



2025/2091

2025.10.27.

A BIZOTTSÁG (EU) 2025/2091 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE

(2025. október 17.)

az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlatnak az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendelettel összhangban történő megállapításáról

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az állatgyógyászati készítményekről és a 2001/82/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2018. december 11-i (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendeletre ⁽¹⁾ és különösen annak 93. cikke (2) bekezdésére,

mivel:

- (1) Az (EU) 2019/6 rendelettel összhangban a gyártási engedéllyel rendelkező jogosultaknak (a továbbiakban: gyártók) meg kell felelniük a helyes gyártási gyakorlatnak. Az állatgyógyászati készítmények Unión belüli gyártása esetében, beleértve a kiviteltre szánt állatgyógyászati készítmények gyártását, valamint az állatgyógyászati készítmények Unióba történő behozatalát, meg kell felelni a helyes gyártási gyakorlatnak.
- (2) A Bizottságnak az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, az Unióban alkalmazandó helyes gyártási gyakorlatot kell elfogadnia. Az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó, az Unióban alkalmazandó helyes gyártási gyakorlatot továbbra is össze kell hangolni a vonatkozó nemzetközi szabványokkal.
- (3) Bizonyos típusú állatgyógyászati készítmények gyártása különös figyelmet érdemel. További követelményeket kell alkalmazni a steril állatgyógyászati készítmények gyártása és az aszeptikus gyártás tekintetében. A végtermék sterilítási vizsgálata korlátozottan képes kimutatni a szennyeződést. Ezzel szemben a gyártásközi ellenőrzésekből és a releváns sterilizálási paraméterek nyomon követéséből származó adatok pontosabb és relevánsabb információkkal szolgálhatnak a termék sterilitásának biztosításához. Ennek megfelelően a sterilitás bizonyításához nem szabad kizárólag a végtermék vizsgálatára támaszkodni.
- (4) További követelményeket kell bevezetni a biológiai és immunológiai állatgyógyászati készítmények gyártása során is, beleértve a munkavállalók és a környezet védelmét szolgáló intézkedéseket, valamint a biológiai eredetű anyagok felhasználására vonatkozó egyedi minőségi és nyomonkövethetőségi követelményeket. Azokban az esetekben, amikor a hatóanyag biológiai forrásból történő beszerzésétől vagy izolálástól a késztermék (például sejtekből, vírusalapú vakcinákból vagy fágokból álló állatgyógyászati készítmények) gyártásáig egy megszakítás nélküli folyamat valósul meg, a hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlat követelményei nem alkalmazandók, ehelyett az e rendeletben meghatározott követelményeket kell alkalmazni a teljes gyártási folyamatra. Ez a rendelet nem alkalmazandó azonban az olyan inaktivált immunológiai állatgyógyászati készítmények gyártására, amelyeket egy járványügyi egységbe tartozó egy vagy több állatból származó kórokozókból és antigénekből állítanak elő, és amelyeket ugyanazon járványügyi egységbe tartozó egy vagy több állatnak, illetve megerősített járványügyi kapcsolattal rendelkező más egységben lévő egy vagy több állatnak a kezelésére használnak.
- (5) A növényi állatgyógyászati készítmények, a gyógyszeres takarmányokban történő felhasználásra szánt állatgyógyászati készítmények, a külső felhasználásra szánt, ektoparazita-ellenes állatgyógyászati készítmények, a folyékony krémek és kenőcsök, az orvosi gázok és a belelegzésre szánt, túlnyomásos adagolószepes aeroszol állatgyógyászati készítmények gyártása külön megfontolást igényel. Ezért bizonyos kiigazításokat kell végrehajtani a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó követelmények tekintetében, vagy adott esetben további követelményeket kell meghatározni az ilyen termékekre vonatkozóan.

⁽¹⁾ HL L 4., 2019.1.7., 43. o., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Az (EU) 2019/6 rendelet 86. cikkének (1) bekezdése szerinti törzskönyvezési eljárás hatálya alá tartozó homeopátiás állatgyógyászati készítmények gyártásának meg kell felelnie a helyes gyártási gyakorlatnak. Az e rendeletben meghatározott követelményeket ahhoz a tényhez igazítva kell alkalmazni, hogy az ilyen termékek nem rendelkeznek forgalombahozatali engedéllyel. Ennek megfelelően e termékek esetében a forgalombahozatali engedély feltételeire való hivatkozást a törzskönyvezés feltételeire való hivatkozásként kell értelmezni.
- (7) Az (EU) 2019/6 rendelettel összhangban a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó tanúsítványokat akkor kell kiállítani, ha bizonyítást nyer az e rendeletben meghatározott követelményeknek való megfelelés. Annak érdekében, hogy az új koncepciók vagy technológiák fejlesztése ne ütközzön akadályba, a gyártók az e rendeletben meghatározottaktól eltérő alternatív megközelítéseket alkalmazhatnak, amennyiben bizonyítani tudják, hogy az alternatív megközelítés képes ugyanazon célkitűzések elérésére, és biztosított az állatgyógyászati készítmény minősége, biztonságossága és hatásossága, valamint a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelése.
- (8) A helyes gyártási gyakorlatot az állatgyógyászati készítmény teljes életciklusa során alkalmazni kell, beleértve a technológiatranszfert, egészen a gyártás megszüntetéséig.
- (9) Ahhoz, hogy a gyártó meg tudjon felelni a helyes gyártási gyakorlatnak, együttműködésre van szükség a gyártó és a forgalombahozatali engedély jogosultja között. Amennyiben a gyártó és a forgalombahozatali engedély jogosultja különböző jogi személy, a gyártónak és a forgalombahozatali engedély jogosultjának az egymással szembeni kötelezettségeit a közöttük létrejött műszaki megállapodásban kell meghatározni.
- (10) A gyártóknak biztosítaniuk kell, hogy a termékek alkalmasak legyenek a rendeltetésszerű felhasználásra, megfeleljenek a forgalombahozatali engedély követelményeinek, és ne jelentsenek kockázatot a kezelt állatokra vagy a felhasználókra a nem megfelelő minőség miatt. E célkitűzés elérése érdekében a gyártóknak átfogