) PMY/4 tuntia ⁽¹⁾	Kontaktimaljat (halkaisija 55 mm), PMY/malja ⁽²⁾	Hanskanjälki, mukaan lukien 5 sormea kummaltakin kädeltä PMY/käsi
A	Ei kasvua ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Laskeumamaljat on altistettava luokan A ja B tiloissa toiminnan ajaksi (mukaan lukien laitteiden asennus), ja ne on vaihdettava enintään neljän tunnin kuluttua (altistusajan on perustuttava validointiin, mukaan lukien saantotutkimukset, eikä sillä saa olla kielteistä vaikutusta käytettävien elatusaineiden soveltuvuuteen).

— Luokan C ja D tiloissa altistusajan (enintään 4 tuntia) ja tiheyden on perustuttava laaturiskinhallinnan periaatteisiin.

— Yksittäiset laskeumamaljat saavat altistua alle neljä tuntia.

⁽²⁾ Kontaktimaljojen raja-arvoja sovelletaan luokan A ja B laitteiden, tilojen ja suojavaatetuksen pintoihin. Suojavaatetuksen rutiiniseuranta ei yleensä edellytetä luokan C ja D tiloissa riippuen niiden käyttötarkoituksesta.

⁽³⁾ Luokassa A mikä tahansa kasvu edellyttää tutkimuksen aloittamista.

Huomautus 1: Edellä olevassa taulukossa luetellut seurantamenetelmät ovat esimerkkejä. Muita menetelmiä voidaan käyttää edellyttäen, että niillä voidaan saada tietoa koko kriittisestä prosessista, jossa valmiste voi kontaminoitua (esim. aseptisen linjan kokoonpano, aseptinen käsittely, täyttö ja lyofilisaattorin kuoruma).

Huomautus 2: Raja-arvot ilmoitetaan PMY:nä koko dokumentaatioissa. Jos käytetään erilaisia tai uusia teknologioita, jotka antavat tulokset eri tavalla kuin PMY:nä, valmistajan on perustettava käytetyt raja-arvot tieteellisesti, ja niiden on mahdollisuuksien mukaan korreloitava PMY:n kanssa.

VIII.4.8 Luokkien A ja B tiloissa havaitut mikro-organismit on tunnistettava lajitasolle, ja tällaisten mikro-organismien mahdollinen vaikutus valmisteen laatuun (kunkin erän osalta) ja valvonnan kokonaistilanne on arvioitava. Luokkien C ja D tiloissa havaittujen mikro-organismien tunnistamista on tarvittaessa harkittava osana kontaminaation kontrollistrategiaa (esimerkiksi jos toimintarajat tai hälytystasot ylittyvät) tai sellaisen organismin eristämisen jälkeen, joka voi viitata hallinnan menettämiseen tai puhtauden heikkenemiseen, taikka sellaisten organismien eristämisen jälkeen, joita voi olla vaikea hallita, kuten itiöitä muodostavat mikro-organismit ja homeet, ja riittävän usein, jotta voidaan säilyttää nykyinen käsitys näiden tilojen tyypillisestä kasvustosta.

VIII.5 Aseptisen prosessin simulointi ("elatusaineajo") ⁽³⁵⁾

VIII.5.1 Aseptista prosessia varten käytössä olevien valvontatoimien tehokkuuden säännölliseen varmistamiseen on sisällyttävä aseptisen prosessin simulointi, jossa käytetään steriiliä elatusainetta ja/tai korvaavaa tuotetta. Elatusaineen ja/tai korvaavan tuotteen valinta on tehtävä sen perusteella, miten hyvin elatusaine ja/tai korvaava tuote pystyy jäljittelemään valmisteen fysikaalisia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat riskin valmisteen steriilydelle aseptisen prosessin aikana. Jos käsittelyvaiheet voivat välillisesti vaikuttaa mahdollisen mikrobikontaminaation elinkelpoisuuteen (esim. aseptisesti tuotetut puolikiinteät materiaalit, jauheet, kiinteät materiaalit, mikropallot, liposomit ja muut formulaatiot, joissa valmistetta jäähdytetään, kuumennetaan tai lyofilisoidaan), on kehitettävä vaihtoehtoisia menetelmiä, jotka vastaavat toimintoja mahdollisimman tarkasti. Jos aseptisen prosessin simuloinnin joissakin osissa käytetään korvaavia materiaaleja, kuten puskureita, korvaava materiaali ei saa estää mahdollisen kontaminaation kasvua.

Aseptisen prosessin simulointi ei ole ensisijainen keino validoida aseptinen prosessi tai sen vaiheet. Aseptisen prosessin tehokkuus on määriteltävä prosessisuunnittelun ja -kontrollien, koulutuksen ja seurantatietojen arvioinnin avulla.

VIII.5.2 Aseptisen prosessin simuloinnissa on jäljiteltävä mahdollisimman tarkasti rutiininomaista aseptista valmistusprosessia, ja siihen on sisällyttävä kaikki kriittiset valmistusvaiheet, muun muassa seuraavasti:

- (a) aseptisen prosessin simuloinnissa on arvioitava kaikki aseptiset toimet, jotka suoritetaan prosessissa käytettävien materiaalien sterilointi- ja dekontaminointisyklien jälkeen siihen pisteeseen asti, jolloin pakkaus suljetaan;
- (b) sellaisten valmisteen osalta, joita ei voida suodattaa, on arvioitava mahdolliset muut aseptiset lisävaiheet;
- (c) jos aseptinen valmistus tapahtuu inertissä tilassa, inertti kaasu on korvattava prosessin simuloinnissa ilmalla, paitsi jos tarkoituksena on tehdä anaerobinen simulointi;
- (d) käsittelyissä, jotka edellyttävät steriilien jauheiden lisäämistä, on käytettävä hyväksyttävää korvaavaa ainesosaa samoissa astioissa kuin arvioitavassa prosessissa;
- (e) yksittäisten prosessivaiheiden erillisiä simulointeja (esim. prosessit, joihin liittyy steriilin jauheen kuivaus, sekoittaminen, jauhaminen ja jakaminen) on vältettävä. Yksittäisten simulointien käytön tueksi on esitettävä dokumentoidut perustelut, ja on varmistettava, että yksittäisten simulointien summa kattaa täysimääräisesti koko prosessin;
- (f) lyofilisoituja valmisteita koskevan prosessin simulointimenettelyn on edustettava koko aseptista prosessiketjua, mukaan lukien täyttö, kuljetus, kuormaus, kammiossa oloaika edustava kesto, purkaminen ja sulkeminen määritellyissä, dokumentoiduissa ja perustelluissa olosuhteissa, jotka edustavat pahimman mahdollisen tilanteen käyttöparametreja;

⁽³⁵⁾ Tässä liitteessä 'aseptisen prosessin simuloinnilla' tarkoitetaan koko aseptisen valmistusprosessin simulointia sen todentamiseksi, että prosessi on riittävä steriilyden varmistamiseksi ja kontaminaation ehkäisemiseksi valmistuksen aikana. Siihen sisältyvät kaikki rutiininomaiseen valmistukseen liittyvät toiminnot, kuten laitteiden kokoaminen, formulointi, täyttö, lyofilisaatio ja sulkemisprosessi tarpeen mukaan.

- (g) lyofilisaatioprosessin simuloinnin on jäljiteltävä kaikkia prosessin vaiheita, lukuun ottamatta niitä, jotka voivat vaikuttaa epäpuhtauksien elinkelpoisuuteen tai saantoon. Esimerkiksi nesteen kiehumista tai tosiasiallista jäätymistä on vältettävä. Aseptisen prosessin simuloinnin suunnittelussa huomioon otettavia tekijöitä ovat tapauksen mukaan seuraavat:
- ilman käyttö tyhjiön rikkomiseksi typen tai muiden prosessikaasujen sijasta;
 - lyofilisaattorin steriloinnin ja sen käytön välisen enimmäisajan replikointi;
 - suodatuksen ja lyofilisaation välisen enimmäisajan replikointi;
 - pahimpien mahdollisten tilanteiden määrälliset näkökohdat, esimerkiksi kuorman suurin tarjotinmäärä ja kuormauksen pisin kesto, kun kammio on avoin ympäristölle.
- VIII.5.3 Aseptisen prosessin simuloinnissa on otettava huomioon tiedossa olevat tavanomaisen valmistuksen aikana esiintyvät aseptiset käsittelyt ja toimenpiteet sekä pahimmat mahdolliset tilanteet sekä seuraavat:
- (a) rutiiniprosessia edustavat luontaiset ja korjaavat toimenpiteet on suoritettava samalla tavalla ja yhtä usein kuin aseptisen rutiiniprosessin aikana;
 - (b) toimenpiteiden sisällyttämisen aseptisen prosessin simulointiin ja niiden tiheyden on perustuttava valmisteen steriiliyteen kohdistuvaan riskiin.
- VIII.5.4 Aseptisen prosessin simulointia ei saa käyttää sellaisten käytäntöjen perusteluna, jotka aiheuttavat tarpeettomia kontaminaatoriskejä.
- VIII.5.5 Seuraavat tekijät ovat merkityksellisiä aseptisen prosessin simulointisuunnitelman laatimisen kannalta:
- (a) pahimpien mahdollisten olosuhteiden määrittäminen siten, että ne kattavat asiaankuuluvat muuttujat, kuten pakkauksen koon ja linjan nopeuden, sekä niiden vaikutus prosessiin. Arvioinnin tuloksissa on perusteltava valitut muuttujat;
 - (b) validoinnissa käytettävien pakkaus-/suljinyhdistelmien edustavien kokojen tunnistaminen. Ääripäiden testaamista tai matriisia voidaan harkita eri valmisteiden saman pakkaus-/suljinyhdistelmän validoimiseksi, jos prosessin vastaavuus on tieteellisesti perusteltu;
 - (c) aseptisen käsittelyn aikana avoimina olevien valmisteiden ja laitteiden sallittujen enimmäiskestoajkojen yksilöiminen;
 - (d) kunkin pakkauksen täyttömäärän määrittäminen. Tällä on voitava varmistaa, että elatusaine koskettaa kaikkien sellaisten laitteiden ja komponenttien pintoja, jotka voivat kontaminoida valmisteen suoraan. Käytettävän määrän on oltava riittävän suuri mikrobien mahdollisen kasvun tukemiseksi ja sen varmistamiseksi, että sameus voidaan havaita tarkastuksen aikana;
 - (e) rutiininomaisessa aseptisessä valmistusprosessissa käytettävän inertin kaasun korvaaminen ilmalla, ellei tarkoituksena ole anaerobinen simulointi. Tällöin katsotaan aiheelliseksi sisällyttää satunnaiset anaerobiset simuloinnit osaksi validoinnin kokonaisstrategiaa;
 - (f) valittujen elatusaineiden on kyettävä kasvattamaan nimetty vertailumikro-organismien ryhmä, joka kuvataan asianomaisessa farmakopeassa ja joka edustaa riittävästi paikallisia isolaatteja ⁽³⁶⁾;
 - (g) mikrobikontaminaation havaitsemismenetelmä on perusteltava tieteellisesti sen varmistamiseksi, että kontaminaatio havaitaan luotettavasti;

⁽³⁶⁾ Tässä liitteessä 'paikallisilla isolaateilla' tarkoitetaan valmistuspaikassa esiintyviä riittävän edustavia mikro-organismeja, joita esiintyy usein luokitellussa tilassa tai luokitelluilla alueilla, erityisesti luokan A ja B tiloissa tehdyn olosuhdeurannan sekä henkilöstön seurannan ja steriiliystestien positiivisten tulosten perusteella.

- (h) prosessisimuloinnin on oltava riittävän pitkä, jotta sillä voidaan luotettavasti testata prosessia, toimenpiteet suorittavia työntekijöitä, vuoron vaihtoja ja käsittelyolosuhteiden soveltuvuutta;
 - (i) jos valmistajalla on käytössä erilaisia tai laajennettuja työvuoroja, aseptisen prosessin simulointi on suunniteltava siten, että siinä otetaan huomioon näille työvuoroille ominaiset tekijät, jotka voivat aiheuttaa riskin valmisteen steriilydelle, esimerkiksi enimmäisaika, jonka työntekijä voi olla puhdastilassa;
 - (j) tavanomaisten aseptisen valmistuksen katkosten simulointi, kun prosessi on joutokäynnillä (esim. vuorojen vaihdot, jakeluastioiden täyttäminen, lisälaitteiden käyttöönotto);
 - (k) sen varmistaminen, että olosuhdeseuranta suoritetaan rutiinivalmistuksen edellyttämällä tavalla ja koko prosessisimulaation keston ajan;
 - (l) kampanjavalmistuksessa, esimerkiksi kun käytetään barrier-teknologiaa tai valmistetaan steriilejä vaikuttavia aineita, on harkittava prosessisimulaation suunnittelua ja toteuttamista siten, että se simuloi sekä kampanjan alkuun että päättymiseen liittyviä riskejä ja osoittaa, että kampanjan kesto ei aiheuta riskiä;
 - (m) ”valmistuksen tai kampanjavalmistuksen loppuvaiheen aseptisen prosessin simulointia” voidaan käyttää lisävarmistuksena. Tällaisella lähestymistavalla ei kuitenkaan voida korvata rutiininomaista aseptisen prosessin simulointia.
- VIII.5.6 Steriilien vaikuttavien aineiden kohdalla eräkoon on oltava niin suuri, että se edustaa rutiinitoimintaa, simuloi toimintaa pahimman mahdollisen tilanteen skenaariossa ja kattaa kaikki pinnat, jotka voivat joutua kosketuksiin steriilin tuotteen kanssa. Lisäksi kaikista simuloituista materiaaleista (korvaavista aineista tai elatusaineista) on tehtävä mikrobiarviointi. Simulointimateriaalien on oltava riittäviä, jotta voidaan varmistaa simuloitavan prosessin arvioinnin luotettavuus, eivätkä ne saa vaarantaa mikro-organismien saantoa.
- VIII.5.7 Aseptisen prosessin simulointi on suoritettava osana alkuperäistä validointia, ja on suoritettava vähintään kolme peräkkäistä tyydyttävää simulaatiotestiä, jotka kattavat kaikki työvuorot, joissa mahdollisesti suoritetaan aseptisia käsittelyjä. Lisäksi aseptisen prosessin simulointi on pakollinen myös sen jälkeen, kun operatiivisiin käytäntöihin, tiloihin, hyödykkeisiin tai laitteisiin on tehty merkittäviä muutoksia, jotka voivat vaikuttaa valmisteen steriilyden varmistamiseen (esim. muutos HVAC-järjestelmään, laitteisiin, prosessiin, työvuorojen tai henkilöstön määrään tai laitoksen sulkemisen yhteydessä). Lisäksi aseptisen prosessin simulointi (säännöllinen uudelleenvalidointi) on yleensä toistettava kahdesti vuodessa (noin kuuden kuukauden välein) kunkin aseptisen käsittelyn, kunkin täyttölinjan ja kunkin vuoron osalta. Kunkin työntekijän on osallistuttava vuosittain vähintään yhteen onnistuneeseen aseptisen prosessin simulointiin. On harkittava aseptisen prosessin simuloinnin tekemistä viimeisen erän jälkeen ennen alasajoa, ennen pitkää käytöstä poissa oloaikkaa tai ennen käytöstä poistamista (eli lopullista poistamista valmistusprosessista) tai ennen linjan siirtämistä.
- VIII.5.8 Jos toimia suoritetaan manuaalisesti (esim. aseptinen sekoitus tai täyttö), jokainen pakkaus-, suljin- ja laitelinja on ensin validoitava siten, että kukin työntekijä osallistuu vähintään kolmeen peräkkäiseen onnistuneeseen aseptisen prosessin simulointiin, ja validointi tehdään uudelleen yhdellä aseptisen prosessin simuloinnilla noin kuuden kuukauden välein kunkin työntekijän osalta. Aseptisen prosessin simuloinnissa käytettävän erän koon on jäljiteltävä rutiininomaisen aseptisen valmistusprosessin erän kokoa.
- VIII.5.9 Aseptisen prosessin simuloinnissa käsiteltävien (täytettyjen) yksiköiden määrän on oltava riittävä simuloimaan tehokkaasti kaikkia aseptista valmistusprosessia edustavia toimintoja. Täytettävien yksiköiden lukumäärän perustelut on otettava huomioon osana kontaminaation kontrollistrategiaa. Yleensä on täytettävä vähintään 5 000–10 000 yksikköä. Pienissä erissä (esim. alle 5 000 yksikköä) aseptisen prosessin simuloinnissa käytettävien pakkausten lukumäärän on oltava vähintään yhtä suuri kuin valmistuserän koko.

- VIII.5.10 Aseptisen prosessin simuloinnissa täytettyjä yksiköitä on sekoitettava, pyörítettävä tai käännettävä ennen inkubointia sen varmistamiseksi, että elatusaine on kosketuksissa kaikkiin pakkauksen sisäpintoihin. Kaikki aseptisen prosessin simuloinnissa olleet ehjät yksiköt on inkuboitava ja arvioitava, mukaan lukien yksiköt, joissa on poikkeamia, joilla ei ole kriittistä vaikutusta pakkauksen eheyteen (esim. ne, joissa on kosmeettisia poikkeamia), tai yksiköt, joille on tehty valmistetta vahingoittamaton valmistuksen aikainen tarkastus.

Jos yksiköt heitetään pois prosessisimuloinnin aikana eikä niitä inkuboida, niiden on oltava verrattavissa rutiininomaisen täytön aikana poisheitettyihin yksiköihin, ja ne heitetään pois vain, jos valmistukseen sovellettavissa toimintaohjeissa täsmennetään, että yksiköt on poistettava samoissa olosuhteissa (esim. toimenpidetyyppi, linjan sijainti, poistettavien yksiköiden tietty määrä). Aseptisen prosessin simuloinnin aikana ei saa missään tapauksessa poistaa enempää yksiköitä kuin tuotantoajan aikana. Esimerkkejä tästä ovat ne, jotka on heitettävä pois rutiinituotannossa asennusprosessin tai tietyn toimenpidetyypin jälkeen.

- VIII.5.11 Jos valmistusprosessiin sisältyy materiaaleja, jotka ovat kosketuksissa valmisteen pinnan kanssa mutta jotka sen jälkeen heitetään pois (esim. valmisteella huuhtelu), käytöstä poistetulle materiaalille on tehtävä simulointi ravinnealustalla ja se on inkuboitava osana aseptisen prosessin simulointia, ellei voida selvästi osoittaa, että tällä jäteprosessilla ei ole vaikutusta valmisteen steriiliyteen.

- VIII.5.12 Aseptisen prosessin simuloinnissa täytetyt yksiköt on inkuboitava kirkkaassa pakkauksessa mikrobien kasvun silmämääräisen havaitsemisen varmistamiseksi. Jos valmisteen pakkaus ei ole kirkas (esim. kullanruskea lasi, läpinäkymätön muovi), voidaan käyttää rakenteeltaan samanlaisia kirkkaita pakkauksia kontaminaation havaitsemisen helpottamiseksi. Jos ei voida käyttää rakenteeltaan samanlaisia kirkkaita pakkauksia, on kehitettävä ja validoitava sopiva menetelmä mikrobien kasvun havaitsemiseksi. Kontaminoituneista yksiköistä eristetyt mikro-organismit on mahdollisuuksien mukaan tunnistettava lajitasolle, jotta voidaan määrittää epäpuhtauden todennäköinen lähde.

- VIII.5.13 Aseptisen prosessin simuloinnissa täytetyt yksiköt on inkuboitava ilman tarpeetonta viivytystä, jotta mahdollinen kontaminaatio saadaan mahdollisimman hyvin talteen. Inkubaatio-olosuhteiden valinta ja kesto on perusteltava tieteellisesti ja validoitava, jotta saavutetaan asianmukainen herkkyystaso mikrobikontaminaation havaitsemiseksi.

- VIII.5.14 Kun inkubointi on saatu päätökseen, sellaisen henkilöstön, jolla on asianmukainen koulutus ja kvalifiointi mikrobikontaminaation havaitsemiseen, on tarkastettava aseptisen prosessin simuloinnissa täytetyt yksiköt. Tällainen tarkastus on suoritettava olosuhteissa, jotka helpottavat mahdollisen mikrobikontaminaation tunnistamista. Lisäksi täytetyistä yksiköistä otetuille näytteille on tehtävä positiivinen testi siirrostaamalla niihin sopiva valikoima vertailuorganismeja ja riittävän edustavia paikallisia isolaatteja.

- VIII.5.15 Tavoitteena on nollakasvu. Kontaminoitunutta yksikköä on pidettävä epäonnistuneena aseptisen prosessin simulointina. Tällöin on toteutettava seuraavat toimet:

- (a) tutkimus todennäköisimpien juurisyiden määrittämiseksi;
- (b) asianmukaisten korjaavien toimenpiteiden määrittäminen ja toteuttaminen;
- (c) on suoritettava riittävä määrä onnistuneita peräkkäisiä aseptisen prosessin simulointeja (yleensä vähintään kolme), jotta voidaan osoittaa, että prosessi on palautettu hallintaan;
- (d) kaikkia viimeisimmän onnistuneen aseptisen prosessin simuloinnin jälkeisiä aseptiseen valmistukseen liittyviä tietoja on tarkasteltava välittömästi. Uudelleentarkastelun tulokseen on sisällyttävä riskinarviointi mahdollisista ongelmista erissä, jotka on valmistettu viimeisimmän onnistuneen aseptisen prosessin simuloinnin jälkeen. Lisäksi tutkimukseen on sisällytettävä kaikki muut erät, joita ei ole vapautettu myyntiin. Kaikissa niiden myyntiinvapauttamista koskeissa päätöksissä on otettava huomioon tutkimuksen tulos;
- (e) kaikki valmisteet, jotka on valmistettu jollakin linjalla prosessisimuloinnin epäonnistumisen jälkeen, on pidettävä karanteenissa, kunnes simuloinnissa esiin tullut ongelma on ratkaistu onnistuneesti;

- (f) jos juurisyyn tutkiminen osoittaa, että epäonnistuminen liittyi työntekijän toimintaan, on toteutettava toimia asianomaisen työntekijän toiminnan rajoittamiseksi, kunnes tämä on uudelleen koulutettu ja -kvalifioitu;
 - (g) tuotantoa voidaan jatkaa vasta onnistuneen uudelleenvalidoinnin jälkeen.
- VIII.5.16 Kaikki aseptisen prosessin simulointiajot on dokumentoitava kokonaisuudessaan, ja niihin on sisällyttävä käsiteltyjen yksiköiden saantolaskelma (esim. täytetyt, inkuboidut ja inkuboimattomat yksiköt). Täytetyt ja inkuboimattomat yksiköt on sisällytettävä dokumentaatioon. Kaikki aseptisen prosessin simuloinnin aikana toteutetut toimenpiteet on kirjattava, mukaan lukien kunkin toimenpiteen alkamis- ja päättymisaika sekä niihin osallistuneet henkilöt. Kaikki mikrobiseurantatiedot ja muut testaustiedot on kirjattava aseptisen prosessin simuloinnin eräpöytäkirjaan.
- VIII.5.17 Aseptisen prosessin simulointiajo on keskeytettävä vain olosuhteissa, joissa kirjalliset menettelyt edellyttävät kaupallisten erien yhtäläistä käsittelyä. Tällaisissa tapauksissa on suoritettava tutkimus ja dokumentoitava se.
- VIII.5.18 Aseptisen prosessin validointi on toistettava, kun tietty aseptinen prosessi on ollut poissa käytöstä pitkän ajanjakson tai kun prosessissa, laitteistossa, menettelyissä tai olosuhteissa tapahtuu muutos, joka voi vaikuttaa aseptiseen prosessiin, tai kun otetaan käyttöön uusia pakkauksia tai pakkaus-suljinyhdistelmiä.

IX JAKSO

LAADUNVALVONTA

- IX.1 Käytettävissä on oltava henkilöstöä, jolla on asianmukainen koulutus ja kokemus mikrobiologiasta ja steriiliyden varmistamisesta sekä tietämystä prosesseista. Tällä tuetaan valmistustoimintojen suunnittelua, olosuhdeseurantajärjestelmää ja mahdollisia tutkimuksia, joilla arvioidaan mikrobiologisesti toisiinsa liittyvien tapahtumien vaikutusta steriilin valmisteen turvallisuuteen.
- IX.2 Raaka-aineita, komponentteja ja valmisteita koskeviin laatuvaatimuksiin on sisällyttävä mikrobi-, hiukkas- ja endotoksiini- ja pyrogeeniraja-arvoja koskevat vaatimukset, jos ne katsotaan tarpeellisiksi seurantatietojen ja kontaminaatiokontrollin kokonaisstrategian perusteella.
- IX.3 Kullekin erälle on tehtävä alkukontaminaatiomääritys sekä aseptisesti täytetyn valmisteen että loppusteriloitujen valmisteiden osalta, ja tulokset on otettava huomioon erän lopputarkastuksessa. Alkukontaminaation raja-arvot välittömästi ennen loppusterilointisuodatinta tai loppusterilointia on vahvistettava ottaen huomioon käytettävän menetelmän tehokkuus. Näytteet on otettava niin, että ne edustavat pahimman mahdollisen tilanteen skenaariota (esim. hold time -ajan lopussa). Jos loppusteriloitaville tuotteille vahvistetaan tavanomaista tiukempia sterilointiin ⁽³⁷⁾ liittyviä parametreja, alkukontaminaatiota on seurattava sopivin määräajoin.
- IX.4 Niiden valmisteiden osalta, joille on myönnetty lupa parametriseen vapauttamiseen, on laadittava täydentävä alkukontaminaatiotason seurantaohjelma, joka toteutetaan täytetyn valmisteen osalta ennen sterilointisyklin aloittamista, ja kullekin erälle on tehtävä alkukontaminaatiomääritys. Ennen sterilointia sijaitsevien täytettyjen yksiköiden näytteenottopaikkojen on perustuttava pahimman mahdollisen tilanteen skenaarioon, ja niiden on oltava erän kannalta edustavia. Kaikki alkukontaminaatiotestissä havaitut organismit on tunnistettava, ja niiden vaikutus sterilointiprosessin tehokkuuteen on määriteltävä. Tarvittaessa on seurattava myös endotoksiini- ja pyrogeenitasoja.
- IX.5 Lopputuotteen steriiliydestä on validoitava asianomaiselle valmisteelle. Tämä testi on vain viimeinen kriittisten valvontatoimien sarjassa, jolla steriiliys varmistetaan, eikä sitä saa käyttää sellaisen valmisteen steriiliyden varmistamiseen, joka ei ole asiaankuuluvien suunnittelu-, menettely- tai validointiparametrien mukainen.

⁽³⁷⁾ Tässä liitteessä 'tavanomaista tiukemmalla steriloinnilla' tarkoitetaan prosessia, jolla sellaisten mikro-organismien, joiden D-arvo on vähintään 1 minuutti, vähenemisen tulos on vähintään 12 log₁₀.

- IX.6 Steriiliystesti on tehtävä aseptisissa olosuhteissa. Steriiliystestiä varten otettujen näytteiden on edustettava koko erää, mutta niihin on sisällyttävä erityisesti näytteet, jotka on otettu niistä erän osista, joihin katsotaan liittyvän suurin kontaminaatoriski, esimerkiksi:
- aseptisesti täytettyjen valmisteiden osalta näytteisiin on sisällyttävä erän alussa ja lopussa täytetyt pakkaukset. Lisänäytteiden ottamista on harkittava riskin perusteella (esim. kriittisten toimenpiteiden jälkeen);
 - niiden valmisteiden osalta, jotka on lämpösteriloitu loppupakkauksissaan, näytteiden on edustettava pahimman mahdollisen tilanteen paikkoja (esim. kunkin kuorman mahdollisesti viilein tai hitaimmin lämpiävä osa);
 - lyofilisoitujen valmisteiden osalta näytteet on otettava eri lyofilisointikuormista.
- Huom. Jos valmistusprosessista valmistuu alaeriä (esimerkiksi loppusteriloitavien valmisteiden osalta), kustakin alaerästä on otettava näytteet ja kullekin alaerälle on tehtävä steriiliystesti. Tarvittaessa on harkittava erillisen testauksen tekemistä muiden lopputuotteen testien osalta.
- IX.7 Jos steriiliytestin tulosta ei ole mahdollista saada ennen vapauttamista, koska tuotteen säilyvyysaika on liian lyhyt, tunnistettujen riskien vähentämiseksi on toteutettava ylimääräisiä prosessikontrolleja ja seurantaa ja/tai otettava käyttöön vaihtoehtoisia testimenetelmiä, jotka on perusteltava tieteellisesti ja dokumentoitava.
- IX.8 Prosessit (esim. höyrystetty vetyperoksidi, ultravioletti), joita käytetään steriiliysnäytteiden ulkopintojen dekontaminointiin ennen testausta, eivät saa vaikuttaa kielteisesti testimenetelmän herkkyyteen tai näytteen luotettavuuteen.
- IX.9 Valmisteen testauksessa käytettävillä elatusaineille on tehtävä laadunvalvontatestit farmakopean mukaisesti ennen käyttöä. Olosuhdeseurantaan ja aseptisen prosessin simulointiin käytettävät elatusaineet on testattava kasvun edistämisen osalta ennen käyttöä käyttäen tieteellisesti perusteltua ja nimettyä vertailumikro-organismien ryhmää, johon sisältyy riittävän edustavia paikallisia isolaatteja. Elatusaineiden laadunvalvontatestauksen suorittaa yleensä loppukäyttäjä. Turvautuminen ulkoistettuun testaukseen tai elatusaineiden toimittajien testaukseen on perusteltava, ja kuljetus- ja lähetysolosuhteet on otettava asianmukaisesti huomioon.
- IX.10 Luokitelluista tiloista tuotettuja olosuhdeseurantatietoja ja trenditietoja on tarkasteltava uudelleen valmisteerän sertifiointin/vapauttamisen yhteydessä. Käytettävissä on oltava kirjallinen menettely, jossa kuvataan toimet, jotka on toteutettava, kun olosuhdeseurannasta saatujen tietojen havaitaan olevan trendin ulkopuolella tai vahvistetut raja-arvot ylittyvät. Sellaisten valmisteiden osalta, joiden säilyvyysaika on lyhyt ja joista ei ole saatavilla olosuhdetietoja valmistusajankohdalta, on tarkasteltava tuoreimpia saatavilla olevia tietoja. Lisäksi voidaan harkita nopeiden/vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä.
- IX.11 Jos valmistuksessa käytetään nopeita ja automatisoituja mikrobiologisia menetelmiä, kyseiset menetelmät on validoitava kyseisten valmisteiden tai prosessien osalta.

LIITE II

BIOLOGISET JA IMMUNOLOGISET VALMISTEET

I SOVELTAMISALA

I.1 Tässä liitteessä vahvistettuja lisävaatimuksia sovelletaan biologisten ja immunologisten eläinlääkkeiden valmistukseen, valvontaan ja testaukseen, lukuun ottamatta inaktivoituja immunologisia eläinlääkkeitä, jotka valmistetaan epidemiologisessa yksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista taudinaiheuttajista tai antigeeneistä ja joita käytetään kyseisen eläimen tai kyseisten eläinten hoitoon samassa epidemiologisessa yksikössä taikka eläimen tai eläinten hoitoon yksikössä, kun epidemiologinen yhteys on vahvistettu.

Kaikkien liitteessä olevien viittausten ”biologisiin eläinlääkkeisiin” tai ”biologisiin valmisteisiin” on katsottava kattavan myös immunologiset valmisteet.

I.2 Antibiootteja ei yleensä pidetä biologisina valmisteina. Valmistajia kehoitetaan kuitenkin noudattamaan tässä liitteessä vahvistettuja vaatimuksia niiden tässä asiakirjassa kuvattujen valmistusmenetelmien osalta, joita käytetään tällaisten eläinlääkkeiden valmistuksessa.

I.3 Taulukossa 1 esitetään valmistustoiminnot, jotka yleensä kuuluvat tämän liitteen soveltamisalaan.

Taulukko 1

Lähtömateriaalin tyyppi	Esimerkkivalmiste	Tämän liitteen kattamat valmistusvaiheet on esitetty harmaalla Hyvän tuotantotavan vaatimukset lisääntyvät, kun edetään aikaisemmista vaiheista (esimerkiksi keräys) viimeisiin valmistusvaiheisiin (formulointi, täyttö). Aikaisemmissa valmistusvaiheissa on noudatettava vähintään hyvän tuotantotavan periaatteita.			
Ihmisperäinen lähtömateriaali	Virtsasta johdetut entsyymit, hormonit	Materiaalin kerääminen ⁽¹⁾	Sekoittaminen ja/tai ensikäsittely	Eristäminen ja puhdistus	Formulointi, täyttö
Eläin- tai kasvipäiset lähtömateriaalit (muut kuin muuntogeeniset/ muokatut)	Hepariinit, insuliini, entsyymit, proteiinit, allergeeniuutteet, antiseerumi	Kasvi- tai eläinperäisen materiaalin kerääminen ⁽²⁾	Leikkaaminen, sekoittaminen ja/tai ensikäsittely	Eristäminen ja puhdistus	Formulointi, täyttö
Virus tai bakteeri, fermentointi/ soluviljely jne.	Virus- tai bakteerirokotteet; entsyymit, proteiinit	Kantasolupankin, työsolupankin, alkuperäisen kannan ja työkannan perustaminen ja ylläpito ⁽³⁾	Soluviljely ja/ tai fermentointi	Inaktivointi tarvittaessa, eristäminen ja puhdistus	Formulointi, täyttö
Bioteknologia – fermentointi/ soluviljely	Rekombinantituotteet, monoklonaaliset vasta-aineet, allergeenit, rokotteet	Kantasolupankin, työsolupankin, alkuperäisen kannan ja työkannan perustaminen ja ylläpito ⁽⁴⁾	Soluviljely ja/ tai fermentointi	Eristäminen, puhdistus, muuntaminen	Formulointi, täyttö
Eläinperäiset lähteet (muuntogeeniset/ muokatut)	Rekombinantiproteiinit	Kanta- ja työsolupankki (muuntogeeniset/ muokatut)	Kerääminen, leikkaaminen, sekoittaminen ja/tai ensikäsittely	Eristäminen, puhdistus, muuntaminen	Formulointi, täyttö

Lähtömateriaalin tyyppi	Esimerkkivalmiste	Tämän liitteen kattamat valmistusvaiheet on esitetty harmaalla Hyvän tuotantotavan vaatimukset lisääntyvät, kun edetään aikaisemmista vaiheista (esimerkiksi keräys) viimeisiin valmistusvaiheisiin (formulointi, täyttö). Aikaisemmissa valmistusvaiheissa on noudatettava vähintään hyvän tuotantotavan periaatteita.			
Kasviperäiset lähteet (muuntogeeniset/muokatut)	Rekombinanttiproteiinit, rokotteet, allergeenit	Kanta- ja työsolupankki (muuntogeeniset/muokatut)	Viljely, korjaaminen ⁽²⁾	Ensiuutto, eristäminen, puhdistus, muuntaminen	Formulointi, täyttö

⁽¹⁾ Hyvän tuotantotavan periaatteita on noudatettava.

⁽²⁾ Ks. IV jakso siltä osin, missä määrin hyvän tuotantotavan periaatteita sovelletaan.

⁽³⁾ Ks. jakso VI siltä osin, missä määrin hyvän tuotantotavan periaatteita sovelletaan.

⁽⁴⁾ Ks. jakso VI siltä osin, missä määrin hyvän tuotantotavan periaatteita sovelletaan. Työsolupankin ylläpidon odotetaan tapahtuvan hyvän tuotantotavan ympäristössä.

⁽⁵⁾ Sovelletaan kasviperäisten lähtöaineiden hyvän maatalous- ja keruukäytännön vaatimuksia (GACP).

- I.4 Tapauksissa, joissa prosessi on jatkuva ja kattaa koko ketjun vaikuttavan aineen hankinnasta/eristämisestä biologisesta lähteestä aina lopputuotteen valmistukseen (esimerkiksi soluista, viruspohjaisista rokotteista tai faageista koostuvat eläinlääkkeet), tämän asetuksen vaatimuksia on sovellettava koko valmistusprosessiin.

II HENKILÖSTÖ

- II.1 Sellaisissa tiloissa, joissa valmistetaan ja testataan biologisia valmisteita, työskentelevälle henkilöstölle (mukaan lukien siivouksesta ja huollosta vastaavat henkilöt) on annettava erityistä perus- ja jatkokoulutusta, joka liittyy valmistettaviin valmisteisiin ja heidän tehtäviinsä, mukaan lukien toimenpiteet valmisteiden, henkilöstön ja ympäristön suojaamiseksi, sekä tarvittaessa mikrobiologiaa koskevaa koulutusta.
- II.2 Henkilöstö on suojattava valmistuksessa käytettävien biologisten materiaalien aiheuttamalta mahdolliselta tartunnalta. Jos biologisten materiaalien tiedetään sairastuttavan ihmisiä, on toteutettava riittävät toimenpiteet materiaalin tai koe-eläinten parissa työskentelevän henkilöstön suojaamiseksi tartunnalta. Tarvittaessa on tarjottava asianmukaista rokotus- ja terveysseurantaa ottaen huomioon valmistettavan valmisteiden erityisominaisuudet (esimerkiksi BCG-rokote ⁽¹⁾, rabies, bruselloosi, leptospiroosi, tuberkuliinivalmisteet) ja henkilöstön tehtävät.
- II.3 Kun henkilöstöön kuuluva ilmoittaa sairaudentilasta, joka voi vaikuttaa haitallisesti valmisteiden laatuun, tai sairaudentila tulee muuten ilmeiseksi, henkilön pääsy valmistus- tai valvontatilaan on estettävä.
- II.4 Jos se on tarpeen ristikontaminaation minimoimiseksi, on sovellettava koko henkilöstön (mukaan lukien laadunvalvonta-, huolto- ja siivoushenkilöstö) liikkumista koskevia rajoituksia laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti. ⁽²⁾ Henkilöstö ei yleisesti ottaen saa siirtyä tiloista, joissa se altistuu eläville mikro-organismeille, muuntogeenisille/genomimuokatuille organismeille, toksineille tai eläimille, tiloihin, joissa käsitellään muita valmisteita tai eri organismeja. Jos tällaista siirtymistä ei voida välttää, on toteutettava asianmukaisia riskeihin suhteutettuja kontaminaation torjuntatoimenpiteitä.

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

⁽²⁾ Henkilöstön, joka tulee suljettuun tilaan, jossa ei ole käsitelty organismeja avoimesti kahdentoista viimeksi kuluneen tunnin aikana, ei katsota olevan kontaminoitumisvaarassa, paitsi jos kyseinen organismi on biologinen materiaali eikä vastaavaa tautia esiinny asianomaisessa maassa tai asianomaisella maantieteellisellä alueella tai vastaavaan tautiin sovelletaan kyseisessä maassa tai kyseisellä maantieteellisellä alueella ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä tai hävittämisohjelmaa.

II.5 On toteutettava riittävät toimenpiteet sen estämiseksi, että biologisia materiaaleja kulkeutuu valmistuslaitoksen ulkopuolelle henkilöstön mukana. Biologisen materiaalin tyyppistä riippuen tällaisia toimenpiteitä voivat olla vaatteiden täydellinen vaihtaminen ja pakollinen suihku ennen tuotantotilasta poistumista.

III TILAT JA LAITTEET

III.1 Tilat

III.1.1 Tilat on suunniteltava siten, että valmisteeseen ja ympäristöön kohdistuvia riskejä voidaan hallita. Tämä voidaan saavuttaa käyttämällä suljettuja tai valvottuja tiloja taikka puhdastiloja. Erityisesti on otettava huomioon seuraavat näkökohdat:

- (a) Erittäin patogeenisiä eläviä biologisia materiaaleja on käsiteltävä suljetuissa tiloissa (mukaan lukien laadunvalvontatoimet, tutkimus- ja diagnostiikkapalvelut jne.). Eristämisen tason on vastattava taudinaiheuttajan patogeenisuutta.
- (b) Biologisten materiaalien tuotanto voidaan yleensä toteuttaa valvotuissa tiloissa edellyttäen, että se tapahtuu täysin suljetuissa ja steriloiduissa laitteissa ja kaikki asiaankuuluvat liitokset on tehty liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta tiettyjen biologisten organismien osalta mahdollisesti vaadittavia eristämistoimenpiteitä, joista säädetään alakohdassa.
- (c) Inaktivoituja biologisia materiaaleja on käsiteltävä puhdastiloissa. Puhdastiloja on käytettävä myös käsiteltäessä monisoluisista organismeista ja tarvittaessa suodattamalla steriloiduista elatusaineista eristettyjä saastumattomia soluja.
- (d) Avoimet toimet, joihin liittyy tuotteita tai komponentteja, joita ei myöhemmin steriloida, on suoritettava tarvittaessa liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.
- (e) Sekoittamista ja myöhempää täyttöä (tai kun käytetään suljettuja järjestelmiä) lukuun ottamatta, tilassa on käsiteltävä vain yhtä biologista materiaalia kerrallaan.
- (f) Todennäköisesti kontaminaatiota aiheuttavat tuotantotoimet, kuten solujen ylläpito, elatusaineiden valmistus, virusviljely jne., on suoritettava erillisissä tiloissa, ellei kontaminaation estämiseksi voida ottaa käyttöön asianmukaisia organisatorisia ja teknisiä toimenpiteitä.
- (g) Tuotantotilat, joissa käsitellään desinfiointin kannalta erityisen vastustuskykyisiä biologisia materiaaleja (esimerkiksi itiöitä muodostavia bakteereja), on erotettava ja osoitettava tähän erityiseen tarkoitukseen, kunnes biologiset materiaalit on inaktivoitu, ellei kontaminaation estämiseksi voida ottaa käyttöön asianmukaisia organisatorisia ja teknisiä toimenpiteitä.

III.1.2 Tuotantotilojen hiukkas- ja mikrobikontaminaatiota koskevan olosuhdeseurannan taso on osana kontaminaation kontrollistrategiaa mukautettava vaikuttavan aineen, välituotteen tai lopputuotteen sekä tuotantovaiheen mukaan ottaen huomioon lähtöaineiden mahdollinen kontaminaatiotaso ja valmisteeseen kohdistuvat riskit. Olosuhdeseurantaohjelmaa on tarvittaessa täydennettävä laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti sisällyttämällä siihen menetelmiä, joilla havaitaan tiettyjen mikro-organismien (esimerkiksi isäntäorganismi, hiiva, homeet, anaerobit jne.) esiintyminen.

III.1.3 Valmistus- ja varastointitilat, prosessit ja tilaluokitukset on suunniteltava siten, että estetään valmisteiden kontaminaatio ulkoisista lähteistä. Jos prosessit eivät ole suljettuja ja valmiste altistuu sen vuoksi tilan välittömälle ympäristölle (esimerkiksi lisäaineiden, elatusaineiden, puskureiden tai kaasujen lisäämisen aikana), on otettava käyttöön asianmukaiset valvontatoimet, mukaan lukien olosuhde- ja tekninen valvonta. Liitteessä I käsitellyjä asiaankuuluvia näkökohtia, mukaan lukien vaadittaviin tilaluokkiin ja niihin liittyviin tarkastuksiin liittyvät näkökohdat, on sovellettava.

III.1.4 Ilmankäsittely-yksiköt on suunniteltava, rakennettava ja ylläpidettävä siten, että minimoidaan ristikontaminaation riski eri valmistustilojen välillä ja varmistetaan tarvittaessa asianmukainen eristäminen. Niiden on mahdollisesti oltava tilakohtaisia. Laaturiskinhallinnan periaatteiden pohjalta on harkittava ilmanvaihtojärjestelmiä, joissa ilmavirta on yksisuuntaista.

- III.1.5 Steriilien valmisteiden käsittelyyn on käytettävä ylipaineistettuja tiloja, mutta tietyissä tiloissa alipaine taudinaiheuttajien altistumispaikassaan on hyväksyttävissä eristämiseen liittyvistä syistä. Jos käytetään alipaineistettuja tiloja tai turvakaappeja sellaisten materiaalien aseptiseen käsittelyyn, joihin liittyy erityisiä riskejä (esimerkiksi taudinaiheuttajia), niiden ympärillä on oltava soveltuvan tilaluokan ylipaineistettu puhdistila. Nämä painekaskadit on määriteltävä selkeästi, ja niitä on seurattava jatkuvasti asianmukaisilla hälytysasetuksilla.
- III.1.6 Ilmanpoistosuodattimien on oltava hydrofobisia, ne on validoitava niiden suunnitellun käyttöiän osalta ja niiden eheys on testattava asianmukaisin väliajoin asianmukaisten laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti.
- III.1.7 Laitteiden läpiantokaapeissa ja pukuhuoneissa on oltava turvalukitusmekanismi tai muu asianmukainen järjestelmä, jolla estetään useamman kuin yhden oven avaaminen samanaikaisesti, jos se on kontaminaation riskien vuoksi tarpeen. Pukuhuoneissa on oltava samantasoinen ilmansuodatus kuin työskentelyalueella, ja niissä on oltava ilmanpoistolaitteet, jotka mahdollistavat työskentelyalueesta riippumattoman riittävän ilmanvaihdon. Laitteiden läpiantokaapit on tavallisesti ilmastoitava samalla tavalla, mutta läpiviennit, joissa ei ole ilmanvaihtoa tai jotka on varustettu ainoastaan tuloilmalla, voidaan hyväksyä.
- III.1.8 Viemäröintijärjestelmät on suunniteltava siten, että poistovedet voidaan neutraloida tai dekontaminoida tehokkaasti ristikontaminaation riskin minimoimiseksi. On noudatettava paikallista sääntelyä, jotta minimoidaan ulkoisen ympäristön kontaminaation riski jätemateriaalien biologiseen vaarallisuuteen liittyvän riskin mukaisesti.

Eristäminen

- III.1.9 Suljetut tilat on suunniteltava siten, että ne voidaan desinfioida helposti, ja niillä on oltava seuraavat ominaisuudet:
- (a) Ei suoraa ilmanpoistoa ulospäin.
 - (b) Ilmanvaihto alipaineella: ilma on poistettava HEPA-suodattimien kautta, eikä sitä saa kierrättää uudelleen muutoin kuin samalle alueelle ja edellyttäen, että HEPA-suodatusta jatketaan (yleensä tämä ehto täyttyy ohjaamalla kierrätetty ilma kyseisen tilan ilmanvaihdossa tavanomaisesti käytettävien HEPA-suodattimien kautta). Ilman kierrättäminen tilojen välillä on hyväksyttävää vain, jos se kulkee kahden HEPA-poistoilman-suodattimen läpi, joista ensimmäisen eheyttä seurataan jatkuvasti, ja käytössä on riittävät toimenpiteet poistoilman turvallista ulospuhallusta varten, jos kyseisen suodattimen toiminta pettää.

Jos alipaineistettuja tiloja käytetään eristämiseen sellaisten materiaalien aseptisessä käsittelyssä, joihin liittyy erityisiä riskejä, niihin on yhdistettävä soveltuvan tilaluokan ylipaineistettu puhdistila (ylipaine- tai alipainesulku). Nämä painekaskadit on määriteltävä selkeästi, ja niitä on seurattava jatkuvasti asianmukaisilla hälytysasetuksilla.
 - (c) Poiketen siitä, mitä b alakohdassa säädetään, vierasperäisten organismien ⁽³⁾ käsittelyyn käytettävistä valmistustiloista tuleva ilma on poistettava kahden HEPA-suodattimen läpi peräkkäin, eikä tuotantotiloista tulevaa ilmaa saa kierrättää.
 - (d) On otettava käyttöön järjestelmä nestemäisen jätteen, mukaan lukien sterilisaattorien, biogeneraattorien jne. kontaminoitunut kondensaatti, keräämiseksi ja desinfioimiseksi. Myös kiinteät jätteet, mukaan lukien eläinten ruhot, on desinfioitava, steriloitava tai poltettava asianmukaisesti. Kontaminoituneet suodattimet on poistettava turvallisella menetelmällä.
 - (e) Pukuhuoneet on suunniteltava siten, että niitä käytetään sulkuina. Niissä on tarvittaessa oltava pesu- ja suihkutilat. Ilmanpaine-erojen on oltava sellaiset, ettei työskentelyalueen ja ulkoisen ympäristön välillä ole ilmavirtaa ja ettei ole riskiä alueen ulkopuolella käytettävän ulomman vaatetuksen kontaminoitumisesta.

⁽³⁾ Tässä liitteessä 'vierasperäisellä organismilla' tarkoitetaan biologista materiaalia, jota vastaavaa tautia ei esiinny asianomaisessa maassa tai maantieteellisellä alueella tai tautiin sovelletaan kyseisessä maassa tai maantieteellisellä alueella toteutettavia ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä tai hävittämishjelmaa.

- (f) Laitteiden siirtämistä varten on oltava käytössä sulkujärjestelmä, joka on rakennettu siten, ettei työskentelyalueen ja ulkoisen ympäristön välillä kulje kontaminoitunutta ilmaa ja ettei ole riskiä sulussa olevan laitteen kontaminoitumisesta. Sulun on oltava kooltaan sopiva, jotta sen läpi kulkevien materiaalien pinnat voidaan dekontaminoida tehokkaasti. Ovien turvalukkoihin on harkittava ajastinta, jotta varmistetaan, että dekontaminaatioprosessi kestää riittävän kauan ollakseen tehokas.
- (g) Jättemateriaalien turvalliseen poistamiseen ja steriilien esineiden sisään tuomiseen on tarvittaessa käytettävä kaksiovista autoklaavia.

III.1.10 Toimenpiteet ja menettelyt, joita toteutetaan leviämisen estämiseksi toimijan ja ympäristön turvallisuuden vuoksi, eivät saa olla ristiriidassa valmisteiden laadun varmistamiseksi tarvittavien toimenpiteiden ja menettelyjen kanssa.

Useita tuotteita käsittelevä tuotantolaitos

III.1.11 Biologisten valmisteiden valmistus useita tuotteita käsittelevässä tuotantolaitoksessa on hyväksyttävää, jos ristikontaminaation estämiseksi toteutetaan asianmukaisia toimenpiteitä, kuten seuraavia:

- toimenpiteet, joilla useita tuotteita käsittelevässä tuotantolaitoksessa estetään ristikontaminaatio tilojen tai laitteiden kanssa (esimerkiksi kertakäyttöisten komponenttien käyttö ja tekniset toimenpiteet, kuten suljetut järjestelmät);
- validoidut puhdistus- ja dekontaminointimenettelyt, jotka toteutetaan ennen muiden valmisteiden myöhemmin tapahtuvaa valmistusta, mukaan lukien lämmitys-, ilmanvaihto- ja ilmastointijärjestelmä (HVAC);
- olosuhdeseuranta viereisissä tiloissa – valmistuksen aikana ja puhdistuksen ja dekontaminoinnin jälkeen – valmistettavan mikro-organismien mukaisesti. Tiettyjen seurantalaitteiden (esimerkiksi ilmahiukkasten seuranta) käytöstä tiloissa, joissa käsitellään eläviä ja/tai itiöitä muodostavia organismeja, aiheutuvat riskit on otettava asianmukaisesti huomioon;
- tuotteiden, laitteiden, apulaitteiden (esimerkiksi kalibrointia ja validointia varten) ja kertakäyttötuotteiden siirtämisen/poiston valvonta, jotta estetään muiden tilojen, muiden valmisteiden tai eri tuotevaiheiden kontaminaatio (estetään esimerkiksi inaktivoimattomien tuotteiden tai toksoidien kontaminaatio ei-inaktivoituilla tuotteilla);
- kampanjapohjainen valmistus.

Jos tuotanto käsittää useiden pienten erien valmistamisen eri lähtöaineista, samanaikaisen työskentelyn hyväksymistä harkittaessa on otettava huomioon tiettyjä tekijöitä, kuten luovuttajien terveydentila ja valmisteiden tällaisen menettämisen riski.

III.1.12 Kun arvioidaan, tarvitaanko viimeistelytoimiin (formulointi, täyttö ja pakkaaminen) erityisiä tiloja, on otettava huomioon kyseisen biologisen valmisteen erityisominaisuudet ja samassa laitoksessa käsiteltävien muiden valmisteiden, myös muiden kuin biologisten valmisteiden, ominaisuudet.

Viimeistelyyn liittyvät muut valvontatoimet voivat käsittää erityiset lisäyssekvenssit, sekoitusnopeudet, ajan ja lämpötilan säätelyn, valolle altistumisen raja-arvot sekä eristämisen ja puhdistusmenettelyt roiskumisen varalta.

III.2 Laitteet

III.2.1 Elävien organismien ja solujen käsittelyssä käytettävien laitteiden, mukaan lukien näytteenottoon käytettävät laitteet, on oltava soveltuvia estämään kontaminaatio käsittelyn aikana, helpottamaan dekontaminointia ja sterilointia (tapauksen mukaan) ja välttämään eri organismien tai valmisteiden sekoittuminen.

Erityistä huomiota on kiinnitettävä valvontatoimiin, joilla vältetään ristikontaminaatio sellaisista laitteiden osista, joita ei ole asennettu kiinteästi, kuten putkista, venttiileistä ja suodattimista (esimerkiksi niiden tehtävän asianmukainen määrittäminen).

- III.2.2 Biologisten materiaalien tai valmisteiden varastointiin käytettävien laitteiden on oltava tarkoitukseen soveltuvia, ja niitä on käytettävä siten, että estetään mahdollinen sekoittuminen. Kaikki varastoitavat tavarat on merkittävä selkeästi ja yksiselitteisesti, ja niitä on säilytettävä tiiviissä pakkauksissa.
- III.2.3 Laitteet on tarvittaessa varustettava tallennus- ja/tai hälytysjärjestelmillä (esimerkiksi laitteet, joiden lämpötilaa on säädeltävä). Häiriöiden välttämiseksi on otettava käyttöön ennaltaehkäisevä ylläpitojärjestelmä, ja kirjattujen tietojen kehityssuuntia on analysoitava.
- III.2.4 Ensimmäisen vaiheen eristämiseen käytettävät suljetut laitteet on suunniteltava ja testattava määräajoin sen varmistamiseksi, että biologiset materiaalit eivät pääse karkaamaan niiden lähellä olevaan työskentelytilaan. Kaasujen tulo- ja poistoaukot on suojattava siten, että kaasujen leviäminen estetään riittävällä tavalla, esimerkiksi käyttämällä hydrofobisia steriilisuodattimia. Materiaali on tuotava tai poistettava käyttäen suljettua järjestelmää, joka voidaan steriloida, tai mahdollisesti asianmukaista laminaarista ilmavirtausta.
- III.2.5 Tarvittaessa laitteet on asianmukaisesti steriloitava validoidulla menetelmällä. Puhdistukseen, erottamiseen tai konsentroimiseen käytettävät laitteet on steriloitava tai desinfioitava vähintään silloin, kun niitä aletaan käyttää eri valmisteeseen. Sterilointimenetelmien vaikutus laitteiden tehokkuuteen ja toimivuuteen on tutkittava laitteen käyttöä määrittämiseksi.
- III.2.6 Tarvittaessa on käytettävä CIP ⁽⁴⁾- ja SIP ⁽⁵⁾-järjestelmiä. Fermentointiastioiden venttiilit on voitava steriloida kokonaisuudessaan höyryllä.
- III.2.7 Kylmäkuivainten kuormaaminen edellyttää asianmukaista puhdastilaa / suljettua tilaa. Kylmäkuivainten purkaminen kontaminoi välittömän ympäristön. Sen vuoksi käytettäessä yksipäisiä kylmäkuivaimia puhdastila on dekontaminoitava ennen uuden valmistuserän tuomista tilaan, paitsi jos kyseisessä erässä käsitellään samaa organismia tai samoja organismeja. Kaksioiset kylmäkuivaimet on steriloitava kunkin syklin jälkeen, ellei niitä avata puhdastilassa. Kylmäkuivainten sterilointi on suoritettava liitteen I mukaisesti. Kampanjavalmistuksessa ne on steriloitava vähintään jokaisen kampanjan jälkeen.

IV ELÄIMET

Eläinten tai eläinperäisten materiaalien käyttöön eläinlääkkeiden valmistuksessa sovelletaan erityisiä lisävaatimuksia:

- Biologisten aineiden ja valmisteiden on oltava asiakirjan "Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products" (Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi) uusimman version mukaisia.
- Eläinperäistä materiaalia koskevissa laatuvaatimuksissa on otettava tarvittaessa huomioon eläinten iän, painon ja terveydentilan kaltaiset näkökohdat myyntiluvan ehtojen mukaisesti.
- Tarvittaessa on noudatettava farmakopean vaatimuksia, mukaan lukien erityistestien tarve tietyissä vaiheissa.
- On laadittava terveysohjelma mahdollisesti riskiä aiheuttavien vieraiden tekijöiden (zoonootiset taudit, alkuperäeläinten taudit) seuraamiseksi. Ohjelman perustamista varten on pyydyttävä apua asiantuntijoilta. Riski- ja lieventäviä tekijöitä arvioitaessa on erityisesti otettava huomioon luotettavista lähteistä saadut raportit tautien kansallisesta esiintyvyydestä. Tällaisia lähteitä ovat muun muassa Maailman eläintautijärjestö (WOAH) ⁽⁶⁾ sekä kansallisia ja paikallisia terveyden seuranta- ja valvontaohjelmia koskevat tiedot.

⁽⁴⁾ Tässä liitteessä 'CIP-järjestelmällä' tarkoitetaan (yleensä automatisoitua) menetelmää, jolla puhdistetaan laitteiden, putkistojen, astioiden ja niihin liittyvien varusteiden sisäpinnat purkamatta niitä.

⁽⁵⁾ Tässä liitteessä 'SIP-järjestelmällä' tarkoitetaan (yleensä automatisoitua) menetelmää, jolla höyrysteriloidaan laitteiden, putkistojen, astioiden ja niihin liittyvien varusteiden sisäpinnat purkamatta niitä.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) Alkuperä-/luovuttajaeläimillä esiintyvät terveysongelmat on tutkittava sen suhteen, soveltuvatko ne ja niiden kanssa kosketuksiin joutuneet eläimet edelleen käyttöön (valmistuksessa, lähtö- ja raaka-aineiden lähteinä, laadunvalvonnassa ja turvallisuustestauksessa). Päätökset on dokumentoitava.

Käytössä on oltava takautuva menettely, jolla päätöksentekoprosessiin saadaan tietoa siitä, soveltuuko se biologinen vaikuttava aine tai lääke, jossa on käytetty tällaisesta eläimestä peräisin olevaa lähtö- tai raaka-ainetta tai johon sitä on lisätty, edelleen käyttöön. Tähän päätöksentekoprosessiin voi sisältyä samasta luovuttajaeläimestä peräisin olevan aiemmin otetun eränyytteen uudelleentestaus (tarvittaessa) viimeisen negatiivisen luovutuksen määrittämiseksi.

Alkuperä-/luovuttajaeläinten hoidossa käytettävien lääkeaineiden varoaika on dokumentoitava, ja sitä on käytettävä päätettäessä kyseisten eläinten poistamisesta ohjelmasta tietyksi ajanjaksoksi.

- (f) Erityistä huomiota on kiinnitettävä alkuperä-/luovuttajaeläinten tartuntojen ehkäisemiseen ja seurantaan, mukaan lukien kuivikkeiden ja rehuaineiden hankintaan, tiloihin, kasvatukseen, bioturvaamisenmenetelyihin, testausjärjestelmiin tai valvontaan liittyvät näkökohdat. Tämä on erityisen tärkeää erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista vapaille ⁽⁷⁾ eläimille, joiden osalta on täytettävä Euroopan farmakopean monografian vaatimukset. Eläinsuojien ja terveydentilan seuranta muiden eläinryhmien (esimerkiksi terveet parvet tai karjat) osalta on määriteltävä.
- (g) Kun valmisteita valmistetaan muuntogeenisistä tai genomimuokatuista eläimistä, tällaisten eläinten tuottaminen alkuperäeläimistä on voitava jäljittää.
- (h) Biologisten vaikuttavien aineiden ja lääkkeiden tuotannossa ja valvonnassa käytettävien eläinten eläinsuojat on erotettava tuotanto- ja valvontatiloista. Tällaisissa rakennuksissa on toteutettava asianmukaisia suljettuja ja/tai puhdastiloja koskevia toimenpiteitä, ja niiden on oltava erillään muista eläinsuojista. On erityisen tärkeää varmistaa, että eläinsuojat, joihin on sijoitettu eläimiä, joita käytetään patogeenisten biologisten materiaalien laadunvalvontaan, ovat asianmukaisesti suljettuja.
- (i) Eläimet, biologiset materiaalit ja niille tehdyt testit on yksilöitävä tuotantopaikassa asianmukaisesti, jotta voidaan estää mahdollinen sekaantumisriski ja hallita kaikkia tunnistettuja vaaroja.
- (j) On toteutettava soveltuvat toimenpiteet teurastamoista peräisin olevan eläinperäisen aineksen laadun ja jäljitettävyyden varmistamiseksi. Teurastamon kanssa tehtävässä sopimuksessa/toimitussopimuksessa on erityisesti käsiteltävä vaadittavia toimenpiteitä, joilla varmistetaan hankittujen ainesten jäljitettävyys sekä se, että teurastamossa toteutetaan asianmukaisia hygieniä- ja muita tarvittavia valvontatoimia.
- (k) Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien eläinten ja eläinperäisen aineksen koko toimitusketjussa ja kuljetuksen aikana on sovellettava asianmukaista (laaturiskinhallinnan periaatteisiin perustuvaa) valvontaa, mukaan lukien yksityiskohtaiset asiakirjat jäljitettävyyden varmistamiseksi. Jäljitettävyys on varmistettava, mukaan lukien aineksen siirtäminen alkukeräyspaikkojen, osittaisten ja lopullisten puhdistuspaikkojen, varastointipaikkojen, keskusten, kokoajien ja välittäjien välillä. Tiedot tällaisista järjestelyistä on kirjattava. Myös kaikki rikkomukset on kirjattava ja tutkittava, ja niiden osalta on toteutettava toimia.

⁽⁷⁾ Tässä liitteessä 'erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista vapaille' tarkoitetaan eläimiä, jotka ovat vapaita erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista. Tällaisilla parvilla tai karjalaumoilla on yhteinen elinympäristö, ja niillä on omat hoitajansa, jotka eivät ole kosketuksissa määrittelemättömistä taudinaiheuttajista vapaisiin ryhmiin.

V LÄHTÖ- JA RAAKA-AINEET

- V.1 Biologisten lähtö- ja raaka-aineiden (esimerkiksi kryoprotektantit, syöttösolut, reagenssit, elatusaineet, puskurit, seerumit, entsyymit, sytokiinit ja kasvutekijät) lähde, alkuperä ja soveltuvuus on määriteltävä selkeästi kirjallisissa laatuvaatimuksissa. Laatuvaatimuksiin on sisällyttävä vaatimuksia, jotka ovat tarpeen sen varmistamiseksi, että ainekset soveltuvat aiottuun käyttöön ja että vaihtelu minimoidaan (ja niiden on katettava tuotantoon ja valvontaan liittyvät merkitykselliset näkökohdat). Mikrobiologinen valvonta on erityisen tärkeää. Laatuvaatimusten on oltava myyntiluvan ehtojen mukaisia. Lähtö- ja raaka-aineet on yksilöitävä asianmukaisesti eri valmistusvaiheissa.
- V.2 Jos lähtöaineiden vapauttamiseen tarvittavien testien tulokset kestävät kauan (esimerkiksi steriilystesti), lähtöaineet voidaan käsitellä ennen kuin testien tulokset ovat saatavilla edellyttäen, että riski testissä mahdollisesti hylättävän aineksen käytöstä ja sen mahdollisesta vaikutuksesta muihin eriin ymmärretään ja arvioidaan laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti. Tällöin lopputuotteen vapauttaminen edellyttää näiden testien tyydyttäviä tuloksia.
- V.3 Lähtö- ja raaka-aineiden kontaminaatoriski toimitusketjussa on arvioitava kiinnittäen erityistä huomiota TSE:hen. Lisäksi on kiinnitettävä huomiota aineksiin, jotka joutuvat suoraan kosketukseen valmistuslaitteen tai tuotteen kanssa (kuten aseptisen prosessin simuloinnin testeissä käytetyt elatusaineet ja voiteluaineet, jotka voivat olla kosketuksissa valmisteeseen).
- V.4 On otettava käyttöön kontrollistrategia valmisteen sekä liuosten, puskureiden ja muiden lisättävien aineiden valmistuksen suojaamiseksi liitteessä I esitettyjen periaatteiden mukaisesti. Lähtö- ja raaka-aineiden laadun sekä aseptisen valmistusprosessin edellyttämät valvontatoimet ovat erityisen tärkeitä valmisteille, joiden loppusterilointi ei ole mahdollista.
- V.5 Jos lähtö- ja raaka-aineet on steriloitava, sterilointi on mahdollisuuksien mukaan tehtävä kuumentamalla. Tarvittaessa voidaan käyttää myös muita asianmukaisia menetelmiä biologisten aineiden inaktivoimiseksi (esimerkiksi säteilytys ja suodatus).
- V.6 Antibioottien käyttöä varhaisissa valmistusvaiheissa alkukontaminaation vähentämiseksi (esimerkiksi elävien kudosten ja solujen hankintaan liittyvä alkukontaminaatio) on yleisesti ottaen vältettävä. Niiden käyttö on perusteltava asianmukaisesti. Tällöin antibiootit on poistettava valmistusprosessista myyntiluvassa ilmoitetussa vaiheessa.
- V.7 Koko toimitusketjussa on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien eläin- ja ihmisperäisten aineiden jäljitettävyyden varmistamiseksi.

Takaisinvetomenettelyissä on otettava huomioon hankinnan jälkeen saataville tulevat luovuttajan (ihmisten tai eläinten) terveyttä koskevat tiedot, jotka vaikuttavat eläinlääkkeen laatuun.

VI ALKUPERÄINEN KANTA JA SOLUPANKKIJÄRJESTELMÄ

- VI.1 Jotta voidaan välttää toistuvista alaviljelmistä tai useista sukupolvista mahdollisesti aiheutuva ei-toivottujen ominaisuuksien siirtyminen, biologisten aineiden ja valmisteiden valmistuksen mikrobiviljelyllä, soluviljelyllä tai alkioissa ja elämissä tapahtuvalla lisääntymisellä tulisi perustua prosessiin, jossa on käytössä alkuperäiset (ns. master) ⁽⁸⁾ ja työskentelyyn (ns. working cell) ⁽⁹⁾ tarkoitetut solupankit.

⁽⁸⁾ Tässä liitteessä 'alkuperäisellä kannalla' tarkoitetaan mikro-organismiviljelmää, joka on jaettu yhdestä bulkista säiliöihin ja käsitelty yhdessä yhdellä toiminnolla siten, että varmistetaan tasalaatuisuus ja säilyvyys ja estetään kontaminaatio. Tässä liitteessä 'työkannalla' tarkoitetaan alkuperäisestä kannasta johdettua mikro-organismiviljelmää, joka on tarkoitettu käytettäväksi tuotannossa.

⁽⁹⁾ Tässä liitteessä 'kantasolupankilla' tarkoitetaan soluviljelmää, joka on jaettu säiliöihin yhdellä toiminnolla, käsitelty yhdessä ja varastoitu siten, että varmistetaan tasalaatuisuus ja säilyvyys ja estetään kontaminaatio. Tässä liitteessä 'työsolupankilla' tarkoitetaan kantasolupankista johdettua soluviljelmää, joka on tarkoitettu käytettäväksi tuotantosoluviljelmien valmistuksessa. Muuntogeenistä/genomimuokattua työpankkia käytetään samassa merkityksessä, mutta sitä käytetään muuntogeenisiin tai genomimuokattuihin kasveihin tai eläimiin.

- VI.2 Alkuperäisen kannan tai solupankin, vaikuttavan biologisen aineen ja lopputuotteen välissä olevien sukupolvien (monistumiset, siirrostukset) määrän on oltava myyntiluvan laatuvaatimusten mukainen.
- VI.3 Osana valmisteen elinkaaren hallintaa alkuperäisten kantojen ja solupankkien, mukaan lukien alkuperäiset ja työsukupolvet, valmistaminen on toteutettava todistetusti asianmukaisissa olosuhteissa, kuten valvotussa ympäristössä, joka on riittävä suojaamaan alkuperäistä kantaa ja solupankkia sekä niitä käsittelevää henkilöstöä. Alkuperäisen kannan ja solupankin perustamisen aikana samat ihmiset eivät saa käsitellä samassa tilassa mitään muuta elävää tai tarttuvaa materiaalia (esimerkiksi viruksia, solulinjoja tai solukantoja).
- VI.4 Alkuperäisen kannan ja solupankin muodostamista edeltävistä vaiheista, joissa voidaan soveltaa vain hyvän tuotantotavan periaatteita, on oltava saatavilla dokumentaatio, joka tukee jäljitettävyyttä, mukaan lukien valmistamisen aikana käytetyt komponentit, joilla voi olla vaikutusta valmisteen turvallisuuteen (esimerkiksi biologista alkuperää olevat reagenssit), tapauksen mukaan alkuperäisestä hankinnasta ja geneettisestä muuntamisesta alkaen. Rokotteiden osalta on noudatettava Euroopan farmakopean eläinlääkintäkäyttöön tarkoitettuja rokotteita koskevaa monografiaa 01/2023:0062.
- VI.5 Kun kanta- ja työsolupankit sekä alkuperäiset ja työkannat on valmistettu, on noudatettava karanteeni- ja vapauttamismenettelyjä, mukaan lukien riittävä epäpuhtauksien ominaispiirteiden kuvaus ja testaus. Niiden käyttöön soveltuvuus on osoitettava jatkuvasti peräkkäisten valmiste-erien ominaisuuksien ja laadun tasalaatuisuudella. Todisteet kantojen ja pankkien säilyvyydestä ja saannosta on dokumentoitava, ja tiedot on kirjattava tavalla, joka mahdollistaa kehityssuuntien arvioinnin.
- VI.6 Alkuperäiset kannat ja solupankit on varastoitava, ja niitä on käytettävä siten, että minimoidaan kontaminaatio- tai muuttumisriskit (esimerkiksi varastointi suljetuissa säiliöissä nestemäisessä työssä). Kun eri alkuperäisiä kantoja ja/tai soluja varastoidaan samassa tilassa tai samalla laitteella, sekaantuminen on estettävä valvontatoimilla, ja materiaalien tarttuvuus on otettava huomioon ristikontaminaation estämiseksi.
- VI.7 Säiliöt on suljettava, merkittävä selvästi ja säilytettävä asianmukaisessa lämpötilassa. Varastosta on pidettävä kirjaa. Varastointilämpötilaa dokumentoidaan jatkuvasti, ja nestemäistä tyyppiä käytettäessä sen määrää on seurattava. Poikkeamat asetetuista raja-arvoista ja toteutetut korjaavat ja ehkäisevät toimenpiteet on kirjattava.
- VI.8 On suotavaa jakaa varastot ja varastoida jaetut varastot eri paikkoihin, jotta minimoidaan riski niiden menettämisestä kokonaan. Näissä paikoissa tehtävillä tarkastuksilla on saatava edellisissä kohdissa esitetyt takeet.
- VI.9 Varastojen varastointi- ja käsittelyolosuhteita on hallinnoitava samojen menettelyjen ja parametrien mukaisesti. Kun säiliöt on poistettu alkuperäisen kannan / solupankin hallintajärjestelmästä, niitä ei saa palauttaa varastoon.
- VII TUOTANTO
- VII.1 Laaturiskinhallinnan periaatteita on noudatettava biologisten eläinlääkkeiden valmistuksen kaikissa vaiheissa prosessin vaihtelun minimoimiseksi ja toistettavuuden parantamiseksi. Toteutettujen toimien tehokkuutta on arvioitava uudelleen valmisteiden laatuarvioinnin yhteydessä.
- VII.2 Kriittiset toiminta(prosessi)parametrit ja muut valmisteen laatuun vaikuttavat parametrit on yksilöitävä, validoitava ja dokumentoitava, ja niiden on osoitettava pysyvän vaadituissa rajoissa.
- VII.3 Valmistusprosessiin tehtävien muutosten on oltava 26 artiklan 3 kohdassa säädettyjen vaatimusten mukaisia. Valmistusprosessiin tehtyjen muutosten kumulatiivisia vaikutuksia lopputuotteen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon on lisäksi arvioitava säännöllisesti.

- VII.4 Jos käytetään eri luovuttajilta peräisin olevia lähtöaineita, on toteutettava asianmukaista valvontaa ristikontaminaation tai sekoittumisriskien minimoimiseksi.
- VII.5 Sellaisten biologisten materiaalien osalta, joita ei voida steriloida (esimerkiksi suodattamalla), käsittely on suoritettava aseptisesti epäpuhtauksien kulkeutumisen minimoimiseksi. Tällöin on noudatettava liitteessä I vahvistettuja aseptisen valmistuksen vaatimuksia.
- VII.6 Myyntiluvan tai tapauksen mukaan farmakopean monografioiden ehdoissa on määritettävä, voidaanko biologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettäville aineille ja aineksille määritellä alkukontaminaatioaste vai onko niiden oltava steriilejä, ja mihin vaiheeseen saakka tällainen alkukontaminaatio voidaan hyväksyä. On toteutettava asianmukaista valvontaa sen varmistamiseksi, että määriteltyjä raja-arvoja noudatetaan.
- VII.7 Kaikissa tuotantovaiheissa on toteutettava asianmukaiset toimenpiteet ja valvontatoimet ei-toivotun alkukontaminaation ja siihen liittyvien metaboliittien ja endotoksiinien esiintymisen estämiseksi tai minimoimiseksi.
- VII.8 Tarvikkeiden ja materiaalien tuomiseksi tuotantotiloihin on pantava täytäntöön laaturiskinhallinnan periaatteisiin perustuva kontrollistrategia. Tarvittaessa on toteutettava seuraavat toimet:
- (a) Aseptisissä prosesseissa lämpöä kestävät tavarat ja materiaalit on tuotava puhdistilaan / suljettuun tilaan ⁽¹⁰⁾ mieluiten kaksiovisen autoklaavin tai uunin kautta. Lämpöherkät tavarat ja materiaalit on tuotava sellaisen sulun kautta, jossa on turvalukittavat ovet ja jossa niiden pinnat desinfioidaan tehokkaasti. Tavaroiden ja materiaalien sterilointi muualla on sallittua edellyttäen, että käytetään useita suojaavia kerroksia sen mukaan, kuinka monta vaihetta ne käyvät läpi ennen puhdistilaan tuloa, ja että ne tulevat sellaisen sulun kautta, joka on varustettu asianmukaisin varotoimin pintojen desinfioimiseksi.
 - (b) Laitteet, lasiesineet, tuotepakkausten ulkopinnat ja muut vastaavat materiaalit on desinfioitava ennen kuin ne siirretään validoidulla menetelmällä suljetusta tilasta. Tilaan on tuotava ja sieltä on vietävä pois niin vähän materiaaleja kuin mahdollista.
 - (c) Nestemäiset tai kiinteät jätteet, kuten munien keräämisen jälkeinen jäte, kertakäyttöiset kasvatuspullot, ei-toivotut viljelmät tai biologiset materiaalit, on mieluiten steriloitava tai desinfioitava ennen niiden siirtämistä suljetusta tilasta. Joissakin tapauksissa voi kuitenkin olla tarkoituksenmukaista käyttää esimerkiksi suljettuja säiliöitä tai putkia.
 - (d) Jos tuotantoprosessin aikana on mitattava tai punnittava relevantteja/kriittisiä raaka-aineita (kuten elatusaineita ja puskureita) (esimerkiksi vaihteluun liittyvien huolenaiheiden vuoksi), näiden raaka-aineiden pieniä varastoja voidaan pitää valmistustilassa tietyn ajan määriteltyjen kriteerien mukaisesti (esimerkiksi erän valmistuksen tai kampanjan keston ajan).
- VII.9 On osoitettava, että elatusaineiden kasvua edistävät ominaisuudet soveltuvat aiottuun käyttötarkoitukseen. Jos mahdollista, elatusaine on steriloitava paikan päällä.
- VII.10 Ainesten tai viljelmien lisääminen fermentoreihin ja muihin astioihin ja näytteenotto on suoritettava huolellisesti valvotuissa olosuhteissa kontaminaation ja elävien mikro-organismien tapauksessa karkaamisen estämiseksi. Lisäämisen tai näytteenoton yhteydessä on varmistettava, että astiat on liitetty oikein. Kaasujen, elatusaineiden, happojen tai emästen, vaahdonestoaineiden ja muiden steriileihin biogeneraattoreihin laitettavien materiaalien on oltava tarvittaessa steriilejä.
- VII.11 Joidenkin valmistusprosessien, kuten fermentoinnin, jatkuva seuranta voi olla tarpeen (esimerkiksi tietyt parametrit, kuten lämpötila, pH, pO₂ ja CO₂ sekä syötön nopeus ja hiilen lähde solujen kasvun osalta), ja tällaisten tietojen on oltava osa eräpöytäkirjaa. Laadunvalvontaan on kiinnitettävä erityistä huomiota, kun käytetään jatkuvaa viljelyä.

⁽¹⁰⁾ Tässä liitteessä 'puhdistilalla / suljetulla tilalla' tarkoitetaan tilaa, joka on rakennettu ja jota käytetään siten, että se on samanaikaisesti sekä puhdistilan että suljetun tilan tarkoituksen mukainen.

- VII.12 Pisaroiden ja vaahdon muodostumista valmistuksen aikana on vältettävä, tai se on minimoitava mahdollisuuksien mukaan. Valmisteen sentrifugointi ja sekoittaminen voivat johtaa aerosolien muodostumiseen. Sen vuoksi tällaisia toimintoja on hallittava asianmukaisesti ristikontaminaation riskin tai tarvittaessa toimijalle tai olosuhteille aiheutuvien riskien minimoimiseksi.
- VII.13 Erityisesti elävien organismien tahattomat roiskeet on käsiteltävä nopeasti ja turvallisesti. Kunkin organismin tai siihen liittyvien organismien ryhmien osalta on oltava käytössä validoidut dekontaminointitoimenpiteet. Jos mukana on yksittäisten bakteerilajien eri kantoja tai hyvin samankaltaisia viruksia, dekontaminointiprosessi voidaan validoida yhdellä edustavalla dekontaminaatioaineella, paitsi jos on syytä uskoa, että resistenssi dekontaminaatioainetta kohtaan voi vaihdella merkittävästi.
- VII.14 Valmistus- ja valvontamateriaalit, mukaan lukien asiakirjat, jotka ovat selvästi altistuneet esimerkiksi vuodoille tai aerosoleille, tai jos kyseessä on mahdollinen vaarallinen organismi, on dekontaminoitava asianmukaisesti, tai tiedot on siirrettävä muulla tavoin.
- VII.15 On toteutettava varotoimia kontaminaation tai sekaantumisen välttämiseksi inkubaation aikana. Infektoiduille ja ei-infektoiduille säiliöille ja yleensä myös eri organismeille tai soluille on käytettävä erillisiä inkubaattoreita. Inkubaattorit, jotka sisältävät useampaa kuin yhtä organismia tai solutyyppiä, ovat hyväksyttäviä vain, jos on toteutettu asianmukaiset toimenpiteet säiliöiden sulkemiseksi ja erottamiseksi ja niiden pintojen dekontaminoinniseksi. Viljelyastiat ja muut säiliöt on merkittävä huolellisesti ja selkeästi. Inkubaattoreita varten on oltava erityiset puhdistus-/dekontaminointimenettelyt.
- VII.16 Jos virukset inaktivoidaan tai poistetaan valmistuksen aikana, on toteutettava toimia, jotta vältetään riski käsiteltyjen valmisteen uudelleenkontaminoitumisesta käsittelemättömillä valmisteilla. Inaktivoituja valmisteita sisältäviä astioita ei saa avata eikä niistä saa ottaa näytteitä tiloissa, joissa on eläviä biologisia materiaaleja. Steriilien valmisteen ja aseptisen valmistuksen osalta käsittely on tehtävä liitteen I mukaisesti.
- VII.17 Elävien organismien inaktivoointiprosessi on validoitava. Niiden valmisteen osalta, jotka inaktivoidaan lisäämällä reagenssi (esimerkiksi mikro-organismit rokotteiden valmistuksessa), prosessissa on varmistettava elävän organismin täydellinen inaktivointi ja estettävä mahdollinen myöhempi kontaminaatio laitteiden pinnoista.
- VII.18 Jos kampanjavalmistuksessa ja useamman tuotteen valmistustiloissa käytetään kromatografialaitteita, on otettava käyttöön asianmukainen (riskinhallinnan periaatteisiin perustuva) kontrollistrategia matriiseille, pylväille ja niihin liittyville laitteille. Saman matriisin uudelleenkäyttö prosessin eri vaiheissa ei ole suositeltavaa. Jos tällaista uudelleenkäyttöä tapahtuu, sen tueksi on esitettävä asianmukaiset validointitiedot. Kromatografiapylväiden hyväksymiskriteerit, toimintaolosuhteet, regenerointimenetelmät, käyttöikä ja desinfiointi- tai sterilointimenetelmät on määriteltävä.
- VII.19 Säteilylaitteiden ja -materiaalien käyttöön sovellettavat vaatimukset vahvistetaan liitteessä VII.
- VII.20 Täyttö on tehtävä mahdollisimman pian valmistuksen jälkeen. Ennen täyttöä bulkkitavaraa sisältävät säiliöt on suljettava, merkittävä asianmukaisesti ja varastoitava määrättyissä lämpötilaolosuhteissa.
- VII.21 Jos loppupakkausten täyttämisen, pakkausmerkinnöillä varustamisen ja pakkaamisen välillä on viive, on vahvistettava menettelyt merkitsemättömien pakkausten varastointia varten sekaannusten estämiseksi ja tyydyttävien säilytysolosuhteiden varmistamiseksi. Lämpö- ja valoherkkien valmisteen varastointiin on kiinnitettävä erityistä huomiota. Varastointilämpötilat on täsmennettävä.
- VII.22 On otettava käyttöön järjestelmä, jolla varmistetaan pakkausten eheys ja sulkeminen täyten jälkeen, jos lopputuotteet tai väli tuotteet aiheuttavat erityisiä riskejä. On myös otettava käyttöön menettelyt mahdollisten vuotojen tai roiskumisen käsittelemiseksi. Käytössä on oltava myös täyttö- ja pakkaustoimia koskevat menettelyt, jotta valmiste pysyy asiaankuuluvissa määritellyissä rajoissa, esimerkiksi ajan ja/tai lämpötilan suhteen.

VII.23 Eläviä biologisia materiaaleja sisältävät injektiopullot (mukaan lukien niiden korkit) on käsiteltävä siten, että estetään muiden valmisteiden kontaminaatio tai elävien tekijöiden karkaaminen työskentely-ympäristöön tai ulkoiseen ympäristöön. Tällaisten organismien elinkelpoisuus ja biologinen luokitus on otettava huomioon osana tällaisten riskien hallintaa.

VII.24 On varmistettava, että primaaripakkauksen materiaalit soveltuvat valmisteen ominaisuuksiin ja varastointiolosuhteisiin (esimerkiksi valmisteet, jotka olisi säilytettävä erittäin alhaisessa lämpötilassa). Etikettien yhteensopivuus erittäin matalien säilytyslämpötilojen kanssa, jos tällaisia lämpötiloja käytetään, on tarkistettava.

VIII LAADUNVALVONTA

VIII.1 Koska biologisten valmisteiden valvonta käsittää yleensä biologisia analyysitekniikoita, joissa vaihtelu on yleensä suurempaa kuin fysikaalis-kemiallisissa määrytyksissä, valmistuksen aikaisiin tarkastuksiin on kiinnitettävä erityistä huomiota. Valmistuksen aikaisiin tarkastuksiin liittyvät testit on suoritettava asianmukaisissa tuotantovaiheissa lopputuotteen laadun kannalta merkittävien olosuhteiden valvomiseksi. Laadunvalvontaan on kiinnitettävä erityistä huomiota, kun käytetään jatkuvaa viljelyä.

VIII.2 Valmistusprosessin aikana voi olla tarpeen seurata jatkuvasti joitakin tietoja, kuten fysikaalisia parametrejä fermentoinnissa.

VIII.3 Välituotteista voi olla tarpeen säilyttää riittävä määrä näytteitä asianmukaisissa varastointiolosuhteissa, jotta erävalvonta voidaan toistaa tai vahvistaa.

VIII.4 Jos välituotteita voidaan varastoida pitkiä aikoja (päiviä, viikkoja tai kauemmin), on harkittava, sisällytetäänkö jatkuvaan säilyvyysseurantaan lopputuotteiden erät, jotka on valmistettu sellaisista materiaaleista, joita on säilytetty valmistuksen aikana niille vahvistetun enimmäisajan.

VIII.5 Jatkuva säilyvyysseuranta voi edellyttää eläinkokeita. Tällaisissa tapauksissa, joissa vaihtoehtoisia testausmenetelmiä ei ole käytettävissä, testaustiheyttä voidaan mukauttaa riskiperusteisen lähestymistavan mukaisesti, jotta voidaan vähentää eläinten käyttöä testauksiksi. Ääripäiden testaamiseen ja matriisiin perustuvia lähestymistapoja voidaan soveltaa, jos se on tieteellisesti perusteltu säilyvyys suunnitelmassa.

VIII.6 Solutuotteiden osalta steriilistestit on tehtävä antibiooteista vapaille soluviljelmille tai solupankeille, jotta saadaan näyttöä siitä, että bakteeri- ja sienikontaminaatiota ei esiinny, ja jotta voidaan tarvittaessa havaita eristettävät organismit.

VIII.7 Sellaisten biologisten lääkkeiden osalta, joiden kesto aika on lyhyt (enintään 14 päivää) ja jotka edellyttävät erän sertifiointia ennen kuin kaikki lopputuotteen laadunvalvontatestit (esimerkiksi steriilistesti) on saatettu päätökseen, on otettava käyttöön soveltuva kontrollistrategia, jossa otetaan huomioon valmisteen ja valmistusprosessin erityispiirteet sekä lähtö- ja raaka-aineiden valvonta ja ominaisuudet. On laadittava yksityiskohtainen kuvaus vapauttamismenettelystä, mukaan lukien tuotannon arviointiin osallistuvan henkilöstön vastuualueet sekä analyttiset tiedot. Laadunvarmistusjärjestelmän tehokkuutta on arvioitava jatkuvasti, ja siihen on sisällyttävä kirjanpito, joka mahdollistaa kehityssuuntausten arvioinnin.

Jos lopputuotteelle tehtyjä testejä ei ole saatavilla valmisteen lyhyen kestoajan vuoksi, voidaan harkita vaihtoehtoisia menetelmiä vastaavien tietojen saamiseksi ja erän alustavan sertifiointin mahdollistamiseksi (esimerkiksi nopeat mikrobiologiset menetelmät). Erän sertifiointi- ja vapauttamismenettely voidaan suorittaa kahdessa tai useammassa vaiheessa:

- erän käsittelyä koskevan kirjanpidon (nimetyn henkilön suorittamana), olosuhdeseurannan tulosten (jos saatavilla), kaikkien vakiomenettelyistä poikkeamisten ja saatavilla olevien analyysitulosten arviointi;

- lopullisten analyysitestien ja muiden saatavilla olevien tietojen arviointi kelpoisuusehdot täyttävän henkilön tekemää lopullista sertifiointia varten. Käytössä on oltava menettely niiden toimenpiteiden kuvaamiseksi, jotka on toteutettava, jos testitulokset eivät ole vaatimusten mukaisia. Tällaiset tapahtumat on tutkittava perusteellisesti, ja niihin liittyvät korjaavat ja ennaltaehkäisevät toimet on dokumentoitava toistumisen estämiseksi.

IX TIETTYJÄ VALMISTETTYYPPEJÄ KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

IX.1 Allergeenivalmisteet

Allergeenivalmisteisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- Lähtöaineet on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti niiden tasalaatuisuuden varmistamiseksi, esimerkiksi yleinen ja tieteellinen nimi, alkuperä, luonne, epäpuhtauksien raja-arvot ja keräysmenetelmä. Eläimistä saadun aineksen on oltava peräisin terveistä lähteistä. Allergeenien uuttamiseen käytettävien yhdyskuntien (esimerkiksi punkit, eläimet) osalta on oltava käytössä asianmukaiset bioturvaamistoimenpiteet. Allergeenivalmisteet on varastoitava määritellyissä olosuhteissa huononemisen minimoimiseksi.
- Valmistusprosessin vaiheet, mukaan lukien esikäsittely, uuttaminen, suodatus, dialyysi, konsentroiminen tai kylmäkuivaus, on kuvattava yksityiskohtaisesti ja validoitava.
- Muunnettujen allergeeniuutteiden (esimerkiksi allergoidit⁽¹¹⁾ ja konjugaatit) valmistamisessa käytettävät muunnosprosessit on kuvattava. Myös valmistusprosessin välituotteet on yksilöitävä, ja niitä on valvottava.
- Allergeeniuuteseokset on valmistettava yksittäisistä yhden lähtöaineen uutteista. Kutakin yksittäistä uutetta pidetään yhtenä vaikuttavana aineena.

Rekombinantiallergeeneihin sovelletaan myös IV.4 jakson lisävaatimuksia.

IX.2 Eläimistä saatavat antiseerumivalmisteet

Eläimistä saataviin antiseerumivalmisteisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- Erityistä huomiota on kiinnitettävä biologista alkuperää olevien antigeenien valvontaan, jotta varmistetaan niiden laatu, tasalaatuisuus ja se, ettei vieraiden tekijöiden aiheuttamaa kontaminaatiota esiinny. Alkuperäeläinten immunisointiin käytettävien materiaalien (esimerkiksi antigeenit, haptenei⁽¹²⁾-kantajat, adjuvantit, stabilointiaineet) valmistuksen sekä tällaisen materiaalin varastointiolosuhteiden välittömästi ennen immunisaatiota on oltava dokumentoitujen menettelyjen mukaisia.
- Immunisointi-, verinäytteenotto- ja verenkeräyskatalogien on oltava myyntiluvan ehtojen mukaisia.
- Vasta-ainefragmenttien (esimerkiksi Fab tai F(ab')₂) valmistusolosuhteiden ja mahdollisten muutosten on oltava validoitujen parametrien mukaisia. Jos tällaiset entsyymit koostuvat useista ainesosista, niiden tasalaatuisuus on varmistettava.

IX.3 Rokotteet

Rokotteisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- Munia käytettäessä on varmistettava kaikkien munien tuotannossa käytettävien alkuperäparvien (joko erikseen määritellyistä taudinaiheuttajista vapaiden tai terveiden parvien) terveydentila.
- Välituotteiden säilytykseen käytettävien säiliöiden eheys ja niiden kestoajat on validoitava.
- Väli- tai lopputuotteen formuloinnin aikana vaikuttavien aineiden, adjuvanttien ja apuaineiden lisäämiskvnsin on oltava laatuvaatimusten mukainen.

⁽¹¹⁾ Allergeenit, jotka on muunnettu kemiallisesti IgE-reaktiivisuuden vähentämiseksi.

⁽¹²⁾ Molekyylipainoltaan pieni molekyyli, joka ei itsessään ole antigeeninen, ellei se ole sidottu kantajamolekyyliin.

- (d) Jos valmistuksessa tai testauksessa käsitellään organismeja, joiden biologinen turvallisuustaso on korkeampi (esim. pantsoottiset rokotekannat), käytössä on oltava asianmukaiset eristämisyjärjestelyt asiaa koskevien kansallisten vaatimusten mukaisesti. Asiaankuuluvien hyväksyntöjen on oltava saatavilla todentamista varten.

IX.4 **Rekombinanttituotteet**

Rekombinanttituotteisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- (a) Prosessiolosuhteet solujen kasvun, proteiinin tuottamisen ja puhdistuksen aikana on pidettävä validoitujen parametrien rajoissa, jotta varmistetaan tasalaatuinen tuotanto ja epäpuhtauksien määrän pysyminen vaihteluvälillä. Virusturvallisuuden varmistamiseksi saatetaan tarvita lisätoimenpiteitä riippuen tuotannossa käytettävästä solutyypistä. Jos valmistusprosessiin liittyy useita keräyksiä, jatkuvan viljelyn on tapahduttava määrättyissä rajoissa.
- (b) Puhdistusprosessien, joilla poistetaan ei-toivottuja isäntäsolun proteiineja, nukleiinihappoja, hiilihydraatteja, viruksia ja muita epäpuhtauksia, on pysyttävä määritellyissä validoiduissa rajoissa.

IX.5 **Monoklonaaliset vasta-ainevalmisteet**

Monoklonaalisiin vasta-ainevalmisteisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- (a) Monoklonaalisia vasta-aineita voidaan valmistaa hybridoomeista tai yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Valmisteen turvallisuuden ja laadun varmistamiseksi käytössä on oltava asianmukaiset valvontatoimenpiteet, jotka koskevat hybridooman/solulinjan muodostamiseen käytettyjä eri alkuperäsoluja (mukaan lukien mahdolliset syöttösolut) ja materiaaleja. On varmistettava, että ne ovat hyväksytyissä rajoissa. Virusturvallisuus on erityisen tärkeää. Samalla valmistusteknologia-alustalla tuotettuja tuotteita koskeva data voidaan hyväksyä soveltuvuuden osoittamiseksi.
- (b) Tuotanto- ja valmisteparametrit on määriteltävä valmistusprosessin lopussa (esimerkiksi lämpötila, Ph, tiheys, happi, solujen elinkyky jne.) ja valmistusprosessin ennenaikaisen päättymisen osalta, ja niitä on seurattava.
- (c) Vasta-ainefragmenttien (esimerkiksi Fab, F(ab')₂ ja scFv) valmistusolosuhteiden ja mahdollisten muunnosten (esimerkiksi merkitseminen radioaktiiviseksi, konjugaatio ja kemialliset sidokset) on oltava validoitujen parametrien mukaiset.

IX.6 **Muuntogeenisistä/genomimuokatuista eläimistä johdetut eläinlääkkeet**

Muuntogeenisistä/genomimuokatuista eläimistä johdettuihin eläinlääkkeisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- (a) Tuotannossa käytettävät eläimet on yksilöitävä selvästi ja yksiselitteisesti, ja on otettava käyttöön varajärjestelyjä, jos ensisijainen merkkiaine katoaa.
- (b) Polveutumisen perustajaeläimistä tuotannossa käytettäviin eläimiin on dokumentoitava. Koska muuntogeeninen/genomimuokattu linja on johdettu yhdestä ainoasta geneettisestä perustajaeläimestä, eri muuntogeenisistä/genomimuokatuista linjoista peräisin olevia materiaaleja ei saa sekoittaa.
- (c) Tuotteen keräysolosuhteiden on oltava myyntiluvan ehtojen mukaisia. Keräysaika- ja olosuhteiden, joissa eläimet voidaan poistaa tuotannosta, on oltava hyväksytyjen menettelyjen ja hyväksymisrajojen mukaisia.
- (d) Erityistä huomiota on kiinnitettävä erien välisen tasalaatuisuuden osoittamiseen.

IX.7 Muuntogeenisistä/genomimuokatuista kasveista johdetut eläinlääkkeet

Muuntogeenisistä/genomimuokatuista kasveista johdettuihin eläinlääkkeisiin sovelletaan seuraavia lisävaatimuksia:

- (a) Voidaan tarvita erityistoimenpiteitä, jotta estetään muuntogeenisten/genomimuokattujen kanta- ja työsolupankkien kontaminoituminen vierasperäisistä kasviaineksista ja merkityksellisistä vieraista tekijöistä. On seurattava geenin stabiilisuutta määritellyssä sukupolvien määrässä.
- (b) Kasvit on yksilöitävä selkeästi ja yksiselitteisesti, ja kasvien keskeiset piirteet, terveydentila mukaan lukien, koko sadossa on varmennettava määrätyin väliajoin viljelykauden aikana, jotta varmistetaan korjuiden tasapuolinen tuotos.
- (c) Kasvien suojelemiseksi on mahdollisuuksien mukaan määriteltävä turvajärjestelyt, jotta voidaan minimoida altistuminen mikrobiologisten materiaalien, aiheuttamalle kontaminaatiolle ja ristikontaminaatio muiden kuin vastaavien kasvien kanssa. On otettava käyttöön toimenpiteitä, joilla estetään valmisteen kontaminoituminen torjunta-aineiden ja lannoitteiden kaltaisista materiaaleista. On laadittava seurantaohjelma, ja kaikki tulokset on dokumentoitava. Kaikki vaaratilanteet on tutkittava, ja niiden vaikutus viljelyn jatkuvuuteen tuotanto-ohjelmassa on määritettävä.
- (d) On määriteltävä olosuhteet, joissa kasvit voidaan poistaa tuotannosta. Sellaisille aineille (esimerkiksi isäntäproteiineille), jotka voivat häiritä puhdistusprosessia, on asetettava hyväksymisrajat. On varmistettava, että tulokset ovat hyväksytyissä rajoissa.
- (e) Ympäristöolosuhteet (lämpötila, sade), jotka voivat vaikuttaa rekombinanttiproteiinin laatuominaisuuksiin ja satoon (alkaen) istutuksesta aina viljelyyn, korjuuseen ja korjatun aineksen väliaikaiseen varastointiin asti, on dokumentoitava. Tällaisia olosuhteita määriteltäessä on otettava huomioon eri ohjeistukset, kuten "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin" ⁽¹³⁾.
- (f) Erityistä huomiota on kiinnitettävä erien välisen tasalaatuisuuden osoittamiseen.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

LIITE III

TIIETTYJÄ ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT ERITYISVAATIMUKSET

Tässä liitteessä säädetään lisävaatimuksista ja tässä asetuksessa säädettyihin vaatimuksiin tehtävistä erityisistä mukautuksista, joita sovelletaan tiettyntyyppisiin eläinlääkkeisiin.

Jollei toisin mainita, tämän liitteen vaatimuksia sovelletaan asetuksessa säädettyjen vaatimusten lisäksi. Ristiriitatapauksissa sovelletaan tässä liitteessä vahvistettuja erityisvaatimuksia.

I KASVIPERÄISET ELÄINLÄÄKKEET

- I.1 Kun otetaan huomioon kasvimateriaalin vaihtelevuus, eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien kasvimateriaalien (kasviperäisten aineiden ja kasvirohdostuotteiden) valvonta on erityisen tärkeää.
- I.2 Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävän kasvimateriaalin on oltava laadultaan sopivaa. Siementen valinta ja maanviljely- ja sadonkorjuuolosuhteet ovat tärkeitä kasviperäisen aineen laatuun vaikuttavia näkökohtia, jotka voivat vaikuttaa lopputuotteen tasalaatuisuuteen.
- I.3 Taulukossa 1 havainnollistetaan hyvien käytäntöjen soveltamista eläinlääkkeiden valmistuksessa.

Taulukko 1

Toiminta	Hyvä maanviljely- ja keruukäytäntö	Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien vaikuttavien aineiden hyvä tuotantotapa tai eläinlääkkeiden hyvä tuotantotapa tapauksen mukaan	Eläinlääkkeiden hyvä tuotantotapa
Kasvien, levien, sienten ja jäkälien viljely, keruu ja korjuu sekä kasvieritteiden kerääminen	Sovelletaan		
Kasvien, levien, sienten ja jäkälien leikkaaminen sekä niiden ja kasvieritteiden kuivaaminen ⁽¹⁾	Sovelletaan	Sovelletaan	
Kasveista puristaminen ja tislauk ⁽²⁾		Sovelletaan	
Kasviperäisten aineiden hienontaminen, kasvieritteiden käsittely, uuttaminen, fraktiointi, puhdistaminen, konsentrointi tai fermentointi		Sovelletaan	

Toiminta	Hyvä maanviljely- ja keruukäytäntö	Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien vaikuttavien aineiden hyvä tuotantotapa tai eläinlääkkeiden hyvä tuotantotapa tapauksen mukaan	Eläinlääkkeiden hyvä tuotantotapa
Jatkokäsittely lääkemuodoksi, mukaan lukien pakkaaminen valmiiksi eläinlääkkeeksi			Sovelletaan

- (¹) Valmistajien on toteutettava nämä vaiheet myyntiluvan mukaisesti. Kentällä toteutettaviin alkuvaiheisiin sovelletaan, kuten myyntiluvassa on perusteltu, kasviperäisten lähtöaineiden hyvän maanviljely- ja keruukäytännön vaatimuksia (GACP). Muihin leikkaamis- ja kuivausvaiheisiin sovelletaan hyvää tuotantotapaa.
- (²) Jos kasveista puristamisen ja tislauksen on oltava olennainen osa sadonkorjuuta, jotta valmisteen laatu säilyisi hyväksytyjen laatuvaatimusten mukaisena, on hyväksyttävä, että ne suoritetaan kentällä edellyttäen, että viljely on kasviperäisten lähtöaineiden hyvän maanviljely- ja keruukäytännön mukaista. Tämä lähestymistapa voidaan hyväksyä vain poikkeustapauksissa ja edellyttäen, että se hyväksytään asianomaisessa myyntiluvassa. Kentällä suoritettavien toimien osalta on varmistettava asianmukainen dokumentointi, valvonta ja validointi hyvän tuotantotavan periaatteiden mukaisesti.

I.4 Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävän kasvimateriaalin on täytettävä seuraavat vaatimukset:

- (a) Laatuvaatimukset on asetettava myyntiluvan mukaisesti, ja niihin on sisällyttävä
- binomisen järjestelmän mukainen kasvin tieteellinen nimi (suku, laji, alalaji/muunnos ja auktori) (esim. Linnaeus)); tarvittaessa on myös annettava muut asiaankuuluvat tiedot, kuten lajikkeen nimi ja kemotyyppi;
 - yksityiskohtaiset tiedot kasvin alkuperästä (alkuperämaa tai -alue ja tarvittaessa viljely, korjuu-aika, keruumenettelyt, mahdolliset käytetyt torjunta-aineet, mahdollinen radioaktiivinen kontaminaatio jne.);
 - mitä kasvin osaa (osia) käytetään;
 - kuivattua kasvia käytettäessä on täsmennettävä kuivausjärjestelmä;
 - kasviperäisen aineen kuvaus ja sen makro- ja mikroskooppinen tutkimus;
 - asianmukaiset tunnistuskokeet, mukaan lukien tarvittaessa sellaisten ainesosien, joilla on tunnettu terapeuttinen vaikutus, tai merkkiaineiden tunnistuskokeet. Erityiset erotuskokeet ovat tarpeen silloin, kun kasviperäinen aine saattaa olla väärennetty tai korvattu. Tunnistamista varten on oltava saatavilla aito vastanäyte;
 - kasviperäisten aineiden vesipitoisuus, joka määritetään Euroopan farmakopean mukaisesti;
 - ainesosien, joilla on tunnettu terapeuttinen vaikutus, tai tarvittaessa merkkiaineiden pitoisuusmääritys;
 - menetelmät mahdollisen torjunta-aineiden aiheuttaman kontaminaation ja hyväksymisrajojen määrittämiseksi Euroopan farmakopean menetelmien mukaisesti tai niiden puuttuessa asianmukaisella validoidulla menetelmällä, ellei muu ole perusteltua;
 - tapauksen mukaan testit sieni- ja/tai mikrobikontaminaation määrittämiseksi, mukaan lukien aflatoksiinit, muut mykotoksiinit, tuholaistartunnat ja hyväksymisrajat;

- tapauksen mukaan myrkyllisiä metalleja sekä todennäköisiä epäpuhtauksia ja väärennöksiä koskevat testit;
- tapauksen mukaan vierasaineille tehtävät testit;
- tapauksen mukaan kasvipärisiä aineita koskevan Euroopan farmakopean yleisen monografian tai tiettyä kasvipäristä ainetta koskevan monografian mukaiset muut mahdolliset lisätestit.

Kaikki käsittelyt, joilla vähennetään sieni- tai mikrobikontaminaatiota tai muuta tartuntaa, on eriteltävä.

Laatuvaatimuksiin on tarvittaessa sisällyttävä yksityiskohtaiset tiedot prosessista, testeistä ja jäämien raja-arvoista.

- (b) Kasvimateriaalien toimittajien on noudatettava hyvää maanviljely- ja keruukäytäntöä. Kasvipärisen eläinlääkkeen valmistajan on auditoitava toimittajat laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti. Tällaiset auditoinnit voidaan ulkoistaa.

I.5 Eläinlääkkeiden tuotannossa käytettävien kasvimateriaalien varastointitilojen osalta on toteutettava seuraavat varotoimenpiteet:

- (a) on toteutettava tehokkaita toimenpiteitä kasvipärisen aineen mukana kulkeutuvien hyönteisten, muiden eläinten tai mikro-organismien leviämisen estämiseksi samoin kuin käymisen tai homekasvun sekä ristikontaminaation estämiseksi. Saapuvien kasvipäristen aineiden karanteeniin ja jo hyväksytyjen kasvipäristen aineiden varastointiin on käytettävä erillisiä suljettuja tiloja;
- (b) varastointitilojen ilmanvaihdon on oltava hyvä, ja säilytysastioiden on sijaittava siten, että ilma pääsee kulkemaan vapaasti;
- (c) tarvittaessa on määriteltävä kosteutta, lämpötilaa tai valolta suojaamista koskevat erityisolosuhteet ja seurattava niitä.

I.6 Kasvimateriaalien ja kasvipäristen lääkkeiden tunnistettavuus ja laatu määritetään kasvipäristen lääkkeiden ja perinteisten kasvipäristen lääkkeiden laatua ja laatuvaatimuksia koskevien voimassa olevien eurooppalaisten ohjeiden tai tarvittaessa Euroopan farmakopean erityisten asiaankuuluvien monografioiden vaatimusten mukaisesti.

I.7 Käsittelyohjeissa on kuvattava kasvipäriselle aineelle suoritettavat eri toimet, kuten puhdistus, kuivaus, murskaaminen ja seulominen, kuivausaika ja lämpötilat mukaan luettuina, sekä käytettävät leikkuu- tai partikkelikoon valvontamenetelmät. On laadittava kirjalliset ohjeet ja pidettävä kirjaa sen varmistamiseksi, että jokainen kasvipärisen aineen säilytysastia tutkitaan huolellisesti mahdollisten väärennösten/korvausten tai vierasaineiden, kuten metalli- tai lasinsirujen, eläimen osien tai ulosteiden, kivien, hiekan tai mädäntymisen sekä pilaantumisen merkkien havaitsemiseksi.

Käsittelyohjeissa on myös kuvattava turvaseulonta tai muut menetelmät vierasmateriaalien poistamiseksi sekä asianmukaiset menettelyt kasvimateriaalin puhdistamiseksi/valikoimiseksi ennen hyväksytyyn kasvipärisen aineen varastointia tai ennen valmistuksen aloittamista.

Kasvirohdostuotteen tuotanto-ohjeissa on oltava yksityiskohtaiset tiedot liuottimesta, uuttamisajasta ja -lämpötilasta sekä mahdollisista konsentroitivaiheista ja käytetyistä menetelmistä.

I.8 Jos käsittelyn (näytteenotto mukaan lukien) aikana syntyy pölyä, on harkittava pölynpoiston tai erityisten tilojen käyttöä tai muita keinoja ristikontaminaation estämiseksi ja puhdistamisen helpottamiseksi.

I.9 Valmistusprosessissa käytettävien laitteiden ja suodatusmateriaalien on oltava yhteensopivia uuttoliuottimen kanssa, jotta estetään aineen vapautuminen tai ei-toivottu absorptio, joka voisi vaikuttaa valmisteeseen.

I.10 Koska lääkekasvit / kasviperaiset aineet ovat luonteeltaan heterogeenisiä, näytteenoton osalta on toteutettava seuraavat toimenpiteet:

- (a) kukin erä on yksilöitävä omalla asiakirja-aineistollaan;
- (b) kasvimateriaalin vastanäyte on tarpeen erityisesti niissä tapauksissa, joissa kasviperaistä ainetta ei ole kuvattu Euroopan farmakopeassa tai jonkin muun jäsenvaltion farmakopeassa. Jauheita käytettäessä on otettava näytteitä jauhamattomasta kasvimateriaalista.

I.11 Laadunvalvontahenkilöstöllä on oltava erityisasiantuntemusta ja -kokemusta kasviperaisistä aineista, kasvirohdos-tuotteista ja/tai kasviperaisistä lääkkeistä, jotta he voivat suorittaa tunnistuskokeita ja tunnistaa väärennökset, sienikasvun, tartunnat, epätasaisuuden raaka-ainetoimituksissa jne.

II LÄÄKEREHUIHIN LISÄTTÄVÄKSI TARKOITETUT ELÄINLÄÄKKEET

II.1 Koska lääkerehun esiseosten valmistuksessa käytetään suuria määriä kasviperaistä ainesta, joka todennäköisesti houkuttelee hyönteisiä ja jyrsijöitä, on erityisen tärkeää varmistaa, että tilat on suunniteltu ja varusteltu ja että niitä käytetään siten, että minimoidaan riski hyönteisten ja jyrsijöiden pääsystä tiloihin. On otettava käyttöön tehostetut tuholaistentorjuntajärjestelmät, joilla seurataan tuholaisten pääsyä tiloihin ja minimoidaan se sekä toteutetaan tarvittaessa toimia.

II.2 Koska esiseoksiin käytettävän irtomateriaalin tuotannossa syntyy suuri määrä pölyä, erityistä huomiota on kiinnitettävä tarpeeseen välttää ristikontaminaatiota ja helpottaa puhdistamista esimerkiksi asentamalla suljetut siirtojärjestelmät ja pölynpoisto aina kun se on mahdollista. Tällaisten järjestelmien asentaminen ei kuitenkaan poista tuotantotilojen säännöllisen puhdistamisen tarvetta.

II.3 Ne prosessin osat, joilla todennäköisesti on haitallinen vaikutus vaikuttavien aineiden säilyvyyteen (esim. höyryn käyttö pellettien valmistuksessa), on suoritettava yhdenmukaisesti kaikkien erien kohdalla.

II.4 Esiseokset on mahdollisuuksien mukaan valmistettava niille omistetuissa tiloissa, jotka eivät ole osa pääasiallista valmistuspaikkaa, mikäli tämä on mahdollista. Tällaisten tähän tarkoitukseen omistettujen tilojen ympärillä on vaihtoehtoisesti oltava puskurivyöhyke, jotta voidaan minimoida muiden valmistustilojen kontaminaatoriski.

III ELÄIMILLÄ ULKOISESTI KÄYTETTÄVÄT ULKOLOISLÄÄKKEET

Eläimillä ulkoisesti käytettäviä ulkoloislääkkeitä voidaan tuottaa ja täyttää kampanjaperusteisesti torjunta-aineille omistetuissa valmistustiloissa. Näissä tiloissa ei kuitenkaan saa tuottaa muita eläinlääkeryhmiä.

IV NESTEET, EMULSIOVOITEET JA VOITEET

Koska nesteet, emulsiovoiteet ja voiteet voivat valmistuksen aikana olla erityisen alttiita mikrobikontaminaatiolle ja muulle kontaminaatiolle, on harkittava seuraavia toimenpiteitä:

- (a) käsittelyssä ja siirrossa on suositeltavaa käyttää suljettuja järjestelmiä. Jos valmisteet tai avoimet puhtaat astiat altistuvat ympäristölle, käytössä on oltava tehokas ilmanvaihto suodatetulla ilmalla;
- (b) astiat, säiliöt, putket ja pumput on suunniteltava ja asennettava siten, että ne on helppo puhdistaa. Erityisesti voidaan mainita, että laitteissa on oltava mahdollisimman vähän paikkoja, joissa neste seisoo tai joihin jäämiä voi kertyä ja jotka voivat näin edistää mikrobien leviämistä;
- (c) lasisten välineiden käyttöä on vältettävä aina kun se on mahdollista. Korkealaatuinen ruostumaton teräs on usein paras materiaali valmisteen kanssa kosketuksiin joutuville osille;

- (d) tuotannossa käytettävän veden kemiallinen ja mikrobiologinen laatu on määriteltävä, ja sitä on seurattava. Vesijärjestelmiä on huollettava hyvin, jotta vältetään mikrobien lisääntymisriski. Vesijärjestelmien kemiallisen sanitoinnin jälkeen on sovellettava validoitua huuhtelumenettelyä sen varmistamiseksi, että sanitointiaine on tehokkaasti poistettu;
- (e) materiaaleja, joista todennäköisesti irtoaa kuituja tai muita epäpuhtauksia, kuten kartonki tai puiset kuormalavat, ei saa päästä tiloihin, joissa valmisteet tai puhtaat astiat altistuvat niille;
- (f) seosten tai suspensioiden homogeenisuus on säilytettävä täytön aikana. Täyttöprosessin alussa, pysähdysten jälkeen ja prosessin lopussa on kiinnitettävä erityistä huomiota sen varmistamiseen, että homogeenisuus säilyy;
- (g) jos lopputuotetta ei pakata välittömästi, on määriteltävä varastoinnin enimmäisaika ja varastointiolosuhteet ja noudatettava niitä.

V LÄÄKKEELLISET KAASUT

V.1 Soveltamisala

Tässä jaksossa säädetään lisävaatimuksista, joita sovelletaan lääkkeellisiä kaasuja sisältävien eläinlääkkeiden valmistukseen. Tässä jaksossa 'kaasulla' tarkoitetaan kaikkia aineita, jotka ovat täysin kaasumaisia 1,013 baarin paineessa ja + 20 °C:ssa tai joiden höyrynpaine on yli 3 baaria + 50 °C:ssa.

Poikkeuksellisesti jatkuvatoimisesti tapahtuvassa valmistuksessa, jossa kaasun välivarastointi vaikuttavan aineen valmistuksen ja lääkkeen valmistuksen välillä ei ole mahdollista, koko prosessi (vaikuttavan aineen lähtöaineista valmiiseen lääkkeeseen) kuuluu tämän asetuksen soveltamisalaan.

V.2 Henkilöstö

Henkilöstölle on annettava erityistä koulutusta näiden valmisteiden aiheuttamista erityisistä vaaroista; koulutusohjelmien piiriin on kuuluttava säiliöauton kuljettajat ja alihankkijoiden henkilöstö, jotka voivat vaikuttaa lääkkeellisten kaasujen laatuun (kuten kaasupullojen ⁽¹⁾ tai venttiilien huollosta vastaava henkilöstö).

V.3 Tilat

V.3.1 Kaasupullot ja siirrettävät kryogeeniset astiat ⁽²⁾ on tarkistettava, valmistettava, täytettävä ja varastoitava muista kuin lääkinnällisistä kaasuista erillään olevissa tiloissa, eikä kaasupulloja / siirrettäviä kryogeenisiä astioita saa vaihtaa näiden tilojen välillä. Muiden kaasujen tarkistaminen, valmistelu, täyttäminen ja varastointi samoissa tiloissa on kuitenkin hyväksyttävää edellyttäen, että nämä toimet suoritetaan hyvän tuotantotavan mukaisesti.

V.3.2 Tilat on suunniteltava siten, että niissä on erilliset merkityt alueet eri kaasuja varten ja että kaasupullot / siirrettävät kryogeeniset astiat tunnistetaan ja erotetaan selkeästi käsittelyn eri vaiheissa (esim. "odottaa tarkistusta", "odottaa täyttöä", "karanteenissa", "sertifioitu", "hylätty", "valmiit toimitettaviksi"). Se, miten nämä erottelun eri tasot toteutetaan, riippuu toiminnan luonteesta, laajuudesta ja kompleksisuudesta. Voidaan käyttää merkittyjä lattia-alueita, väliseiniä, esteitä, merkkejä, etikettejä tai muita asianmukaisia keinoja.

V.3.3 Kaasupullot / kotikäyttöön tarkoitetut kryogeeniset astiat ⁽³⁾ (jotka ovat joko tyhjiä lajittelun tai huollon jälkeen tai täytettyjä) on varastoitava suojan alla ja suojattava epäsuotuisilta sääoloilta. Täytetyt kaasupullot / siirrettävät kryogeeniset astiat on varastoitava siten, että varmistetaan, että ne toimitetaan puhtaina ja niiden käyttöympäristöä vastaavassa tilassa.

⁽¹⁾ Tässä jaksossa 'kaasupullolla' tarkoitetaan säiliötä, joka on tavallisesti lieriömäinen ja joka soveltuu paineistetun, nesteytetyn tai liuotetun kaasun säilyttämiseen ja joka on varustettu laitteella, jolla säädellään kaasun spontaania ulosvirtausta ilmanpaineessa ja huoneenlämpötilassa.

⁽²⁾ Tässä jaksossa 'siirrettävällä kryogeenisellä astialla' tarkoitetaan siirrettävää lämpöeristettyä astiaa, joka on suunniteltu pitämään astian sisältö nestemäisessä tilassa. Tämä termi ei kata tankkeja.

⁽³⁾ Tässä jaksossa 'kotikäyttöön tarkoitetulla kryogeenisellä astialla' tarkoitetaan siirrettävää kryogeenistä astiaa, joka on suunniteltu sisältämään nestemäistä happea ja annostelemaan kaasumaista happea potilaan kotona.

V.3.4 Myyntiluvassa edellytetyt erityisiä varastointiedellytyksiä (esim. kaasuseoksille, joissa faasien erotus tapahtuu jäädätyksen yhteydessä) on noudatettava.

V.4 Laitteet

V.4.1 Laitteet on suunniteltava siten, että varmistetaan, että oikea kaasu täytetään oikeaan astiaan⁽⁴⁾. Eri kaasuja kuljettavien putkien välillä ei yleensä saa olla ristikytkentöjä. Jos kvalifointiprosessin osana tarvitaan ristikytkentöjä (esim. seosten täyttölaitteet), on varmistettava, ettei eri kaasujen välillä ole ristikontaminaation riskiä. Jakotukit⁽⁵⁾ on lisäksi varustettava erityisillä liitännöillä. Eri standardien mukaisten liitäntöjen käyttöä samassa täyttöpaikassa on valvottava huolellisesti samoin kuin sellaisten sovittimien käyttöä, joita saatetaan tarvita tiettyjen täyttöliitäntäjärjestelmien ohittamiseksi.

V.4.2 Säiliöt⁽⁶⁾ ja tankit⁽⁷⁾ on varattava yhdelle määritellyn laatukselle kaasulle. Lääkkeellisiä kaasuja voidaan kuitenkin varastoida tai kuljettaa väliarastointia varten / tankkeihin samoissa säiliöissä/astioissa, joita käytetään samalle muulle kuin lääkkeelliselle kaasulle, edellyttäen että viimeksi mainitun laatu vastaa vähintään lääkkeellisen kaasun laatua, että hyvän tuotantotavan vaatimuksia pidetään yllä ja että lähestymistapa on perusteltu laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti.

V.4.3 Yhteinen järjestelmä, joka toimittaa kaasua lääkkeellisten ja muiden kuin lääkkeellisten kaasujen jakotukkeihin, voidaan hyväksyä vain, jos on olemassa validoitu menetelmä, jolla estetään takaisinvirtaus muiden kuin lääkkeellisten kaasujen putkesta lääkkeellistä kaasua sisältävään putkeen.

V.4.4 Täyttöjakotukit on varattava yksittäiselle lääkkeelliselle kaasulle tai tietyille lääkkeellisten kaasujen seokselle. Muihin kuin lääkinnällisiin tarkoituksiin käytettävät täyttökaasut voivat poikkeustapauksissa olla hyväksyttäviä lääkkeellisille kaasuille käytettävissä jakotukeissa, jos tämä on asianmukaisesti perusteltu ja täyttö suoritetaan valvotusti. Näissä tapauksissa muun kuin lääkkeellisen kaasun laadun on vastattava vähintään lääkkeelliseltä kaasulta vaadittua laatua, ja hyvän tuotantotavan vaatimuksia on pidettävä yllä. Täyttö on lisäksi tällaisissa tapauksissa suoritettava kampanjaperusteisesti.

V.4.5 Laitteiden korjaus- ja huoltotoimet (mukaan lukien puhdistus ja poisto⁽⁸⁾) eivät saa vaikuttaa haitallisesti lääkkeellisten kaasujen laatuun. Menettelyissä on erityisesti kuvattava toimenpiteet, jotka on toteutettava sellaisten korjaus- ja huoltotoimien jälkeen, joissa järjestelmän eheys rikotaan. Erityisesti on osoitettava, että laitteessa ei ole mitään sellaista kontaminaatiota, joka voi vaikuttaa haitallisesti lopputuotteen laatuun, ennen kuin se vapautetaan käyttöön. Asiasta on pidettävä kirjaa.

V.4.6 Käytössä on oltava menettely, jolla kuvataan toimenpiteet, jotka on toteutettava, kun tankki otetaan takaisin lääkekaasukäyttöön (sen jälkeen, kun siinä on kuljetettu muuta kuin lääkkeellistä kaasua V.4.2 kohdassa tarkoitetuissa olosuhteissa, tai huollon jälkeen), ja menettelyyn on sisällyttävä asianmukaiset analyttiset testit.

V.5 Dokumentointi

V.5.1 Kutakin lääkkeellisen kaasun erää koskevaan kirjanpitoon sisältyvillä tiedoilla on varmistettava, että jokainen täytetty astia voidaan jäljittää asiaankuuluvien täyttötoimien merkittäviin osa-alueisiin. Tapauksen mukaan on dokumentoitava seuraavat tiedot:

- valmisteen nimi;
- eränumero;

⁽⁴⁾ Tässä jaksossa 'astialla' tarkoitetaan kryogeenistä astiaa (säiliötä, tankkia tai muun tyyppistä kryogeenistä astiaa), kaasupulloa, kaasupullokokonaisuutta tai muuta pakkausta, joka on suoraan kosketuksissa kaasun kanssa.

⁽⁵⁾ Tässä jaksossa 'jakotukilla' tarkoitetaan laitteita tai välineitä, jotka on suunniteltu mahdollistamaan yhden tai useamman kaasustian tyhjentäminen tai täyttäminen samanaikaisesti.

⁽⁶⁾ Tässä jaksossa 'säiliöllä' tarkoitetaan staattista lämpöeristettyä astiaa, joka on suunniteltu nesteytetyn tai kryogeenisen kaasun varastointiin. Säiliötä voidaan kutsua myös 'kiinteäksi kryogeeniseksi astiaksi'.

⁽⁷⁾ Tässä jaksossa 'tankilla' tarkoitetaan lämpöeristettyä astiaa, joka on kiinnitetty ajoneuvoon nesteytetyn tai kryogeenisen kaasun kuljettamista varten.

⁽⁸⁾ Tässä jaksossa 'poistolla' tarkoitetaan jäännöskaasun poistamista astiasta/järjestelmästä ensin paineistamalla ja sen jälkeen laskemalla poistamiseen käytetyn kaasun paine 1,013 baariin.

- täytön päivämäärä ja aika;
- kunkin merkittävän vaiheen (esim. linjan puhtaustarkastus, vastaanotto, valmistelu ennen täyttöä, täyttö jne.) toteuttavan henkilön (tai henkilöiden) yksilöintiä koskevat tiedot;
- täyttötoimessa käytettyjen kaasujen erien viitetiedot, mukaan lukien niiden status;
- käytetyt laitteet (esim. täyttöjakotukki);
- kaasupullojen / siirrettävien kryogeenisten astioiden määrä ennen täyttöä, mukaan lukien yksilölliset tunnistetiedot ja vesitilavuus (-tilavuudet);
- suoritettut esitäyttötoimet;
- keskeiset parametrit, joita tarvitaan asianmukaisen täytön varmistamiseksi vakio-olosuhteissa;
- tulokset asianmukaisista tarkistuksista, joilla varmistetaan, että kaasupullot / siirrettävät kryogeeniset astiat on täytetty;
- näyte erän etiketistä;
- lopputuotteen laatuvaatimukset ja laadunvalvontatestien tulokset (mukaan lukien viittaus testauslaitteiden kalibrointistatukseen);
- hylättyjen kaasupullojen / siirrettävien kryogeenisten astioiden määrä sekä yksilölliset tunnistetiedot ja hylkäysperusteet;
- yksityiskohtaiset tiedot mahdollisista ongelmista tai epätavallisista tapahtumista ja allekirjoitettu valtuutus, jos täyttöohjeista poiketaan;
- kelpoisuusehdot täyttävän henkilön antama sertifiointilausuma, päiväys ja allekirjoitus.

V.5.2 Jokaisesta kaasuerästä, joka on tarkoitettu toimitettavaksi terveydenhuollon yksiköissä oleviin säiliöihin, on pidettävä kirjaa. Kirjanpidon on tapauksen mukaan sisällettävä seuraavat:

- valmisteen nimi;
- eränumero;
- säiliön tunnistetiedot;
- täytön päivämäärä ja aika;
- säiliön (tankin) täyttämisen suorittavan henkilön (tai henkilöiden) tunnistetiedot;
- viittaus toimittavaan säiliöön (tankkiin), tapauksen mukaan viittaus kaasun lähteeseen;
- täyttöä koskevat merkitykselliset tiedot;
- lopputuotteen laatuvaatimukset ja laadunvalvontatestien tulokset (mukaan lukien viittaus testauslaitteiden kalibrointistatukseen);
- yksityiskohtaiset tiedot mahdollisista ongelmista tai epätavallisista tapahtumista ja allekirjoitettu valtuutus, jos täyttöohjeista poiketaan;
- kelpoisuusehdot täyttävän henkilön antama sertifiointilausuma, päiväys ja allekirjoitus.

V.6 Tuotanto

V.6.1 Kryogeenisen ja nesteytetyn kaasun ⁽⁹⁾ siirrot ja toimitukset on tehtävä seuraavien vaatimusten mukaisesti:

- a) Kryogeenisten tai nesteytettyjen kaasujen siirrossa ensivarastosta, mukaan lukien siirtoa edeltävät tarkastukset, on noudatettava validoituja menettelyjä, jotka on suunniteltu kontaminaation mahdollisuuden välttämiseksi. Siirtolinjat on varustettava takaiskuventtiileillä ⁽¹⁰⁾ tai muilla soveltuvilla vaihtoehtoilla. Joustavat liittännät, kytkentäletkut ja liittimet on huuhdeltava asiaankuuluvalla kaasulla ennen käyttöä.
- b) Säiliöiden ja tankkien täyttämiseen käytettävät siirtoletkut on varustettava valmistekohtaisilla liittimillä. Sellaisten sovittimien käyttöä, jotka mahdollistavat sellaisten säiliöiden ja tankkien liittämisen, joita ei ole tarkoitettu samoille kaasuille, on valvottava asianmukaisesti.
- c) Kaasutoimituksia voidaan lisätä säiliöihin, jotka sisältävät samaa määriteltyä laatua olevaa kaasua, edellyttäen että siitä testataan näyte sen varmistamiseksi, että toimitetun kaasun laatu on hyväksyttävä. Näyte voidaan ottaa toimitettavasta kaasusta tai vastaanottavasta säiliöstä toimituksen jälkeen.
- d) Asiakkaiden tiloissaan säilyttämät säiliöt on täytettävä V.7.3 jakson mukaisesti.

V.6.2 Kaasupullojen ja siirrettävien kryogeenisten astioiden täyttö ja merkitseminen on tehtävä seuraavien vaatimusten mukaisesti:

- a) Ennen kaasupullojen ja siirrettävien kryogeenisten astioiden täyttämistä kaasuerä (kaasujen erät) on määritettävä, tarkastettava laatuvaatimusten mukaisesti ja hyväksyttävä täyttöä varten.
- b) Jatkuvatoinimisissa prosesseissa on toteutettava riittävät valmistuksen aikaiset tarkastukset sen varmistamiseksi, että kaasu on laatuvaatimusten mukaista.
- c) Kaasupullojen, siirrettävien kryogeenisten astioiden ja venttiilien on oltava asianmukaisten teknisten laatuvaatimusten ja myyntiluvan asiaankuuluvien vaatimusten mukaisia. Ne on varattava yksittäiselle lääkkeelliselle kaasulle tai tietylle lääkkeellisten kaasujen seokselle. Kaasupullot on värikoodattava asiaankuuluvien standardien mukaisesti. Ne on mieluiten varustettava vähimmäispaineenpidätysventtiileillä ⁽¹¹⁾, joissa on yksisuuntamekanismi, jotta ne suojaavat riittävästi kontaminaatiolta.
- d) Kaasupullot, siirrettävät kryogeeniset astiat ja venttiilit on tarkistettava ennen ensimmäistä käyttöä tuotannossa, ja niitä on huollettava asianmukaisesti. Käytettäessä CE-merkittyjä lääkinnällisiä laitteita huollon on tapahduttava valmistajan ohjeiden mukaisesti.
- e) Tarkistukset ja huoltotoimet eivät saa vaikuttaa lääkkeen laatuun ja turvallisuuteen. Kaasupulloille suoritettavassa hydrostaattisessa painetestauksessa käytettävän veden on oltava vähintään juomakelpoista.
- f) Osana tarkistuksia ja huoltotoimia kaasupulloille on tehtävä sisäinen silmämääräinen tarkastus ennen venttiilin asentamista sen varmistamiseksi, että ne eivät ole veden tai muiden epäpuhtauksien kontaminoimia. Tämä on tarpeen erityisesti silloin, kun ne ovat uusia ja ne otetaan ensimmäisen kerran lääkekaasukäyttöön, tai minkä tahansa lakisääteisen hydrostaattisen painetestin tai vastaavan testin jälkeen, jossa venttiili poistetaan, tai aina, kun venttiili vaihdetaan.

⁽⁹⁾ Tässä jaksossa 'nesteytetyllä kaasulla' tarkoitetaan kaasua, joka on kuljetusta varten pakattuna osittain nestemäistä (tai kiinteää) yli -50°C:n lämpötilassa.

⁽¹⁰⁾ Tässä jaksossa 'takaiskuventtiilillä' tarkoitetaan venttiiliä, joka sallii virtauksen vain yhteen suuntaan.

⁽¹¹⁾ Tässä jaksossa 'vähimmäispaineenpidätysventtiilillä' tarkoitetaan kaasupullon venttiiliä, joka käytön jälkeen säilyttää kaasupullossa ilmanpainetta suuremman ylipaineen kaasupullon sisäisen kontaminaation estämiseksi.

- g) Asentamisen jälkeen venttiili on pidettävä suljettuna, jotta kaasupullo ei pääse kontaminoitumaan. Jos kaasupullon sisäpuolen kunnosta on epäilyksiä, venttiili on poistettava ja kaasupullo on tarkastettava sisäisesti sen varmistamiseksi, ettei se ole kontaminoitunut.
- h) Kaasupullojen, siirrettävien kryogeenisten astioiden ja venttiilien huolto ja korjaus on lääkkeen valmistajan vastuulla. Jos ne teetetään alihankintana, niitä voivat toteuttaa ainoastaan hyväksytyt alihankkijat, ja asiasta on laadittava sopimukset – tekniset laatuvaatimukset mukaan luettuina. Alihankkijat on auditoitava sen varmistamiseksi, että asianmukaisia standardeja noudatetaan.
- i) On otettava käyttöön järjestelmä, jolla varmistetaan kaasupullojen, siirrettävien kryogeenisten astioiden ja venttiilien jäljitettävyyttä.
- j) Ennen täyttöä tehtäviin tarkistuksiin kuuluvat seuraavat:
- Määritellyn menettelyn mukainen tarkistus kaasupullojen osalta sen varmistamiseksi, että kussakin kaasupullossa on positiivinen jäännöspaine.
- Jos kaasupulloon on asennettu vähimmäispaineenpidätysventtiili eikä ole merkkejä siitä, että jäännöspaine on positiivinen, venttiilin asianmukainen toiminta on tarkistettava. Jos ilmenee, että venttiili ei toimi asianmukaisesti, kaasupullo on lähetettävä huoltoon.
- Jos kaasupullossa ei ole vähimmäispaineenpidätysventtiiliä eikä positiivista jäännöspainetta, kaasupullo on pantava sivuun lisätoimenpiteitä varten sen varmistamiseksi, ettei se ole veden tai muiden epäpuhtauksien kontaminoima; voidaan harkita muita toimenpiteitä, kuten sisäpuolen silmämääräinen tarkastus ja sen jälkeinen puhdistus validoidulla menetelmällä.
- Tarkistus sen varmistamiseksi, että kaikki aiemmat erämerkinnät on poistettu.
 - Tarkistus sen toteamiseksi, että vahingoittuneet valmistemerkinnot on poistettu ja korvattu.
 - Jokaisen kaasupullon, siirrettävän kryogeenisen astian ja venttiilin silmämääräinen ulkoinen tarkastaminen lommien, kipinäkaarien, roskien, muiden vaurioiden ja öljyn tai rasvan aiheuttaman kontaminaation varalta; tarvittaessa ne on puhdistettava.
 - Jokaisen kaasupullon tai siirrettävän kryogeenisen astian lähtöliitännän tarkastaminen sen määrittämiseksi, onko se kyseisen kaasun kannalta asianmukaista tyyppiä.
 - Seuraavan venttiilille tehtävän testin päivämäärän tarkistaminen (jos venttiilejä on testattava määrääjain).
 - Kaasupullojen tai siirrettävien kryogeenisten astioiden tarkastaminen sen varmistamiseksi, että kaikki kansallisissa tai kansainvälisissä säännöissä edellytetyt testit (esim. hydrostaattinen painetestit tai vastaavat kaasupullojen testit) on suoritettu ja että ne ovat edelleen voimassa.
 - Tarkistus sen toteamiseksi, että kukin kaasupullo on värikoodattu myyntiluvan mukaisesti (asiaankuuluvien kansallisten/kansainvälisten standardien mukainen värikoodaus).
- k) Kaasupullot, jotka on palautettu uudelleentäyttöä varten, on valmistettava huolellisesti kontaminaatoriskin minimoimiseksi myyntiluvassa määriteltyjen menettelyjen mukaisesti. Nämä menettelyt, joihin on kuuluttava tyhjennys-⁽¹²⁾ ja/tai poistotoimia, on täytynyt validoida⁽¹³⁾.
- l) Siirrettävät kryogeeniset astiat, jotka on palautettu uudelleentäyttöä varten, on valmistettava huolellisesti kontaminaatoriskin minimoimiseksi myyntiluvassa määriteltyjen menettelyjen mukaisesti. Erityisesti siirrettävät astiat, joissa ei ole jäännöspainetta, on valmistettava validoidulla menetelmällä.

⁽¹²⁾ Tässä jaksossa 'tyhjennyksellä' tarkoitetaan jäännöskaasun poistamista astiasta/järjestelmästä alle 1,013 baarin paineeseen tyhjiöjärjestelmää käyttäen.

⁽¹³⁾ Paineistettujen kaasujen osalta epäpuhtauksien teoreettisen enimmäismäärän olisi oltava 500 ppm v/v, kun täyttöpaine on 200 baaria 15 °C:n lämpötilassa (ja vastaava muiden täyttöpaineiden osalta).

- m) On tehtävä asianmukaiset tarkistukset sen varmistamiseksi, että kukin kaasupullo / siirrettävä kryogeeninen astia on täytetty oikein.
- n) Jokaiselle täytetylle kaasupullolle on tehtävä vuototesti asianmukaista menetelmää käyttäen, ennen kuin siihen kiinnitetään sinetti, josta näkyy, jos sitä on peukaloitu. Testimenetelmä ei saa päästää epäpuhtauksia poistoventtiiliin, ja se on tarvittaessa suoritettava aina sen jälkeen, kun on otettu laatu näytteet.
- o) Täytön jälkeen kaasupullojen venttiilit on varustettava suojuksilla, jotka suojaavat poistoaukkoja kontaminaatiolta. Kaasupullot ja siirrettävät kryogeeniset astiat on varustettava sineteillä, joista näkyy, jos niitä on peukaloitu.
- p) Jokainen kaasupullo tai siirrettävä kryogeeninen astia on merkittävä. Eränumero ja viimeinen käyttöpäivä voidaan merkitä erilliseen etikettiin.
- q) Jos lääkkeelliset kaasut valmistetaan sekoittamalla kahta tai useampaa eri kaasua (tehtaalla ennen täyttöä tai suoraan kaasupulloihin), sekoitusprosessi on täytynyt validoida sen varmistamiseksi, että kaasut sekoittuvat asianmukaisesti jokaisessa kaasupullossa ja että seos on homogeeninen.

V.7 Laadunvalvonta

V.7.1 Kaasupullojen osalta näytteenottosuunnitelman ja suoritettavan analyysin on täytettävä seuraavat vaatimukset, ellei myyntiluvassa toisin mainita:

- (a) Kun kyseessä on yksi lääkkeellinen kaasu, joka täytetään pulloihin monisylinterisen jakotukin avulla, on testattava vähintään yhdestä kaasupullostasta kustakin jakotukin täyttösyklistä peräisin oleva kaasu sen tunnistamista ja pitoisuusmäärittystä varten joka kerta, kun kaasupulloja vaihdetaan jakotukissa.
- (b) Kun kyseessä on yksi lääkkeellinen kaasu, joka täytetään pulloihin yksi kerrallaan, on testattava vähintään yhdestä kaasupullostasta kustakin keskeytymättömästä täyttösyklistä peräisin oleva kaasu sen tunnistamista ja pitoisuusmäärittystä varten. Esimerkki keskeytymättömästä täyttösyklisestä on yhden työvuoron aikainen tuotanto, jossa käytetään samaa henkilöstöä, laitetta ja täytettävää kaasuerää.
- (c) Kun kyseessä on lääkkeellinen kaasu, joka tuotetaan sekoittamalla kahta tai useampaa kaasua kaasupulloon samasta jakotukista, jokaisesta kaasupullostasta peräisin oleva kaasu on testattava kunkin kaasukomponentin pitoisuusmäärittystä ja tunnistamista varten. Mahdollisten apuaineiden tunnistustesti voidaan suorittaa yhdellä kaasupullolla jakotukin täyttösykliä kohti (tai keskeytymätöntä täyttösykliä kohti, jos kaasupullot täytetään yksi kerrallaan). On hyväksyttävää testata vähemmän kaasupulloja, jos käytössä on validoitu automaattinen täyttöjärjestelmä.
- (d) Esisekoitettujen kaasujen osalta on noudatettava samoja periaatteita kuin yksittäisten kaasujen kohdalla, kun täytettävien seosten osalta suoritetaan jatkuvaa linjalla testausta. Esisekoitettujen kaasujen osalta on noudatettava samaa periaatetta kuin silloin, kun lääkkeellisiä kaasuja tuotetaan sekoittamalla kaasuja kaasupulloissa, jos täytettävien seosten osalta ei suoriteta jatkuvaa linjalla testausta.

Vesipitoisuutta on testattava, ellei muu ole perusteltua.

V.7.2 Siirrettävien kryogeenisten astioiden lopputestaukseen on sisällyttävä testi tunnistamista ja pitoisuusmäärittystä varten kussakin astiassa, ellei myyntiluvassa toisin mainita. Eräkohtainen testaus on hyväksyttävää vain, jos on osoitettu, että kussakin astiassa ennen uudelleentäyttöä jäljellä olevan kaasun kriittiset ominaisuudet ovat säilyneet.

V.7.3 Asiakkaiden hallussa olevista kryogeenisistä astioista (terveydenhuollon yksiköissä olevat säiliöt tai kotikäyttöön tarkoitetut kryogeeniset astiat), jotka täytetään uudelleen paikan päällä erityisistä tankeista, ei tarvitse ottaa näytteitä täyttämisen jälkeen edellyttäen, että toimituksen mukana on analyysitodistus tankin sisällöstä. On kuitenkin osoitettava, että astioissa olevan kaasun laatuvaatimukset täyttyvät peräkkäisten uudelleentäyttöjen aikana.

V.7.4 Vasta- ja vertailunäytteitä ei vaadita, ellei toisin mainita. Jatkuvia säilyvyystutkimuksia ei vaadita, jos alkuperäiset säilyvyystutkimukset on korvattu bibliografisilla tiedoilla ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Ohjeasiakirja CPMP/QWP/1719/00.

VI PAINEISTETUT INHALAATIOSUMUTTEET**VI.1 Yleistä**

VI.1.1 Eläinlääkintään tarkoitetut paineistetut inhalaatiosumutteet, joissa on annostusventtiili, on valmistettava olosuhteissa, joissa minimoidaan mikrobi- ja hiukkaskontaminaatio.

VI.1.2 Venttiilin osien laadun ja, suspension tapauksessa, tasaisuuden varmistus on erityisen tärkeää.

VI.2 Tilat ja laitteet

VI.2.1 Valmistus ja täyttö on mahdollisuuksien mukaan suoritettava suljetussa järjestelmässä.

VI.2.2 Jos valmisteet tai puhtaat komponentit altistuvat, tilaan on syötettävä suodatettua ilmaa, sen on täytettävä vähintään tilaluokkaa D koskevat vaatimukset ja pääsyn siihen on tapahduttava sulun kautta.

VI.3 Tuotanto ja laadunvalvonta

VI.3.1 Annostusventtiilien laatuvaatimuksissa, näytteenotossa ja testauksessa on otettava asianmukaisesti huomioon niiden monimutkaisuus.

VI.3.2 Venttiilin valmistaja on auditoitava laatuvaatimusten noudattamisen osalta.

VI.3.3 Kaikki nesteet (esim. nestemäiset tai kaasumaiset ponneaineet) on suodatettava yli 0,2 mikrometrinen hiukkasten poistamiseksi. Mahdollisuuksien mukaan on harkittava lisäsuodatusta välittömästi ennen täyttöä.

VI.3.4 Pakkaukset ja venttiilit on puhdistettava valmisteeseen käyttöön soveltuvalla validoidulla menettelyllä sen varmistamiseksi, ettei niissä ole epäpuhtauksia, kuten prosessikemikaaleja (esim. voiteluaineita) tai aiheettomia mikrobiologisia epäpuhtauksia. Puhdistuksen jälkeen venttiilit on pidettävä puhtaissa ja suljetuissa pakkauksissa, ja on toteutettava varotoimenpiteitä, jotta ne eivät kontaminoidu myöhemmän käsittelyn aikana, esimerkiksi näytteitä otettaessa. Pakkaukset on syötettävä täyttölinjalle puhtaina tai ne on puhdistettava linjalla välittömästi ennen täyttöä.

VI.3.5 On toteutettava varotoimenpiteitä sen varmistamiseksi, että suspensiot ovat tasaisia täyttöhetkellä koko täyttöprosessin ajan.

VI.3.6 Kun käytössä on kaksivaiheinen täyttöprosessi, on varmistettava, että molemmat täytöt ovat oikean painoisia, jotta saavutetaan oikea koostumus. Tätä varten suositellaan, että kussakin vaiheessa tehdään 100-prosenttinen painon tarkastus.

VI.3.7 Täytön jälkeisillä tarkastuksilla on varmistettava, ettei aiheettomia vuotoja esiinny. Kaikki vuototestit on tehtävä siten, että vältetään mikrobikontaminaatio tai jäännöskosteus.

LIITE IV

TIETOKONEPOHJAISET JÄRJESTELMÄT

I SOVELTAMISALA

Tässä liitteessä vahvistettuja vaatimuksia sovelletaan eläinlääkkeiden valmistuksen yhteydessä käytettäviin tietokonepohjaisiin järjestelmiin, jos tällainen käyttö kuuluu hyvän tuotantotavan piiriin. Tämän liitteen vaatimukset eivät koske valmistuspaikoissa tapahtuvaa tietokonejärjestelmien käyttöä tarkoituksiin, jotka eivät liity farmaseuttiseen laatujärjestelmään (esim. henkilöstöasiat, kaupalliset näkökohdat jne.).

II YLEISET VAATIMUKSET

- II.1 Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävä tietotekniikkainfrastruktuur⁽¹⁾ on kvalifioitava. Kaikki asiaan liittyvät ohjelmistoversiokäytännöt on myös täytynyt validoida. Validoinnin laajuuden on perustuttava riskinhallintaperiaatteisiin, joissa otetaan huomioon tarve varmistaa valmisteiden laatu ja tietojen eheys.
- II.2 Tietokonepohjaisen järjestelmän tai mahdollisen muun siihen liittyvän palvelun asentamiseen, konfigurointiin, validointiin, ylläpitoon, muuttamiseen tai tietojenkäsittelyyn liittyvien tehtävien/toimintojen ulkoistaminen on tehtävä kirjallisella sopimuksella, jossa määritellään selkeästi kunkin osapuolen velvollisuudet.
- II.3 Sopimuskumppanin sopivuus (tarvittaessa myös auditointien avulla) on arvioitava riskinhallintaperiaatteiden mukaisesti.
- II.4 Valmistajan on tarkastettava kaupallisessa käytössä olevien käyttövalmiiden tuotteiden mukana toimitettuja asiakirjoja tarkistaakseen, että käyttäjän vaatimukset täyttyvät.
- II.5 Erityisesti valmistusprosessissa käyttöä varten kehitettyjen tai mukautettujen ohjelmistojen toimittajat on kvalifioitava. Eläinlääkkeiden valmistajan on voitava tarvittaessa ja tarkastajien pyynnöstä antaa tietoja, jotka on saatu tällaisten ohjelmistojen toimittajien tai kehittäjien laatujärjestelmästä. Ohjelmistojen toimittajien ja eläinlääkkeiden valmistajan välisissä sopimuksissa on oltava tätä varten riittävät määräykset.

III KEHITTÄMISVAIHE

- III.1 Valmistajan on toteutettava kaikki kohtuulliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että järjestelmä soveltuu valmisteen laadun, valmistusprosessin tasalaatuisuuden ja farmaseuttisen laatujärjestelmän tavoitteiden noudattamisen varmistamiseen.
- III.2 Käyttäjävaatimusten spesifikaatioissa on kuvattava tietokonepohjaisen järjestelmän vaaditut toiminnot, ja niiden on perustuttava riskinarviointiperiaatteisiin. Käyttäjävaatimusten spesifikaatioiden on oltava jäljitettävissä tietokonepohjaisen järjestelmän koko elinkaaren ajan.
- III.3 Standardit, protokollat, hyväksymiskriteerit, menettelyt ja kirjaukset on perusteltava riskinarvioinnin pohjalta.
- III.4 Validointiasiakirjojen ja -raporttien on katettava koko elinkaaren asiaankuuluvat vaiheet. Validointiasiakirjoihin on sisällyttävä muutoksenhallintaa koskevat tiedot (tarvittaessa) ja raportit validointiprosessin aikana havaituista poikkeamista.
- III.5 Käytössä on oltava räätälöityjen tai tilaustyönä tehtyjen tietokonepohjaisten järjestelmien validointiprosessi, jolla varmistetaan laatu- ja suorituskykyparametrien muodollinen arviointi ja raportointi järjestelmän kaikissa elinkaaren vaiheissa.

(¹) Tässä liitteessä 'tietotekniikkainfrastruktuurilla' tarkoitetaan laitteistoja ja ohjelmistoja, jotka ovat järjestelmän toiminnan kannalta välttämättömiä (esim. verkko-ohjelmistot ja käyttöjärjestelmät).

- III.6 Testausmenettelyjen ja testiskenaarioiden soveltuvuus on osoitettava. Järjestelmän (prosessin) parametrien raja-arvot, datarajat ja virheiden käsittely on otettava asianmukaisesti huomioon. Kun käytetään automaattisia testausvälineitä, on arvioitava niiden ja testauksen suoritusympäristön riittävyys.
- III.7 Kun tietoja siirretään toiseen tiedontallennusmuotoon tai -järjestelmään, on varmistettava, että siirtoprosessi ei ole muuttanut tietoja (arvon tai merkityksen osalta).
- IV KÄYTTÖVAIHE
- IV.1 Kaikista asiaankuuluvista järjestelmistä ja niiden toiminnasta on oltava ajantasainen luettelo. Kriittisten järjestelmien osalta järjestelmän kuvauksessa on esitettävä yksityiskohtaisesti fyysiset ja loogiset järjestelyt, tietovirrat ja rajapinnat muiden järjestelmien tai prosessien kanssa, mahdolliset laitteistoja ja ohjelmistoja koskevat ennakoedellytykset ja turvatoimenpiteet.
- IV.2 Tietokonepohjaisissa järjestelmissä, joissa tietoja vaihdetaan sähköisesti muiden järjestelmien kanssa, on oltava asianmukaiset sisäänrakennetut tarkastukset tietojen oikean ja turvallisen tallentamisen ja käsittelyn varmistamiseksi.
- IV.3 Manuaalisesti syötettävien kriittisten tietojen osalta on tehtävä lisätarkastus tietojen oikeellisuudesta. Tarkastuksen voi tehdä toinen toimija, tai se voidaan tehdä validoidulla sähköisellä välineellä. Virheellisten tai virheellisesti tallennettujen tietojen kriittisyyttä ja niistä aiheutuvia mahdollisia seurauksia on käsiteltävä riskinhallintaperiaatteiden mukaisesti.
- IV.4 Tiedot on suojattava sekä fyysisillä että sähköisillä välineillä vahingoittumiselta. On varmistettava tallennettujen tietojen luettavuus ja tarkkuus sekä niiden saatavuus koko säilytysajan.
- IV.5 Kaikista asiaankuuluvista tiedoista on tehtävä säännöllisiä varmuuskopioita. Varmuuskopioitujen tietojen eheys ja tarkkuus sekä kyky palauttaa tiedot on tarkastettava validoinnin aikana, ja niitä on seurattava säännöllisesti.
- IV.6 On varmistettava, että sähköisesti tallennetut tiedot voidaan tulostaa. Erän vapauttamista tukevista tietueista on voitava tuottaa tulosteita, joista käy ilmi, jos joitakin tiedoista on muutettu alkuperäisen kirjauksen jälkeen.
- IV.7 Riskinarvioinnin perusteella voi olla aiheellista sisällyttää järjestelmään tietueen luominen kaikista muutoksista, jotka ovat merkityksellisiä hyvän tuotantotavan noudattamisen ja poistojen osoittamiseksi (järjestelmän luoma kirjausketju). Jos merkityksellisiä tietoja muutetaan tai poistetaan, syy tähän on dokumentoitava. Kirjausketjujen on oltava saatavilla ja muunnettavissa yleisesti ymmärrettävään muotoon, ja niitä on tarkasteltava säännöllisesti.
- IV.8 Tietokonepohjaiseen järjestelmään, järjestelmäkonfiguraatiot mukaan luettuina, saa tehdä muutoksia ainoastaan valvotusti ja määritellyn menettelyn mukaisesti.
- IV.9 Tietokonepohjaisia järjestelmiä on arvioitava määräajoin sen varmistamiseksi, että ne ovat asianmukaisessa kunnossa ja täyttävät tässä liitteessä vahvistetut vaatimukset. Tällaisiin arviointeihin on tarvittaessa sisällyttävä nykyistä toiminnallisuutta, poikkeamia, häiriötilanteita, ongelmia, päivityshistoriaa, suorituskykyä, luotettavuutta, turvallisuutta ja validoinnin tilaa koskevia raportteja.
- IV.10 Käytössä on oltava fyysinen tai looginen valvonta, jolla rajataan pääsy tietokonepohjaisiin järjestelmiin ja tiedontallennustilaan ainoastaan valtuutettuihin henkilöihin. On otettava käyttöön tietokonepohjaisen järjestelmän kriittisyyteen nähden tarkoituksenmukaiset menetelmät luvattoman järjestelmään pääsyn estämiseksi.
- IV.11 Pääsyvaltuutusten luominen, muuttaminen tai peruuttaminen on kirjattava.
- IV.12 Tietoja luovien, muuttavien, vahvistavien tai poistavien toimijoiden henkilöllisyys on kirjattava, mukaan lukien päivämäärä ja kellonaika, jolloin toimet tapahtuivat.

- IV.13 Kaikista häiriötilanteista, ei ainoastaan järjestelmävioista ja tietovirheistä, on raportoitava, ja ne on arvioitava. Kriittisen häiriötilanteen perimmäinen syy on yksilöitävä, ja sen on muodostettava perusta korjaavien ja ennaltaehkäisevien toimenpiteiden toteuttamiselle tarpeen mukaan.
- IV.14 Sähköiset tallenteet voidaan allekirjoittaa sähköisesti. Sähköisten allekirjoitusten on oltava pysyvästi liitettyinä tietueisiin, ja niissä on mainittava niiden luomisaika ja -päivä.
- IV.15 Kun sertifiointin kirjaamiseen käytetään tietokonepohjaista järjestelmää, järjestelmä on suunniteltava tai sitä on valvottava siten, että ainoastaan kelpoisuusehdot täyttävä henkilö voi sertifioida erät.
- IV.16 Kriittisiä prosesseja tukevien tietokonepohjaisten järjestelmien toiminnan jatkuvuus on varmistettava järjestelmän kaatuessa (esim. käsikirjan tai muun vaihtoehtoisen järjestelmän avulla). Vaihtoehtoisten järjestelyjen käyttöönottoon tarvittavan ajan on oltava oikeassa suhteessa riskeihin. Toteutetut järjestelyt on dokumentoitava ja testattava.
- IV.17 Tiedot voidaan arkistoida. Näiden tietojen saatavuus, luettavuus ja eheys on tarkastettava. Jos järjestelmään (esim. tietokonelaitteisiin tai -ohjelmiin) tehdään merkityksellisiä muutoksia, on varmistettava ja testattava, että tiedot voidaan edelleen hakea.
-

LIITE V

KVALIFIOINTI JA VALIDOINTI

I SOVELTAMISALA

Tässä liitteessä vahvistettuja vaatimuksia sovelletaan eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien laitteiden, tilojen, hyödykkeiden ja järjestelmien kvalifointiin ja valmistusprosessin validointiin. Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävät tietokonejärjestelmät on täytynyt validoida liitteessä IV vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

II YLEISET VAATIMUKSET

- II.1 Kvalifioinnin/validoinnin laajuutta ja soveltamisalaa koskevien päätösten on perustuttava dokumentoituun riskinarviointiin. Takautuvaa kvalifointia/validointia ei voida hyväksyä. Kvalifointi-/validointitutkimuksia tukevia tietoja, jotka on saatu valmistajan omien ohjelmien ulkopuolisista lähteistä, voidaan käyttää edellyttäen, että tämä lähestymistapa on perusteltu ja että sen luotettavuudesta on riittävä varmuus suoritettavan kvalifioinnin/validoinnin tueksi.
- II.2 Kvalifointi- ja validointitoimissa on otettava huomioon asiaankuuluvien laitteiden, tilojen, hyödykkeiden, järjestelmien ja eläinlääkkeen elinkaari.
- II.3 Kaikki laitteisiin, tiloihin, hyödykkeisiin, järjestelmiin tai valmistusprosessiin suunnitellut muutokset, jotka saattavat vaikuttaa eläinlääkkeen laatuun, on dokumentoitava virallisesti, ja niiden vaikutus validoituun tilaan tai valvontastrategiaan on arvioitava.
- II.4 Kvalifointi- ja validointitoimia saa suorittaa ainoastaan asianmukaisesti koulutettu henkilöstö, joka noudattaa hyväksyttyjä menettelyjä myös raportoinnin osalta. Validoinnin koko elinkaaren on oltava asianmukaisesti valvottu.
- II.5 Valmistuspaikan kvalifointi- ja validointiohjelman keskeiset osat on määriteltävä selkeästi ja dokumentoitava validoinnin yleissuunnitelmassa tai vastaavassa asiakirjassa, johon on sisällyttävä ainakin seuraavat osatekijät tai jossa on viitattava ainakin seuraaviin osatekijöihin:
- (a) valmistajan soveltama yleinen kvalifointi- ja validointimenetelmä;
 - (b) organisaatorakenne, mukaan lukien kvalifointi- ja validointitoimiin liittyvät tehtävät ja vastuut;
 - (c) yhteenveto valmistuspaikan laitteista, tiloista, hyödykkeistä, järjestelmistä, valmistusprosesseista ja niiden kvalifioinnin/validoinnin tilasta;
 - (d) strategia muutosten toteuttamiseksi ("muutoksenhallinta") ja poikkeamien hallinnoimiseksi kvalifointia ja validointia varten;
 - (e) ohjeet hyväksymiskriteerien laatimisesta;
 - (f) viittaukset asiakirjoihin, jotka tukevat kvalifointia ja validointia tai joihin ne on kirjattu;
 - (g) laitteiden, tilojen, hyödykkeiden, järjestelmien tai prosessien kvalifointi- ja validointistrategia/-suunnitelma, mukaan lukien tarvittaessa uudelleenvalifointi.
- II.6 Kvalifointi- ja validointitoimissa on käytettävä laaturiskinhallintaa. Riskinarvioinnit on tarvittaessa toistettava elinkaaren aikana hankitun tietämyksen lisääntyessä. Se, miten riskinarviointeja käytetään kvalifointi- ja validointitoimien tukena, on dokumentoitava.
- II.7 Kvalifointi- ja validointityöhön on sisällytettävä asianmukaiset tarkastukset kaikkien saatujen tietojen eheyden varmistamiseksi.

III DOKUMENTOINTI

- III.1 Asianmukaisen henkilöstön on hyväksyttävä kaikki kvalifioinnin ja validoinnin aikana tuotetut asiakirjat farmaseuttisessa laatujärjestelmässä esitetyn mukaisesti.
- III.2 Monimutkaisissa kvalifiointi-/validointihankkeissa asiakirjojen keskinäinen suhde on määriteltävä selkeästi.
- III.3 On laadittava kvalifiointi-/validointiprotokollat, joissa määritellään kriittiset järjestelmät, ominaisuudet ja parametrit sekä niihin liittyvät hyväksymiskriteerit.
- III.4 Kvalifiointiasiakirjat voidaan tarvittaessa yhdistää, esimerkiksi asennus- ja toimintakvalifiointi.
- III.5 Jos validointipalveluja tarjoava kolmas osapuoli toimittaa kvalifiointi-/validointiprotokollat ja muut asiakirjat, valmistuspaikan asianmukaisen henkilöstön on ennen niiden hyväksymistä vahvistettava niiden soveltuvuus ja se, ovatko ne valmistuspaikan sisäisten menettelyjen mukaisia. Myyjän protokollia voidaan täydentää lisäasiakirjoilla/testiprotokollilla ennen käyttöä.
- III.6 Kaikki hyväksyttyyn protokollaan toteutuksen aikana tehdyt merkittävät muutokset (esim. hyväksymiskriteerit, toimintaparametrit jne.) on dokumentoitava poikkeamana ja perusteltava tieteellisesti.
- III.7 Tulokset, jotka eivät täytä ennalta määriteltyjä hyväksymiskriteerejä, on kirjattava poikkeamana ja tutkittava perusteellisesti. Vaikutukset kvalifioinnin/validoinnin tilaan on käsiteltävä raportissa.
- III.8 Kvalifioinnin/validoinnin tarkastelu ja päätelmät on raportoitava ja tulokset on vedettävä yhteen hyväksymiskriteereihin nähden. Kaikki hyväksymiskriteerien myöhemmät muutokset on perusteltava tieteellisesti, ja kvalifioinnin/validoinnin tuloksesta on annettava lopullinen suositus.
- III.9 Asiasta vastaavan henkilöstön on hyväksyttävä virallinen luovutus kvalifiointi-/validointiprosessin seuraavaan vaiheeseen joko osana kvalifiointi-/validointiraportin hyväksyntää tai erillisenä yhteenvetoasiakirjana. Ehdollinen hyväksyntä seuraavaan kvalifiointi-/validointivaiheeseen siirtymiselle voidaan antaa, vaikka tiettyjä hyväksymiskriteerejä tai poikkeamia ei ole täysin otettu huomioon, jos on olemassa dokumentoitu arviointi, joka osoittaa, ettei niillä ole merkittävää vaikutusta seuraavaan toimeen.

IV LAITTEIDEN, TILOJEN, HYÖDYKKEIDEN JA JÄRJESTELMIEN KVALIFIOINTIVAIHEET

- IV.1 Kvalifiointitoimissa on otettava huomioon kaikki vaiheet alkaen käyttäjävaatimusten spesifikaation laatimisesta aina laitteen, tilan, hyödykkeen tai järjestelmän loppukäyttöön. Vaikka tietyt vaiheet/kriteerit onkin mukautettava kulloisenkin hankkeen erityispiirteisiin, päävaiheet ja jotkin kuhunkin vaiheeseen mahdollisesti sisällytettävät kriteerit esitetään suuntaa-antavasti IV.2–IV.7 jaksossa.

IV.2 Käyttäjävaatimusten spesifikaatio

Laitteita, tiloja, hyödykkeitä tai järjestelmiä koskevat laatuvaatimukset on määriteltävä käyttäjävaatimusten spesifikaatiossa tai toiminnallisessa spesifikaatioasiakirjassa. Keskeiset laatutekijät on luotava tässä vaiheessa ja mahdolliset riskit on pienennettävä hyväksyttävälle tasolle. Käyttäjävaatimusten spesifikaatio on vertailukohta koko validoinnin elinkaaren ajan.

IV.3 Suunnittelukvalifiointi

Suunnittelukvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua todentamista siitä, että laitteiden, tilojen, hyödykkeiden tai järjestelmien ehdotettu suunnittelu soveltuu aiottuun tarkoitukseen. Suunnittelukvalifioinnilla on myös osoitettava ja dokumentoitava, että suunnittelu on hyvän tuotantotavan mukainen. Käyttäjävaatimusten spesifikaation vaatimukset on todennettava suunnittelukvalifioinnin aikana.

IV.4 Hyväksymistestaus tehtaalla / hyväksymistestaus valmistuspaikassa

Laitteet voidaan tarvittaessa arvioida myyjän toimipaikassa ennen toimitusta. Tällä voi olla erityistä merkitystä, kun on kyse uusista tai monimutkaisista teknologioista.

Ennen asennusta on tarvittaessa myyjän toimipaikassa vahvistettava, että laite on käyttäjävaatimusten spesifikaation / toiminnallisen spesifikaation mukainen.

Asiakirjatarkastus ja joitakin testejä voidaan tarvittaessa ja perustelluissa tapauksissa suorittaa osana hyväksymistestaus tehtaalla tai muita vaiheita ilman, että niitä on tarpeen toistaa paikan päällä osana asennuskvalifiointia tai toimintakvalifiointia, edellyttäen että osoitetaan, että kuljetus ja asennus eivät vaikuta toimivuuteen.

Tehtaan hyväksymistestausta voidaan täydentää suorittamalla valmistuspaikan hyväksymistestaus sen jälkeen, kun laite on vastaanotettu valmistuspaikalla.

IV.5 Asennuskvalifiointi

Asennuskvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua todentamista siitä, että laitteet, tilat, hyödykkeet tai järjestelmät, sellaisina kuin ne ovat asennettuina tai muutettuina, ovat hyväksytyn suunnittelun ja valmistajan suositusten mukaisia.

Asennuskvalifioinnin on sisällettävä muun muassa seuraavat:

- (a) komponenttien, välineiden, laitteiden, putkien ja palvelujen asianmukaisen asennuksen todentaminen teknisten piirustusten ja laatuvaatimusten perusteella;
- (b) asianmukaisen asennuksen todentaminen ennalta määriteltyjen kriteerien perusteella;
- (c) toimittajien käyttö- ja toimintaohjeiden sekä huoltovaatimusten kerääminen ja kokoaminen;
- (d) instrumenttien kalibrointi;
- (e) valmistusmateriaalien todentaminen.

IV.6 Toimintakvalifiointi

Toimintakvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua todentamista siitä, että laitteet, tilat, hyödykkeet tai järjestelmät, sellaisina kuin ne ovat asennettuina tai muutettuina, toimivat aiotulla tavalla koko ennakoidulla toiminta-alueella. Toimintakvalifiointi seuraa yleensä asennuskvalifiointia, mutta sen mukaan, kuinka monimutkaisesta laitteesta on kyse, on mahdollista suorittaa yhdistetty asennus-/toimintakvalifiointi.

Toimintakvalifioinnin on sisällettävä muun muassa seuraavat:

- testit, jotka on kehitetty prosessien, järjestelmien ja laitteiden tuntemuksen perusteella sen varmistamiseksi, että järjestelmä toimii suunnitellulla tavalla;
- testit toiminta-alueen ylä- ja alarajojen vahvistamiseksi, mukaan lukien pahimmat mahdolliset tilanteet.

IV.7 Suorituskyvyn kvalifiointi

Suorituskyvyn kvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua todentamista siitä, että laitteet, tilat, hyödykkeet tai järjestelmät voivat toimia tehokkaasti ja niiden toiminta voidaan toistaa hyväksytyjen laatuvaatimusten ja valmistusprosessin perusteella. Vaikka tämä vaihe tapahtuu yleensä sen jälkeen, kun asennus- ja toimintakvalifiointi on saatu onnistuneesti päätökseen, joissakin tapauksissa voi olla asianmukaista suorittaa se toimintakvalifioinnin tai prosessivalidoinnin yhteydessä.

Suorituskyvyn kvalifiointiin on sisällyttävä testejä, joissa käytetään tuotantomateriaaleja, kvalifioituja korvaavia aineita tai simuloitua tuotetta, jonka on osoitettu käyttäytyvän vastaavalla tavalla tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ottaen huomioon äärimmäiset eräköot. Prosessikontrollin vahvistamiseen käytetty näytteenottotiheys on perusteltava.

Testien on katettava aiotun prosessin toiminta-alue, paitsi jos käytettävissä on kehitysvaiheista saatua dokumentoitua näyttöä, jossa vahvistetaan toiminta-alueet.

Muut vaatimukset

- IV.8 Höyryn, veden, ilman ja muiden kaasujen laatu on vahvistettava asennuksen jälkeen edellä tarkoitetun lähestymistavan mukaisesti. Kvalifioinnin kestossa ja laajuudessa on otettava asianmukaisesti huomioon kausivaihtelut (tarvittaessa) ja hyödykkeen aiottu käyttö.
- IV.9 On tehtävä riskinarviointi tapauksissa, joissa ne voivat joutua suoraan (esim. lämmitys-, ilmanvaihto- ja ilmastointijärjestelmät (HVAC-järjestelmät)) tai epäsuoraan (esim. lämmönvaihtimien kautta) kosketukseen valmisteiden kanssa mahdollisten vikariskien vähentämiseksi.
- IV.10 Primääripakkaamiseen käytettävien laitteiden kvalifiointi on suoritettava kriittisille prosessiparametreille, kuten lämpötilalle, koneen nopeudelle ja sulkemispaineelle, määritellyillä toiminta-alueiden ala- ja ylärajoilla.

V UUDELLEENKVALIFIOINTI

- V.1 Laitteet, tilat, hyödykkeet ja järjestelmät on arvioitava uudelleen sopivin väliajoin sen varmistamiseksi, että ne soveltuvat aiottuun toimintaan edelleenkin.
- V.2 Uudelleenvalifioinnin tarve (esim. laitteiden/järjestelmien muutosten jälkeen) on arvioitava laaturiskinhallinnan periaatteiden perusteella.

VI PROSESSIVALIDOINTI

VI.1 Yleiset vaatimukset

- VI.1.1 Prosessivalidoinnilla tarkoitetaan dokumentoitua näyttöä siitä, että vahvistettujen parametrien mukaisesti toimivalla prosessilla voidaan tehokkaasti ja toistettavissa olevalla tavalla tuottaa eläinlääkettä vaadittujen laatuvaatimusten ja laatuominaisuuksien sekä myyntiluvan ehtojen mukaisesti.
- VI.1.2 Prosessivalidoinnin avulla on osoitettava, että kaikki laatuominaisuudet ja prosessiparametrit, jotka ovat tärkeitä valmisteiden vaaditun laadun varmistamiseksi, voidaan prosessissa täyttää tasalaatuisesti. Prosessiparametrien ja laatuominaisuuksien luokittelu kriittisiksi tai muiksi kuin kriittisiksi on tehtävä ottaen huomioon saatavilla oleva tietämys valmisteesta ja prosessista ⁽¹⁾ ja riskinarvioinnin perusteella; se on dokumentoitava asianmukaisesti.
- VI.1.3 On osoitettava, että valmistusprosesseilla pystytään varmistamaan vaadittua laatua olevien eläinlääkkeiden tasalaatuinen tuotanto myyntiluvassa asetettujen vaatimusten mukaisesti ennen niiden markkinoille saattamista. Takautuvaa validointia ei voida hyväksyä.
- VI.1.4 Uusien valmisteiden osalta prosessivalidoinnin on katettava kaikki kaupan pidettäväksi aiottu vahvuudet ja kaikki valmistuspaikat. Ääripäiden testaaminen voi olla perusteltua uusien valmisteiden kohdalla kehitysvaiheesta saadun laajan prosessitietämyksen pohjalta yhdessä asianmukaisen jatkuvan varmennusohjelman kanssa.
- VI.1.5 Kun on kyse prosessivalidoinnista valmistuspaikasta toiseen tai saman valmistuspaikan sisällä siirrettävien valmisteiden kohdalla, validointierien määrää voidaan vähentää käyttämällä ääripäiden testaamiseen perustuvaa lähestymistapaa. Tämä lähestymistapa on perusteltava tieteellisesti olemassa olevan valmistetiedon perusteella. Erilaisten vahvuuksien, eräkokojen ja pakkauskojen/pakkaustyyppien kohdalla voidaan myös käyttää ääripäiden testaamiseen perustuvaa lähestymistapaa, jos se on perusteltua.
- VI.1.6 Prosessivalidointiin käytettävien erien on yleensä oltava samankokoisia kuin suunnitellut kaupalliset erät; muiden eräkokojen käyttö on perusteltava asianmukaisesti.

⁽¹⁾ Asianmukainen prosessitietämys on erityisen tärkeää, kun käytetään design space -käsitettä, sekä matemaattisten mallien kehittämistä varten.

VI.1.7 Prosessivalidointiin käytettävät laitteet, tilat, hyödykkeet ja järjestelmät on kvalifioitava. Prosessivalidoinnissa käytettävät testausmenetelmät on lisäksi täytynyt validoida aiottua käyttöä varten.

VI.1.8 Validointieriä saa vapauttaa markkinoille ainoastaan, jos tämä on määritelty ennalta ja jos ne ovat hyvän tuotantotavan (mukaan lukien validoinnin hyväksymiskriteerit tai jatkuvatoimisen prosessin todentamisen kriteerit) ja myyntiluvan ehtojen mukaisia.

VI.2 Perinteinen prosessivalidointi

VI.2.1 Niin kutsutussa perinteisessä lähestymistavassa valmistetaan useita lopputuotteen eriä rutiinolosuhteissa toistettavuuden varmistamiseksi.

VI.2.2 Vaikka yleisesti pidetään hyväksyttävänä, että vähintään kolme peräkkäistä erää, jotka valmistetaan rutiinolosuhteissa, voidaan katsoa prosessivalidoinniksi, prosessivalidointiin käytettävien erien määrä on perusteltava riskinarvioinnilla, jossa otetaan huomioon prosessin monimutkaisuus ja prosessin tulosten vaihtelevuus sekä muut merkitykselliset tekijät.

Muunsuuruinen erien määrä voi olla perusteltavissa, kun otetaan huomioon, onko käytössä tavanomainen valmistusmenetelmä ja onko valmistuspaikassa jo valmistettu samankaltaisia valmisteita tai käytetty samankaltaisia prosesseja. Kolmella erällä tapahtuvaa alustavaa validointia voi olla tarpeen täydentää myöhemmistä eristä saaduilla lisätiedoilla osana meneillään olevaa prosessin todentamista.

VI.2.3 On laadittava prosessin validointiprotokolla, jossa määritellään kriittiset prosessiparametrit (eli prosessiparametrit, joiden vaihtelevuus vaikuttaa kriittisiin laatuominaisuuksiin ja joita on sen vuoksi seurattava tai valvottava valmisteiden halutun laadun varmistamiseksi), kriittiset laatuominaisuudet (eli fysikaaliset, kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset ominaisuudet, joita on valvottava valmisteiden halutun laadun varmistamiseksi) ja niihin liittyvät hyväksymiskriteerit, jotka perustuvat kehityksen yhteydessä saatuihin tietoihin tai prosessitietämykseen.

VI.2.4 Prosessin validointiprotokollien on sisällettävä muun muassa seuraavat:

- (a) lyhyt kuvaus prosessista ja viittaus asianomaiseen eräpöytäkirjaan;
- (b) tehtävät ja vastuut;
- (c) yhteenveto tutkittavista kriittisistä laatuominaisuuksista;
- (d) yhteenveto kriittisistä prosessiparametreista ja niihin liittyvistä raja-arvoista;
- (e) yhteenveto muista (ei-kriittisistä) ominaisuuksista ja parametreista, joita on tutkittava tai seurattava validoinnin aikana, sekä syyt niiden sisällyttämiseen;
- (f) luettelo käytettävistä laitteista/tiloista (mukaan lukien mittaus-, valvonta- ja tallennuslaitteet) sekä kalibroinnin tila;
- (g) tarvittaessa luettelo analyysimenetelmistä ja menetelmien validoinnista;
- (h) ehdotetut valmistuksen aikaiset tarkastukset ja niiden hyväksymiskriteerit sekä syyt, joiden vuoksi kukin valmistuksen aikainen tarkastus on valittu;
- (i) suoritettavat lisätestit hyväksymiskriteereineen;
- (j) näytteenottosuunnitelma ja sen perustelut;
- (k) tulosten kirjaamis- ja arviointimenetelmät;
- (l) erien vapauttamis- ja sertifiointiprosessi (tapauksen mukaan).

VI.3 Jatkuva prosessin todentaminen

VI.3.1 Jatkuvaa prosessin todentamista voidaan käyttää vaihtoehtona perinteiselle prosessivalidoinnille sellaisten valmisteiden osalta, jotka on kehitetty tasalaatuisuuteen tähtäävän lähestymistavan mukaisesti, jos kehitysvaiheessa on tieteellisesti todettu, että vahvistettu kontrollistrategia antaa korkean varmuuden valmisteiden laadusta.

- VI.3.2 Menetelmä, jolla prosessi todennetaan, on määriteltävä. Saapuvien materiaalien, kriittisten laatuominaisuuksien ja kriittisten prosessiparametrien vaadittuja ominaisuuksia varten on oltava käytössä tieteeseen perustuva kontrolli-strategia. Kontrollistrategiaa on arvioitava säännöllisesti. Välineinä voidaan käyttää prosessi-analyysiteknologiaa ja monimuuttujaisia tilastollisia prosessikontrolleja.
- VI.3.3 Niiden erien lukumäärä, jotka ovat tarpeen sen osoittamiseksi, että prosessilla pystytään tasalaatuisesti tuottamaan haluttua laatua oleva valmiste myyntiluvan ehtojen mukaisesti, on vahvistettava tapauskohtaisesti ottaen huomioon valmisteen erityispiirteet ja soveltamalla laaturiskinhallinnan periaatteita.
- VI.4 **Hybridimalli**
- VI.4.1 Perinteisen lähestymistavan ja jatkuvan prosessin todentamisen yhdistelmää voidaan käyttää, jos valmistuskoke-muksesta ja aiemmista erätiedoista on saatu huomattava määrä valmistetta ja prosessia koskevaa tietämystä.
- VI.4.2 Tätä lähestymistapaa voidaan käyttää myös kaikissa muutosten jälkeen suoritettavissa validointitoimissa tai prosessin jatkuvan todentamisen aikana, vaikka valmiste oli alun perin validoitu perinteisellä menetelmällä.
- VI.5 **Prosessin jatkuva todentaminen elinkaaren aikana**
- VI.5.1 Prosessin jatkuvalla todentamisella (jota kutsutaan myös jatkuvaksi prosessin todentamiseksi) tarkoitetaan dokumentoitua näyttöä siitä, että valmistusprosessilla pystytään varmistamaan vaadittua laatua olevan valmisteen tasalaatuinen tuotanto myyntiluvassa asetettujen vaatimusten mukaisesti. Prosessin jatkuvaa todentamista voidaan soveltaa riippumatta prosessin validointiin sovellettavasta lähestymistavasta (perinteinen, jatkuva tai hybridi).
- VI.5.2 Prosessin jatkuvan todentamisen laajuutta ja tiheyttä on tarkasteltava säännöllisesti uudelleen ottaen huomioon prosessin ymmärtämisen ja prosessin suorituskyvyn taso.
- VI.5.3 Prosessin jatkuva todentaminen on suoritettava hyväksytyyn protokollan tai vastaavien asiakirjojen mukaisesti, ja saatujen tulosten dokumentoimiseksi on laadittava raportti. Päätelmien tueksi on tarvittaessa käytettävä tilastollisia välineitä.
- VI.5.4 Prosessin jatkuvaa todentamista on käytettävä valmisteen validoidun aseman tueksi valmisteen koko elinkaaren ajan ottaen huomioon valmisteen laatuarvioinnin tulokset. Myös ajan mittaan tapahtuvat vähittäiset muutokset on otettava huomioon, ja mahdollisten lisätoimien, kuten tehostetun näytteenoton, tarvetta on arvioitava.
- VI.6 **Samanaikainen validointi**
- VI.6.1 Poikkeuksellisissa olosuhteissa, joissa hyöty-riskisuhde on hoidettavan eläimen kannalta suuri, voi olla hyväksyttävää olla saattamatta validointiohjelmaa päätökseen ennen rutiininomaisen tuotannon aloittamista ja käyttää samanaikaista validointia. Päätös samanaikaisen validoinnin käytölle on kuitenkin perusteltava, dokumentoitava ja valtuutetun henkilöstön on hyväksyttävä se.
- VI.6.2 Jos on käytetty samanaikaista validointia, on oltava riittävästi tietoja, joiden perusteella voidaan todeta jonkin valmiste-erän olevan tasalaatuinen ja täyttävän määritellyt hyväksymiskriteerit. Tulokset ja päätelmät on dokumentoitava virallisesti, ja niiden on oltava kelpoisuusehdot täyttävän henkilön saatavilla ennen erän sertifiointia.

VII TESTAUSMENETELMIEN VALIDOINTI

- VII.1 Eläinlääkkeiden valmistuksessa tai valvonnassa käytettävät analyysimenetelmät (mukaan lukien validointia ja kvalifointia tukevat menetelmät) on täytynyt validoida. Analyysimenetelmien soveltuvuus aiottuun tarkoitukseen on osoitettava validoinnilla.
- VII.2 Analyysimenetelmiä, jotka joko kuvataan Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltion farmakopeassa tai jotka liittyvät valmistekohtaiseen monografiaan ja jotka suoritetaan monografian mukaisesti, pidetään yleisesti validoituina. Tällaisissa tapauksissa on todennettava, että validoitu testi soveltuu aiottuun tarkoitukseen.
- VII.3 Jos valmisteelle tehdään mikrobitestausta, menetelmä on täytynyt validoida sen varmistamiseksi, että valmiste ei vaikuta mikro-organismien saantoon.
- VII.4 Jos puhdistilojen pinnoille tehdään mikrobitestausta, testausmenetelmä on täytynyt validoida sen varmistamiseksi, että desinfiointiaineiden käyttö ei vaikuta mikro-organismien saantoon.

VIII PUHDISTUSVALIDOINTI

- VIII.1 Puhdistusvalidoinnilla tarkoitetaan dokumentoitua näyttöä siitä, että tietyllä puhdistusmenetelmällä voidaan toistettavasti poistaa epäpuhtaudet, jäämät aiemmasta valmisteesta ja puhdistusaineista ennalta määritellyn kynnysarvon alapuolelle. Puhdistusvalidointi on tarpeen, jotta voidaan vahvistaa puhdistusmenettelyjen tehokkuus kaikkien valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvien laitteiden osalta.
- VIII.2 Simuloivia aineita (eli materiaaleja, jotka muistuttavat läheisesti asianomaisen tuotteen erityisominaisuuksia) voidaan käyttää, jos se on tieteellisesti perusteltua.
- VIII.3 Puhdistusvalidointi voidaan samantyyppisten laitteiden osalta ryhmitellä edellyttäen, että tämä perustellaan asianmukaisesti.
- VIII.4 Vaikka puhtauden silmämääräinen tarkastus on osa puhdistusvalidoinnin hyväksymiskriteerejä, tämä kriteeri ei yleensä yksinään riitä. Toistuvaa puhdistusta ja uudelleentestausta, jota jatketaan, kunnes saadaan hyväksyttävät jäämätulokset, ei myöskään pidetä hyväksyttävänä lähestymistapana.
- VIII.5 On selvää, että puhdistusvalidointi voi kestää jonkin aikaa ja että tällaisissa tapauksissa kunkin erän jälkeen on tehtävä todentaminen⁽²⁾, kunnes validointi on saatu päätökseen. Kun tätä lähestymistapaa sovelletaan, todentamisesta on saatava riittävät tiedot, joiden perusteella voidaan todeta laitteiden olevan puhtaita ja käytettävissä jatkokäyttöön.
- VIII.6 Validoinnissa on otettava huomioon puhdistusprosessin automaatioaste. Jos käytetään automaattista prosessia, on hyödykkeiden ja laitteiden määritelty tavanomainen toiminta-alue täytynyt validoida.
- VIII.7 On suoritettava arviointi niiden eri tekijöiden määrittämiseksi, jotka vaikuttavat puhdistusmenettelyn tehokkuuteen ja suorituskyykyyn (esim. toimijat ja menettelyjen yksityiskohtaisuuden aste, kuten huuhtelukerrat). Jos on havaittu useita eri tekijöitä, puhdistuksen validointitutkimuksissa on käytettävä perustana epäedullisinta mahdollista tilannetta.

⁽²⁾ Tässä liitteessä 'puhdistuksen todentamisella' tarkoitetaan näytön keräämistä kemiallisen analyysin avulla kunkin erän/kampanjan jälkeen sen osoittamiseksi, että edellisen valmisteen tai puhdistusaineiden jäämät ovat vähentyneet tieteellisesti vahvistetun enimmäismäärän alapuolelle.

- VIII.8 Tuotejäämien siirtymisen raja-arvojen on perustuttava toksikologiseen arviointiin⁽³⁾. Valittujen raja-arvojen perustelut on dokumentoitava riskinarvioinnissa, joka sisältää kaikki niitä tukevat lähteet. Lisäksi on vahvistettava raja-arvot käytettyjen puhdistusaineiden poistamiselle. Hyväksymiskriteereissä on otettava huomioon useiden käytettyjen laitteiden mahdollinen kumulatiivinen vaikutus. Seuraavat mukautukset ovat kuitenkin mahdollisia:
- (a) terapeuttisten makromolekyylien ja peptidien tiedetään hajoavan ja denaturoituvan, kun ne altistuvat äärimmäisille pH-arvoille ja/tai kuumuudelle, ja ne voivat muuttua farmakologisesti tehottomiksi. Toksikologista arviointia ei tämän vuoksi voida ehkä käyttää näissä olosuhteissa;
 - (b) jos tiettyjen tuotejäämien testaaminen ei ole mahdollista, voidaan valita muita edustavia parametreja, kuten orgaanisen hiilen kokonaismäärä (TOC) ja johtavuus.
- VIII.9 Mikrobi- ja endotoksiinikontaminaation aiheuttama riski on otettava huomioon laadittaessa puhdistuksen validointiprotokollia.
- VIII.10 Valmistuksen ja puhdistuksen välisen ajan sekä puhdistuksen ja käytön välisen ajan vaikutus on otettava huomioon määritettäessä likaisia ja puhtaita kestoajoja puhdistusprosessia varten.
- VIII.11 Kun suoritetaan kampanjavalmistusta, on otettava huomioon vaikutus puhdistuksen helppouteen kampanjan lopussa, ja puhdistusvalidoinnin perustana on oltava kampanjan enimmäispituus (aika ja/tai erien lukumäärä).
- VIII.12 Kun puhdistuksen validointimallina käytetään pahimpaan mahdolliseen tuotteeseen perustuvaa lähestymistapaa, on esitettävä tieteelliset perustelut kyseisen pahimman mahdollisen tilanteen tuotteen valinnalle ja arvioitujen uusien tuotteiden vaikutus. Pahimman mahdollisen tapauksen määrittämisperusteisiin voivat kuulua liukoisuus, puhdistettavuus, toksisuus ja voimakkuus.
- VIII.13 Puhdistuksen validointiprotokollissa on täsmennettävä paikat, joista näytteet otetaan, ja näiden paikkojen valinnan perustelut tai viitattava niihin, ja niissä on määriteltävä hyväksymiskriteerit.
- VIII.14 Näytteenotto voidaan tehdä pyyhkäisyllä, huuhtelulla tai muilla keinoin tuotantolaitteista riippuen. Käytetyt näytteenottomateriaalit ja -menetelmät eivät saa vaikuttaa tulokseen. On osoitettava, että saanto on mahdollista kaikista valmisteen kanssa kosketuksiin joutuvista materiaaleista, joista laitteessa on otettu näytteet käytössä olevilla näytteenottomenetelmillä.
- VIII.15 Jotta voidaan osoittaa, että puhdistusmenetelmä on validoitu, se on suoritettava riittävän monta kertaa riskinarvioinnin mukaisesti ja sen on täytettävä hyväksymiskriteerit.
- VIII.16 Jos puhdistusprosessi on tehoton tai ei sovellu jollekin laitteelle, on käytettävä erityisiä laitteita tai toteutettava muita asianmukaisia toimenpiteitä.
- VIII.17 Jos laitteet puhdistetaan manuaalisesti, manuaalisen prosessin tehokkuus on vahvistettava perustellulla tiheydellä.

⁽³⁾ Ks. EMAn ohjeet terveysperusteisten altistumisrajojen asettamisesta käytettäväksi riskien tunnistamisessa samoissa tiloissa tapahtuvassa eri lääkkeiden valmistuksessa (EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities).

LIITE VI

TEHDASSELVITYKSEN MALLI

Huomautus 1: Tehdasselvitys liittyy tiettyssä valmistuspaikassa suoritettavaan lääkealan toimintaan. Jos tiettyssä valmistuspaikassa suoritetaan vain osa valmistusprosessista, tehdasselvityksen tarvitsee liittyä ainoastaan tällaisiin toimiin (esim. analysointiin tai pakkaamiseen).

Huomautus 2: Tehdasselvityksen on sisällettävä riittävät tiedot, mutta se saa mahdollisuuksien mukaan olla enintään 25–30 sivua, minkä lisäksi siihen voi kuulua lisäyksiä. Asiakirjan on oltava luettavissa, kun se on painettu A4-paperiarkkeille.

Huomautus 3: Tehdasselvitys on pidettävä ajan tasalla, ja sen on edustettava nykyistä toimintaa. Tehdasselvityksessä on oltava painoksen numero, päivä, jona se tulee voimaan, ja päivämäärä, johon mennessä sitä on tarkasteltava uudelleen. Kullakin lisäyksellä voi olla oma voimaantulopäivänsä, ja kuhunkin niistä voidaan soveltaa jotain tiettyä tarkastelupäivää.

1 YLEISET TIEDOT VALMISTAJASTA

1.1 Valmistajan yhteystiedot

- Valmistajan nimi ja virallinen osoite.
- Valmistuspaikan ja siellä sijaitsevien rakennusten ja tuotantoyksiköiden nimi ja katuosoite.
- Valmistajan yhteystiedot, mukaan lukien sen henkilöstöön kuuluvan henkilön puhelinnumero, johon on otettava yhteyttä, jos valmiste on viallinen tai se joudutaan vetämään takaisin (numeron on oltava aina toiminnassa, myös virka-ajan ulkopuolella).
- Valmistuspaikan tunnistenumero käyttäen Galileon tai GPS:n kaltaista geopaikannusjärjestelmää. Lisäksi OMS-järjestelmä⁽¹⁾ on pakollinen tehdasselvitysten toimittamisessa Euroopan talousalueella.

1.2 Valmistuspaikassa suoritettavaksi sallittu lääkkeiden valmistustoiminta

- Jäljennös asianomaisen toimivaltaisen viranomaisen myöntämästä voimassa olevasta valmistusluvasta on toimitettava lisäyksenä 1. Vaihtoehtoisesti voidaan esittää viittaus EudraGMDP-tietokantaan (tapauksen mukaan). Jos asianomainen toimivaltainen viranomainen ei ole myöntänyt valmistuslupaa, syy tähän on selitettävä.
- Lyhyt kuvaus valmistus-, valvonta-, varastointi-, tuonti-, vienti-, kuljetus- tai muusta toiminnasta, jonka asianomaiset toimivaltaiset viranomaiset, mukaan lukien ulkomaiset viranomaiset, ovat hyväksyneet, ja viittaus sallittuihin lääkemuotoihin tai lääkealan toimintoihin, jos ne eivät kuulu valmistusluvassa.
- Lisäyksenä 2 on esitettävä luettelo valmistuspaikassa tällä hetkellä valmistettavista valmistetyypeistä, jos ne eivät kuulu lisäyksen 1 tai EudraGMDP-tietokantaa koskevan kohdan piiriin.
- Luettelo valmistuspaikassa viimeisten viiden vuoden aikana tehdyistä hyvää tuotantotapaa koskevista tarkastuksista, mukaan lukien päivämäärät ja tarkastuksen suorittaneen toimivaltaisen viranomaisen nimi/maa.
- Jäljennös nykyisestä hyvää tuotantotapaa koskevasta todistuksesta tai vaihtoehtoisesti viittaus EudraGMDP-tietokantaan on toimitettava lisäyksenä 3.

1.3 Mahdolliset muut valmistuspaikassa suoritettavat valmistustoiminnot

- Kuvaus valmistuspaikassa mahdollisesti toteutettavista muista kuin lääkkeisiin liittyvistä toiminnoista.

⁽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 VALMISTAJAN LAADUNHALLINTAJÄRJESTELMÄ

2.1 Valmistajan laadunhallintajärjestelmä

- Lyhyt kuvaus yrityksen ylläpitämistä laadunhallintajärjestelmistä ja viittaus käytettyihin standardeihin.
- Laatujärjestelmän ylläpitoon liittyvät vastuut, myös ylemmän johdon osalta.
- Tiedot toiminnoista, joita varten valmistuspaikka on akkreditoitu ja sertifioitu, mukaan lukien akkreditoinnin päivämäärät ja sisältö sekä akkreditointielinten nimet.

2.2 Lopputuotteiden myyntiinvapauttamismenettely

- Yksityiskohtainen kuvaus erien sertifiointista ja myyntiinvapauttamismenettelyistä vastaavien valtuutettujen henkilöiden / kelpoisuusehdot täyttävien henkilöiden pätevyysvaatimuksista (koulutus ja työkokemus).
- Yleiskuvaus erän sertifiointi- ja myyntiinvapauttamismenettelystä.
- Lyhyt kuvaus erän myyntiinvapauttamisprosessista, mukaan lukien valtuutetun henkilön / kelpoisuusehdot täyttävän henkilön erityistehtävät ja järjestelyt, joilla varmistetaan myyntiluvan noudattaminen (tarvittaessa).
- Valtuutettujen henkilöiden / kelpoisuusehdot täyttävien henkilöiden väliset järjestelyt, kun mukana on useita valtuutettuja henkilöitä / kelpoisuusehdot täyttäviä henkilöitä.
- Lausunto siitä, käytetäänkö kontrollistrategiassa prosessi-analyysiteknologiaa (PAT) vai reaaliaikaista myyntiinvapauttamista vai parametristä myyntiinvapauttamista.

2.3 Tavarantoimittajien ja sopimuskumppanien hallinnointi

- Lyhyt yhteenveto toimitusketjusta ja ulkoisesta auditointiohjelmasta.
- Lyhyt kuvaus sopimuskumppaneista, vaikuttavien farmaseuttisten aineiden valmistajia ja muiden kriittisten materiaalien toimittajia koskevasta kvalifointijärjestelmästä.
- Tarvittaessa toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistetut valmisteet ovat TSE:tä (tarttuvaa spongiformista enkefalopatiaa) koskevien ohjeiden mukaisia.
- Toimenpiteet, joilla puututaan tapauksiin, joissa epäillään tai on havaittu väärennettyjä valmisteita, pakkaamattomia tuotteita (eli pakkaamattomia tabletteja), vaikuttavia farmaseuttisia aineita tai apuaineita.
- Ulkopuolisen tieteellisen, analyttisen tai muun teknisen avun käyttö valmistus- tai valvontatoimien yhteydessä.
- Lisäyksenä 4 on toimitettava luettelo sopimusvalmistajista ja -laboratorioista, mukaan lukien osoitteet ja yhteystiedot, sekä vuokaaviot toimitusketjuista ulkoistetun valmistuksen ja laadunvalvonnan osalta (esim. primääripakkaamiseen käytettävän materiaalin sterilointi aseptisia prosesseja varten, lähtöraaka-aineiden testaus jne.).
- Lyhyt yleiskatsaus vastuunjaosta toimeksiantajan ja toimeksisaajan välillä myyntiluvan noudattamisen osalta (jos tämä ei sisälly 2.2 kohtaan).

2.4 Laaturiskinhallinta

- Lyhyt kuvaus valmistajan käyttämistä laaturiskinhallintamenetelmistä.
- Laaturiskinhallinnan laajuus ja painopiste, mukaan lukien lyhyt kuvaus kaikista yritystasolla ja paikallisesti suoritettavista toiminnoista. Laaturiskinhallintajärjestelmän mahdollinen käyttö valmistusongelmiin liittyvien toimitushäiriöiden välttämiseksi on aina mainittava.

2.5 Valmisteiden laatuarvioinnit

- Lyhyt kuvaus käytetyistä menetelmistä.

3 HENKILÖSTÖ

- Lisäyksenä 5 on toimitettava organisaatiokaavio, jossa esitetään laadunhallinta-, tuotanto- ja laadunvalvonta-tehtäviin/-nimikkeisiin liittyvät järjestelyt, mukaan lukien ylin johto ja kelpoisuusehdot täyttävä(t) henkilö(t).
- Laadunhallintaan, tuotantoon, laadunvalvontaan ja varastointiin osallistuvien työntekijöiden lukumäärä.

4 TILAT JA LAITTEET

4.1 Tilat

- Laitoksen lyhyt kuvaus, mukaan lukien alueen koko ja luettelo rakennuksista. Jos eri maihin tarkoitettu tuotanto tapahtuu valmistuspaikassa eri rakennuksissa, rakennukset on lueteltava ja mainittava samalla niiden valmistustoiminnan kohdemarkkinat (jos niitä ei ole yksilöity 1.1 kohdassa).
- Valmistustilojen yksinkertainen pohjapiirros tai kuvaus ja maininta mittakaavasta (arkkitehtonisia tai teknisiä piirustuksia ei vaadita).
- Lisäyksenä 6 on esitettävä tuotantotilojen pohjapiirrokset ja vuokaaviot, joista käy ilmi huoneiden luokitus ja viereisten tilojen väliset paine-erot sekä tiloissa tapahtuvat tuotantotoiminnot (sekoitus, täyttö, varastointi, pakkaaminen jne.).
- Varastojen ja varastointitilojen pohjapiirrokset on toimitettava osana lisäystä 6, ja niissä on tarvittaessa mainittava erityiset tilat erittäin myrkyllisten, vaarallisten ja herkistävien materiaalien varastointia ja käsittelyä varten.
- Tarvittaessa lyhyt kuvaus erityisistä varastointiolosuhteista, ellei niitä ole jo ilmoitettu piirroksissa.

4.1.1. Lyhyt kuvaus lämmitys-, ilmanvaihto- ja ilmastointijärjestelmistä (HVAC):

- ilmansyötön, lämpötilan, kosteuden, paine-erojen ja ilmanvaihtonopeuden määrittelyperiaatteet, ilmankierrätyspolitiikka (%).

4.1.2. Lyhyt kuvaus vesijärjestelmistä:

- Tuotetun veden laatutiedot.
- Järjestelmiä koskevat kaaviot on esitettävä lisäyksenä 7.

4.1.3. Lyhyt kuvaus muista merkityksellisistä hyödykkeistä, kuten höyrystä, paineilmasta, typestä jne.

4.2 Laitteet

4.2.1. Tärkeimpien tuotanto- ja valvontalaboratoriolaitteistojen luettelo, jossa on ilmoitettu niihin kuuluvat kriittiset laitteet, on esitettävä lisäyksenä 8.

4.2.2. Puhdistus ja desinfiointi:

- Lyhyt kuvaus valmisteiden kanssa kosketuksiin joutuvien pintojen puhdistus- ja desinfiointimenetelmistä (esim. manuaalinen puhdistus, automaattinen CIP-pesu).

4.2.3. Hyvän tuotantotavan kriittiset tietokonepohjaiset järjestelmät:

- Hyvän tuotantotavan kriittisten tietokonepohjaisten järjestelmien kuvaus (lukuun ottamatta laitekohtaisia ohjelmoitavia logiikkaohjaimia).

5 DOKUMENTOINTI

- Lyhyt kuvaus dokumentointijärjestelmästä (sähköinen vai manuaalinen).
- Tarvittaessa on toimitettava luettelo valmistuspaikan ulkopuoliseen paikkaan varastoiduista tai arkistoiduista asiakirjoista/tiedoista (mukaan lukien tarvittaessa lääketurvatoimintaan liittyvät tiedot) sekä varastointipaikan nimi ja osoite sekä arvio siitä, kuinka paljon aikaa tarvitaan asiakirjojen hakemiseen valmistuspaikan ulkopuolisesta arkistosta.

6 TUOTANTO

6.1 Valmistetyypit ⁽²⁾

- Valmistettujen valmisteiden tyyppi, mukaan lukien luettelo lääkeumuodoista.
- Käsitelty myrkylliset tai vaaralliset aineet (esim. aineet, jotka ovat farmakologisesti erittäin aktiivisia ja/tai joilla on herkistäviä ominaisuuksia).
- Valmistetyypit, jotka on valmistettu erityisessä laitoksessa tai tarvittaessa kampanjaperusteisesti.
- Tarvittaessa, käytetty prosessi-analyysiteknologia (PAT): yleinen selvitys asiaankuuluvasta teknologiasta ja siihen liittyvistä tietokonepohjaisista järjestelmistä.

6.2 Prosessivalidointi

- Lyhyt kuvaus prosessivalidointia koskevista yleisistä toimintaperiaatteista.
- Lyhyt kuvaus uudelleen käsittelyyn tai muokkaukseen sovellettavista toimintaperiaatteista.

6.3 Materiaalien hallinta ja varastointi

- Lyhyt kuvaus tuotannossa käytettyjen materiaalien, mukaan lukien pakkausmateriaalit, pakkaamattomien tuotteiden ja lopputuotteiden käsittelyä koskevista järjestelyistä. Myös näytteenottoa, karanteenia, myyntiin vapauttamista ja varastointia on käsiteltävä.
- Lyhyt kuvaus hylättyjen materiaalien ja valmisteiden käsittelyä koskevista järjestelyistä.

7 LAADUNVALVONTA

- Lyhyt kuvaus paikan päällä toteutetuista fysikaalisten, kemiallisten, mikrobiologisten ja biologisten testien muodossa toteutetuista laadunvalvontatoimista.

8 KULJETUS, VALITUKSET, VIALLISET VALMISTEET JA TAKAISINVEDOT

8.1 Kuljetusjärjestelyt (joita sovelletaan valmistajan rooliin)

- Niiden yritysten tyypit (tukkukauppalluvan haltijat, valmistusluvan haltijat jne.) ja sijaintipaikat (EU/ETA, Yhdysvallat jne.), joille valmisteet lähetetään valmistuspaikasta.
- Kuvaus järjestelmästä, jolla varmistetaan, että jokaisella asiakkaalla/vastaanottajalla on laillinen oikeus vastaanottaa valmisteet valmistajalta.
- Lyhyt kuvaus järjestelmästä, jolla varmistetaan asianmukaiset olosuhteet kauttakulun aikana, esim. lämpötilan seuranta/säätö.
- Valmisteiden jakelujärjestelyt ja menetelmät valmisteiden jäljitettävyyden ylläpitämiseksi.
- Toimenpiteet, joilla estetään valmistajien valmisteiden päätyminen laittomaan toimitusketjuun.

⁽²⁾ Ristiviittaus lisäyksessä 1 tai 2 annettuihin tietoihin voidaan hyväksyä.

8.2 Valitukset, vialliset valmisteet ja takaisinvedot

- Lyhyt kuvaus valitusten, viallisten valmisteiden ja takaisinvetojen käsittelyjärjestelmästä.

9 SISÄISET TARKASTUKSET

- Sisäisen tarkastusjärjestelmän lyhyt kuvaus, jossa keskitytään perusteisiin, joita käytetään suunnitelluissa tarkastuksissa katettavien tilojen valinnassa, käytännön järjestelyihin ja jatkotoimiin.

Lisäykset

- Lisäys 1: Jäljennös voimassa olevasta valmistusluvasta.
 - Lisäys 2: Luettelo valmistettavista lääkemuoista, mukaan lukien käytettyjen vaikuttavien farmaseuttisten aineiden INN-nimet tai yleisnimi (jos sellainen on saatavilla).
 - Lisäys 3: Jäljennös voimassa olevasta hyvää tuotantotapaa koskevasta todistuksesta.
 - Lisäys 4: Luettelo sopimusvalmistajista ja -laboratorioista, mukaan lukien osoitteet ja yhteystiedot, sekä vuokaaviot toimitusketjuista näiden ulkoistettujen toimintojen osalta.
 - Lisäys 5: Organisaatiokaaviot
 - Lisäys 6: Tuotantotilojen pohjapiirrokset, mukaan lukien materiaali- ja henkilöstövirrat sekä yleiset vuokaaviot kunkin valmistetyypin (lääkemuoto) valmistusprosesseista, sekä varasto- ja varastointitilojen pohjapiirrokset.
 - Lisäys 7: Vesijärjestelmiä koskevat kaaviot.
 - Lisäys 8: Luettelo tärkeimmistä tuotanto- ja laboratoriolaitteista.
-

LIITE VII

IONISOIVAN SÄTEILYN KÄYTTÖ ELÄINLÄÄKKEIDEN VALMISTUKSESSA

I YLEISTÄ

Tässä liitteessä vahvistettuja vaatimuksia sovelletaan ionisoivan säteilyn käyttöön eläinlääkkeiden valmistuksessa. Tässä liitteessä vahvistettuja erityisvaatimuksia sovelletaan ainoastaan ionisoivan säteilyn prosessiin; valmistusprosessin muiden osatekijöiden on soveltuvin osin oltava tässä asetuksessa vahvistettujen vaatimusten mukaisia.

Käytettävä säteilyannos ja siihen liittyvät raja-arvot on ilmoitettava myyntiluvassa.

II TILAT

Tilat on suunniteltava ja niitä on käytettävä siten, että niillä erotetaan säteilytetyt pakkaukset säteilyttämättömistä pakkauksista niiden ristikontaminaation välttämiseksi. Jos materiaaleja käsitellään suljetuissa säteilytyspakkauksissa, lääkkeiden tuotantoon tarkoitettuja materiaaleja ei ehkä ole tarpeen erottaa muun tyyppisistä materiaaleista, jos ei ole vaaraa siitä, että ensiksi mainitut ovat kontaminoituneet jälkimmäisistä. Valmisteiden mahdollinen kontaminoituminen lähteestä peräisin olevalla radionuklidilla on suljettava pois.

III LAITTEET

III.1 Annosmittarit

III.1.1 Käytetyt annosmittarit on kalibroitava asiaankuuluvien standardien mukaisesti. Kalibroinnin voimassaoloaika on dokumentoitava kirjallisesti asianmukaisin perusteluin, ja sitä on noudatettava.

III.1.2 Samaa välinettä on tavallisesti käytettävä annosmittareiden kalibrointikäyrän määrittämiseen ja niiden absorbanssin muutoksen mittaamiseen säteilytyksen jälkeen. Jos käytetään eri välinettä, kunkin välineen absoluuttinen absorbanssi on määritettävä.

III.1.3 Käytetyn annosmittarin tyyppin mukaan on otettava asianmukaisesti huomioon mahdolliset epätarkkuuden syyt, kuten kosteuspitoisuuden muutos, lämpötilan muutos, säteilytyksen ja mittauksen välillä kulunut aika tai annosnopeus.

III.1.4 Annosmittareiden absorbanssin muutoksen mittaamiseen käytettävän välineen aallonpituuden ja niiden paksuuden mittaamiseen käytettävän välineen kalibrointitarkastus on tehtävä säännöllisesti stabiilisuuden, tarkoituksen ja käytön mukaan määritellyin väliajoin.

III.2 Säteilylaitteet

III.2.1 Kvalifointi

III.2.1.1 Asianmukaisilla asiakirjoilla on osoitettava, että säteilylaitteet pystyvät toimimaan yhtenäisesti ennalta määritellyissä rajoissa, kun niitä käytetään prosessin laatuvaatimusten mukaisesti. Tässä yhteydessä ennalta määritetyillä rajoilla tarkoitetaan niitä enimmäis- ja vähimmäisannoksia, jotka säteilytyspakkauksen on määrä absorboida. Säteilylaitteen toiminnassa ei saa esiintyä muutoksia, joiden vuoksi pakkaus saa näistä rajoista poikkeavan annoksen käyttäjän tietämättä.

III.2.1.2 Jos prosessissa tai säteilylaitteessa tapahtuu muutos, joka voi vaikuttaa annoksen jakautumiseen säteilytyspakkauksessa (esim. lähteen sauvojen vaihto), on arvioitava uudelleen, toimiiko säteilylaitte jatkuvasti ennalta määritellyissä rajoissa. Tarvittavan arvioinnin laajuus riippuu säteilylaitteen tai kuorman muutoksen laajuudesta.

III.2.2 *Gammasäteilylaitteet*

III.2.2.1 Suunnittelu

Säteilylaite on suunniteltava ottaen huomioon, että säteilytyspakkauksen tietyn osan säteilylaitteen missä tahansa tietyssä kohdassa saamaan absorboituneeseen annokseen voivat vaikuttaa seuraavat tekijät:

- lähteen aktiivisuus ja geometria;
- etäisyys lähteestä pakkaukseen;
- ajastimen asetuksella tai kuljetinhihnan nopeudella ohjatun säteilytyksen kesto;
- lähteen ja pakkauksen tietyn osan välissä olevan materiaalin, myös muiden tuotteiden, koostumus ja tiheys;
- pakkausten kulku jatkuvatoimisen säteilylaitteen läpi tai eräkohtaisesti toimivan säteilylaitteen kuormausmalli;
- altistusjaksojen lukumäärä.

III.2.2.2 Annoskartoitus

Annoskartoituksen tuloksista on saatava absorboituneet vähimmäis- ja enimmäisannokset valmisteessa ja pakkauksen pinnalla tietyllä säteilylaitteen parametrien, valmisteen tiheyden ja kuorman yhdistelmällä.

Annoskartoitusmenettelyssä sovelletaan seuraavia tekijöitä:

- (a) Säteilylaite on kuormattava säteilytyspakkauksilla, jotka on pakattu testituotteilla tai tiheydeltään kauttaaltaan samanlaisella edustavalla valmisteella. Annosmittarit on sijoitettava vähintään kolmeen täytettyyn säteilytyspakkaukseen, jotka kulkevat säteilylaitteen läpi ja joiden ympärillä on samanlaisia pakkauksia tai testituotteita. Jos tuotetta ei ole pakattu tasaisesti, annosmittarit on sijoitettava suurempaan määrään pakkauksia.
- (b) Annosmittarien sijoittelu riippuu säteilytyspakkauksen koosta. Esimerkiksi enintään 1 x 1 x 0,5 m:n suuruissa pakkauksissa kolmiulotteinen 20 cm:n ruudukko kauttaaltaan koko pakkauksessa ulkopinnat mukaan luettuina voisi soveltua käytettäväksi. Jos pienimmän ja suurimman annoksen odotetut sijainnit ovat tiedossa säteilylaitteen aiemman suorituskykselvityksen perusteella, jotkin annosmittarit voitaisiin poistaa keskimääräisen annoksen alueilta ja korvata 10 cm:n ruudukoksi annoksen ääripäiden alueille.
- (c) Ihannetapauksessa käytetään vertailuannosmittareita niiden suuremman tarkkuuden vuoksi. Rutiiniansnosmittarit ovat sallittuja, mutta niiden viereen on suositeltavaa sijoittaa vertailuannosmittarit paikkoihin, joissa odotetaan vähimmäis- ja enimmäisannosta, sekä rutiininomaisen seurannan paikkaan kussakin rinnakkaisessa säteilytyspakkauksessa. Havaittuihin annosarvoihin liittyy satunnaista epävarmuutta, joka voidaan arvioida rinnakkaismittausten vaihteluista.
- (d) Rutiiniansnosmittareilla mitattu pienin havaittu annos, joka on tarpeen sen varmistamiseksi, että kaikki säteilytyspakkaukset saavat vaaditun vähimmäisannoksen, on vahvistettava ottaen huomioon käytettyjen rutiiniansnosmittareiden satunnaisvaihtelu.
- (e) Säteilylaitteen parametrit on pidettävä vakioina, niitä on seurattava ja ne on kirjattava annoskartoituksen aikana. Nämä tiedot sekä annosmittaustulokset ja kaikki muut tuotetut asiakirjat on säilytettävä.

III.2.3 *Elektronisäteilylaitteet*

III.2.3.1 Suunnittelu

Säteilylaite on suunniteltava ottaen huomioon, että säteilytetyn valmisteen tietyn osan säteilylaitteen missä tahansa tietyssä kohdassa saamaan absorboituneeseen annokseen voivat vaikuttaa seuraavat tekijät:

- säteen ominaisuudet, jotka ovat seuraavat: elektronienergia, keskimääräinen sädevirta, skannauksen leveys ja tasalaatuisuus;
- kuljetinhihnan nopeus;

- valmisteen koostumus ja tiheys;
- ulostuloikkunan ja valmisteen tietyn osan välissä olevan materiaalin koostumus, tiheys ja paksuus;
- ulostuloikkunan ja pakkauksen välinen etäisyys.

III.2.3.2 Annoskartoitus

Annoskartoituksen tuloksista on saatava absorboituneet vähimmäis- ja enimmäisannokset valmisteessa ja pakkauksen pinnalla tietyllä säteilylaitteen parametrien, valmisteen tiheyden ja kuorman yhdistelmällä.

Annoskartoitusta varten annosmittarit on sijoitettava testituotteen muodostavien homogeenisten absorptiolevyjen kerrosten väliin tai tiheydeltään kauttaaltaan samanlaisista edustavista valmisteista koostuvien kerrosten väliin siten, että elektronien maksimialueella voidaan tehdä vähintään kymmenen mittausta. Myös III.2.2.2 kohdan b–d alakohdassa vahvistettuja vaatimuksia sovelletaan.

IV DOKUMENTOINTI

- IV.1 Vastaanotettujen, säteilytettyjen ja lähetettyjen pakkausten lukumäärät on tarkistettava toisiinsa ja niihin liittyviin asiakirjoihin nähden. Mahdolliset poikkeamat on ilmoitettava ja ratkaistava.
- IV.2 Säteilylaitetoimijan on vahvistettava kirjallisesti kunkin säteilytetyn pakkauksen saama annosten vaihteluväli erässä tai toimituksessa.
- IV.3 Nimetyn vastuuhenkilön on tarkastettava ja allekirjoitettava kunkin säteilytyserän prosessi- ja valvontakirjanpito, ja se on säilytettävä.
- IV.4 Säteilylaitteen validointiin/kvalifiointiin liittyvät asiakirjat on säilytettävä yhden vuoden ajan viimeisen säteilylaitteella käsitellyn valmisteen viimeisestä käyttöpäivämäärästä tai vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun viimeinen säteilylaitteella käsitelty valmiste on vapautettu, sen mukaan, kumpi ajankohta on pidempi.

V KÄSITTELY

V.1 Yleistä

- V.1.1 Säteilytyspakkaukset täytetään validoinnin aikana vahvistettujen kuormausmallien mukaisesti.
- V.1.2 Prosessin aikana säteilytyspakkausten säteilyannosta on seurattava validoiduilla annosmittausmenetelmillä. Tämän annoksen ja valmisteen pakkauksessa absorboiman annoksen välinen suhde on täytynyt osoittaa prosessivalidoinnin aikana ja osana säteilylaitteen kvalifointia.
- V.1.3 Säteilyindikaattoreita on käytettävä apuna säteilytettyjen ja säteilyttämättömien pakkausten erottamisessa toisistaan. Niitä ei kuitenkaan saa käyttää ainoana erottelukeinona, eikä niitä saa pitää osoituksena tyydyttävästä käsittelystä.
- V.1.4 Säteilytyskammiossa voidaan käsitellä pakkausten sekakuormia vain, jos on näyttöä siitä, että yksittäisten pakkausten saama säteilyannos pysyy määritellyissä rajoissa.

V.1.5 Jos vaadittu säteilyannos saavutetaan – suunnitelman mukaan – useamman kuin yhden altistuksen tai läpikulun aikana, se on ilmoitettava osana sopimusta, mukaan lukien asiaankuuluvat tiedot ennalta määrätystä ajanjaksosta. Säteilytyksen aikaisista suunnittelemattomista keskeytyksistä, jotka pidentävät säteilytysprosessia sopimuksessa esitettyjä spesifikaatioita pidemmälle, on ilmoitettava toimeksiantajalle, jonka on ilmoitettava asiasta kelpoisuusehdot täyttävälle henkilölle.

V.1.6 Säteilyttämättömät valmisteet on aina pidettävä erillään säteilytetyistä valmisteista. Tähän tavoitteeseen voidaan päästä muun muassa käyttämällä säteilyindikaattoreita ja suunnittelemalla tilat asianmukaisesti.

V.2 **Gammasäteilylaitteet**

V.2.1 Jatkuvatoimisen käsittelytavan ⁽¹⁾ osalta sovelletaan seuraavaa:

- (a) annosmittarit on sijoitettava siten, että vähintään kaksi altistuu säteilylle koko ajan;
- (b) lähteen oikeasta sijainnista ja lähteen sijainnin ja kuljettimen liikkeen välisestä liitoksesta on oltava positiivinen osoitus. Kuljetinhihnan nopeutta on seurattava jatkuvasti, ja se on kirjattava.

V.2.2 Eräkohtaisen käsittelytavan ⁽²⁾ osalta sovelletaan seuraavaa:

- (a) vähintään kaksi annosmittaria on altistettava pienimmän annoksen sijaintiin liittyvissä paikoissa;
- (b) lähteen liikkeitä ja kunkin erän altistusaikoja on seurattava, ja ne on kirjattava.

V.2.3 Tietyn halutun annoksen osalta ajastimen asetus tai kuljetinhihnan nopeus on säädettävä lähteen tyhjenemisen ja täyttymisen mukaan. Asetuksen tai nopeuden voimassaoloaika on kirjattava, ja sitä on noudatettava.

V.3 **Elektronisäteilylaitteet**

V.3.1 Jokaiseen pakkaukseen on sijoitettava annosmittari.

V.3.2 Keskimääräisestä sädevirrasta, elektronienergiasta, skannausleveydestä ja kuljetinhihnan nopeudesta on pidettävä jatkuvasti kirjaa. Näitä muuttujia, kuljetinhihnan nopeutta lukuun ottamatta, on valvottava III.2.1 kohdan mukaisesti vahvistetuissa ennalta määritellyissä rajoissa.

VI **PROSESSIVALIDOINTI**

VI.1 Prosessivalidoinnilla on osoitettava, että aiotun absorboidun annoksen saamisella valmisteeseen saavutetaan odotetut tulokset.

VI.2 Validointiin on sisällyttävä annoskartoitus, jolla määritetään absorboituneen annoksen jakautuminen säteilytyspakkauksessa, kun siihen on pakattu valmistetta tietyssä konfiguraatiossa.

VI.3 Säteilytysprosessin spesifikaatiossa on oltava vähintään seuraavat tiedot:

- (a) yksityiskohtaiset tiedot valmisteen pakkauksesta;
- (b) valmisteen täyttämistä säteilytyspakkaukseen koskevat mallit. Kun säteilytyspakkaukseen on sallittua asettaa eri valmisteita, on kiinnitettävä erityistä huomiota siihen, ettei tiheä valmiste saa liian pientä annosta tai etteivät tiheet valmisteet peitä muita valmisteita. Jokainen sekavalmistejärjestely on määriteltävä ja validoitava;

⁽¹⁾ Tässä liitteessä 'jatkuvatoimisella käsittelytavalla' tarkoitetaan säteilytysprosessin tyyppiä, jossa automaattinen järjestelmä siirtää valmisteet säteilytyskammioon paljaana olevan säteilylähteen ohi tiettyä reittiä pitkin sopivalla nopeudella ja ulos kammioista.

⁽²⁾ Tässä liitteessä 'eräkohtaisella käsittelytavalla' tarkoitetaan säteilytysprosessin tyyppiä, jossa valmiste on järjestetty määrättyihin paikkoihin säteilylähteen ympärille eikä sitä voida kuormata tai purkaa säteilylähteen ollessa paljaana.

- (c) säteilytyspakkausten kuormausmalli lähteen ympärillä (eräkohtainen käsittelytapa) tai kammion läpi kulkeva reitti (jatkuvatoiminen käsittelytapa);
- (d) valmisteeseen absorboiman annoksen enimmäis- ja vähimmäisrajat sekä niihin liittyvä rutiininomainen annosmittaus;
- (e) säteilytyspakkauksen absorboiman annoksen enimmäis- ja vähimmäisrajat sekä niihin liittyvä rutiininomainen annosmittaus tämän absorboituneen annoksen seuraamiseksi;
- (f) muut prosessiparametrit, kuten annosnopeus, altistuksen enimmäisaika, altistusten määrä jne.

Kun säteilytys ulkoistetaan kolmannelle osapuolelle, d ja e alakohdan on oltava osa sopimusta.

VII MIKROBIOLOGINEN SEURANTA

Mikrobiologinen seuranta on eläinlääkkeen valmistajan vastuulla. Olosuhdeseurantaa ja alkukontaminaation seurantaa ennen säteilytystä voidaan edellyttää myyntiluvan mukaisesti.

VIII ALIHANKINTA

VIII.1 Kun säteilytyskäsittely suoritetaan alihankintana, alihankkijalla on oltava asianmukainen valmistuslupa.

VIII.2 Eläinlääkkeen valmistaja on vastuussa valmisteiden laadusta, säteilytystavoitteen saavuttaminen mukaan luettuna. Säteilytysprosessin alihankkijan on varmistettava, että säteilytyspakkaus (eli uloin pakkaus, jossa valmisteet säteilytetään) saa valmistajan edellyttämän säteilyannoksen.

—

LIITE VIII

I Malli osittaisen valmistuksen vahvistamista varten

[VALMISTUSTOIMINNON SUORITTANEEN VALMISTAJAN KIRJE]

1. Valmisteen nimi ja valmistusvaiheen kuvaus (esim. parasetamolitabletit, primääripakkaaminen läpipainopak-kauksiin).
2. Eränumero.
3. Osan valmistustoimista toteuttavan valmistuspaikan nimi ja osoite.
4. Viittaus kirjalliseen sopimukseen, jossa esitetään yksityiskohtaisesti kummankin osapuolen velvollisuudet (43 artiklan mukaisesti).
5. Vahvistuslausuma:

Vahvistan, että 4 kohdassa tarkoitettussa kirjallisessa sopimuksessa tarkoitettut valmistusvaiheet on suoritettu noudattaen kaikilta osin EU:ssa sovellettavia hyvää tuotantotapaa koskevia vaatimuksia ja sopimuksessa kuvattuja [toimeksiantajan/valmistajan, joka sertifioi ja vapauttaa erän] ehtoja.
6. Sen kelpoisuusehdot täyttävän henkilön nimi, joka vahvistaa osittaisen valmistuksen.
7. Sen kelpoisuusehdot täyttävän henkilön allekirjoitus, joka vahvistaa osittaisen valmistuksen.
8. Allekirjoituspäivä.

II Erän vapauttamista koskevan todistuksen malli

[ERÄN SERTIFIOIVAN JA VAPAUTTAVAN VALMISTAJAN KIRJE]

1. Nimi, vahvuus/voimakkuus, lääkemuoto ja pakkauskoko (sama kuin lopputuotteen pakkauksessa oleva teksti).
2. Lopputuotteen eränumero.
3. Erän määrämään/-maiden nimi ainakin silloin, kun se on EU:n alueella.
4. Sertifiointilausuma:

Vahvistan, että kaikki tämän lopputuote-erän valmistusvaiheet on suoritettu noudattaen kaikilta osin EU:ssa sovellettavia hyvää tuotantotapaa koskevia vaatimuksia ja määrämään/-maiden myyntiluvan vaatimuksia [lisätään ainoastaan, kun erä viedään].
5. Erän sertifioivan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön nimi.
6. Erän sertifioivan kelpoisuusehdot täyttävän henkilön allekirjoitus.
7. Allekirjoituspäivä.

LIITE IX

REAALIAIKAINEN MYYNTIINVAPAUTTAMISTESTAUS JA PARAMETRINEN MYYNTIINVAPAUTTAMINEN

I REAALIAIKAINEN MYYNTIINVAPAUTTAMISTESTAUS

- I.1 Reaaliaikaista myyntiinvapauttamistestausta käytettäessä valmistuksen aikaisen seurannan ja tarkastusten yhdistelmä voi korvata lopputuotteen testauksen erän vapauttamisen yhteydessä. Tätä lähestymistapaa voidaan soveltaa vain, jos se on sallittu myyntiluvassa.
- I.2 Reaaliaikaisen myyntiinvapauttamistestauksen strategiaa suunniteltaessa on otettava huomioon seuraavat vähimmäiskriteerit:
- ehdotetun reaaliaikaisen mittauksen ja valvonnan, joka koskee merkityksellisiä prosessinaikaisia materiaaliominaisuuksia ja prosessiparametreja, on ennustettava tarkasti vastaavat lopputuotteen ominaisuudet;
 - arvioitujen merkityksellisten materiaaliominaisuuksien ja prosessikontrollin yhdistelmän soveltuvuus lopputuotteen testauksen korvaamiseen on osoitettava tieteellisesti;
 - yhdistetyt prosessimittaukset (prosessiparametrit ja materiaaliominaisuudet) ja muut valmistusprosessin aikana tuotetut testitiedot muodostavat vankan perustan erän vapauttamista koskevan päätöksen tekemiselle.
- I.3 Reaaliaikaisen myyntiinvapautustestauksen strategia on integroitava ja sitä on valvottava osana farmaseuttista laatu järjestelmää, erityisesti seuraavien seikkojen osalta:
- (a) henkilöstö: reaaliaikaisen myyntiinvapauttamistestauksen toteuttamiseen tarvitaan monialainen tiimi, jolla on asiaankuuluvaa kokemusta muun muassa tekniikan, analytiikan, kemometrisen mallintamisen tai tilastoinnin kaltaisista aiheista;
 - (b) kontrollistrategia: reaaliaikaista myyntiinvapauttamistestausta toteutettaessa on ensiarvoisen tärkeää varmistaa, että valmistusprosessin aikana sovellettava valvonta on luotettavaa ja että se soveltuu valmisteen laadun ja tuotannon tasalaatuisuuden varmistamiseen. Kontrollistrategiaa on mukautettava hankitun tiedon pohjalta koko elinkaaren ajan ja laaturiskinhallinnan periaatteiden mukaisesti;
 - (c) muutoksenhallinta: 26 artiklan 3 kohdassa säädetyt vaatimukset ovat erityisen merkityksellisiä reaaliaikaista myyntiinvapauttamistestausta toteutettaessa;
 - (d) validointia ja kvalifointia koskevat toimintaperiaatteet: in-line ⁽¹⁾- ja on-line ⁽²⁾-analyysimenetelmien kvalifointi ja validointi on erityisen tärkeää, kun toteutetaan reaaliaikaista myyntiinvapauttamistestausta, erityisesti silloin, kun käytetään kehittyneitä analyysimenetelmiä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä paikkaan, johon näytteenotin on sijoitettu valmistuslaitteessa;
 - (e) kaikki poikkeamat tai prosessin häiriöt on tutkittava perusteellisesti ja kaikkia haitallisia suuntauksia, jotka osoittavat prosessin, laitteiden tai tilojen hallinnassa tapahtuneen muutoksia, on seurattava asianmukaisesti;
 - (f) jatkuva oppiminen tietojen keruun ja analysoinnin avulla valmisteen elinkaaren aikana on tärkeää. Valmistajien on arvioitava tieteellisesti tietoja (myös tietojen suuntauksia) arvioidakseen mahdollisuuksia parantaa laatua ja/tai tasalaatuisuutta. Muutosten täytäntöönpanoon sovelletaan 26 artiklan 3 kohtaa.

⁽¹⁾ Testauslaitteisto on integroitu prosessilinjaan, jossa analyysi tehdään prosessiolosuhteissa. Mittauksen jälkeen näyte siirtyy jatkuvasti eteenpäin virran mukana. Tämä oli alkuperäinen reaaliaikainen analyysimenetelmä.

⁽²⁾ Näyte otetaan prosessilinjasta tilastollisesti edustavalla tavalla ja viedään mittausalueelle. Mittausolosuhteet ovat samanlaiset kuin prosessilinjalla. Mittauksen jälkeen näyte voidaan tyhjentää jätteenä tai tuoda takaisin prosessilinjalle.

- I.4 Kun myyntiluvassa on hyväksytty reaaliaikainen myyntiinvapauttamistestaus, tätä lähestymistapaa on käytettävä rutiininomaisesti erien vapauttamiseen, eikä sitä saa korvata lopputuotteen testauksella (paitsi jos myyntiluvan ehtoja muutetaan). Jos reaaliaikaisen myyntiinvapauttamistestauksen tulokset epäonnistuvat tai näyttävät olevan epäonnistumassa, on tehtävä perusteellinen tutkimus. Tutkimuksen tulokset on otettava asianmukaisesti huomioon päätettäessä erän vapauttamisesta (vapauttaminen voidaan tehdä vain, jos on varmistettu, että valmiste on myyntiluvan ehtojen ja hyvän tuotantotavan mukainen). Suuntauksia on seurattava asianmukaisesti.
- I.5 Erien analyysitodistuksessa on mainittava ominaisuudet (esim. sisällön tasalaatuisuus), joita välillisesti valvotaan hyväksytyllä reaaliaikaisella myyntiinvapauttamistestauksella. Lopputuotteen testaukseen hyväksytty menetelmä on mainittava, ja tulokset on merkittävä maininnalla "Vaatimustenmukainen, jos testattu" ja alaviitteellä: "Kontrolloitu hyväksytyllä reaaliaikaisella myyntiinvapauttamistestauksella".

II PARAMETRINEN MYNTIINVAPAUTTAMINEN

- II.1 Pakattuina steriloitujen valmisteiden parametrinen myyntiinvapauttaminen tarkoittaa erän vapauttamista kriittisten prosessikontrolliparametrien tarkastelun perusteella sen sijaan, että tukeuduttaisiin lopputuotteen steriiliyden testaukseen. Liitteessä 1 vahvistettuja pakattuna sterilointia koskevia vaatimuksia sovelletaan.
- II.2 Lopputuotteen steriiliyskokeella kontaminaatio voidaan havaita vain rajallisesti, koska siinä käytetään vain pientä näytemäärää suhteessa erän kokonaiskokoan ja koska elatusaineet voivat stimuloida vain joidenkin mutta ei kaikkien mikro-organismien kasvua. Lopputuotteen steriiliyden testaamisella on näin ollen mahdollista havaita vain merkittävät steriiliyden varmistusjärjestelmän viat (eli vika, joka johtaa useiden valmisteyksikköjen kontaminoitumiseen tai tiettyjen mikro-organismien, joiden kasvua määrätty elatusaineet edistävät, aiheuttamaan kontaminoitumiseen). Sitä vastoin valmistuksen aikaisista tarkastuksista (esimerkiksi sterilointia edeltävä valmisteen alkukontaminaatio tai olosuhdeseuranta) ja asiaankuuluvien sterilointiparametrien seurannasta saatu data voi tuottaa tarkempia ja merkityksellisempiä tietoja valmisteen steriiliyden varmistamisen tueksi.
- II.3 Parametrissa myyntiinvapauttamista voidaan käyttää ainoastaan valmisteisiin, jotka on steriloitu lopullisessa pakkauksessaan joko kuumahöyryllä, kuivalämmöllä tai ionisoivalla säteilyllä (dosimetrinen myyntiinvapauttaminen) Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisesti. Lisäksi edellytetään, että valmistaja on aiemmin noudattanut hyvää tuotantotapaa ja että valmistajalla on käytössä luotettava steriiliyden varmistusohjelma johdonmukaisen prosessikontrollin ja prosessin ymmärtämisen osoittamiseksi.
- II.4 Steriiliyden varmistusohjelma on dokumentoitava, ja siihen on sisällyttävä ainakin kriittisten prosessiparametrien tunnistaminen ja seuranta, sterilaattorin syklin kehittäminen ja validointi, säilytysastian/pakkauksen eheyden validointi, alkukontaminaation valvonta, olosuhdeseurantaohjelma sekä henkilöstöä, tiloja, laitteita ja hyödykkeitä koskevat asiaankuuluvat näkökohdat.
- II.5 Riskinhallinta on parametrisen myyntiinvapauttamisen olennainen osa, ja siinä on keskityttävä lieventämään tekijöitä, jotka lisäävät riskiä siitä, että steriiliyttä ei saavuteta eikä sitä saada ylläpidettyä kunkin erän kussakin yksikössä. Jos uutta valmistetta tai prosessia harkitaan parametriseen myyntiinvapauttamiseen otettavaksi, prosessin kehittämisen aikana on tehtävä riskinarviointi, johon sisältyy tarvittaessa olemassa olevien valmisteiden tuotantotietojen arviointi. Jos harkitaan olemassa olevaa valmistetta tai prosessia, riskinarviointiin on sisällyttävä aiempien tietojen arviointi.
- II.6 Parametriseen myyntiinvapauttamisprosessiin osallistuvalla henkilöstöllä on oltava kokemusta seuraavilta aloilta: mikrobiologia, steriiliyden varmistaminen, tekniikka, tuotanto ja sterilointi. Parametriseen myyntiinvapauttamiseen osallistuvan henkilöstön pätevyys, kokemus ja koulutus on dokumentoitava.
- II.7 Asianmukaisen henkilöstön, jolla on tarvittava pätevyys ja steriiliyden varmistamiseen liittyvää kokemusta, on käsiteltävä 26 artiklan 3 kohdan mukaisesti kaikki ehdotetut muutokset, jotka saattavat vaikuttaa steriiliyden varmistamiseen.

- II.8 Parametrisen myyntiinvapauttamisen tueksi on kehitettävä valmisteiden ja primääripakkaamiseen käytettävän materiaalin sterilointia edeltävä alkukontaminaation seurantaohjelma. Seuranta on suoritettava kunkin erän osalta, ja täytettyjen yksiköiden näytteenottopaikkojen on ennen sterilointia perustuttava pahimman mahdollisen tilanteen skenaarioon, ja niiden on oltava erän kannalta edustavia. Kaikki havaitut organismit on tunnistettava sen varmistamiseksi, että ne eivät muodosta itiöitä, jotka voivat olla sterilointiprosessin kannalta resistentimpiä.
- II.9 Kriittisten prosessiparametrien asianmukainen mittaaminen steriloinnin aikana on olennainen vaatimus parametrisessa myyntiinvapauttamisohjelmassa. Prosessin mittauslaitteissa käytettävät standardit on määriteltävä, ja kalibroinnin on oltava jäljitettävissä kansallisiin tai kansainvälisiin standardeihin.
- II.10 On vahvistettava ja määriteltävä kriittiset prosessiparametrit, ja niitä on arvioitava uudelleen säännöllisesti. Toiminta-alueet on vahvistettava sterilointiprosessin, prosessin suorituskyvyn, kalibroinnin vaihteluvälien ja parametrien kriittisyyden perusteella.
- II.11 Sterilaattorin rutiiniseurannalla on osoitettava, että määritetyn prosessin toteuttamiseksi tarvittavat validoidut olosuhteet saavutetaan kussakin syklissä. Kriittisiä prosesseja on seurattava erityisesti sterilointivaiheen aikana.
- II.12 Steriloinnista on pidettävä kirjaa, joka sisältää kaikki kriittiset prosessiparametrit. Vähintään kahdella riippumattomalla järjestelmällä on tarkistettava, ovatko sterilointitiedot vaatimusten mukaiset. Nämä järjestelmät voivat koostua kahdesta henkilöstä tai validoidusta tietokonejärjestelmästä sekä yhdestä henkilöstä.
- II.13 Kun parametrinen myyntiinvapauttaminen on hyväksytty osana myyntilupaa, erän vapauttamista tai hylkäämistä koskevien päätösten on perustuttava hyväksytyihin vaatimuksiin ja kriittisten prosessikontrollitietojen tarkasteluun. Sterilaattorin rutiinitarkastukset, muutokset, poikkeamat sekä suunnitteleamattomat ja rutiiniluonteiset suunnitellut huoltotoimet on kirjattava, arvioitava ja hyväksyttävä ennen valmisteiden vapauttamista markkinoille. Steriiliyskokeella ei saa kumota sitä, että parametrisen myyntiinvapauttamiseen liittyviä vaatimuksia ei noudateta.
-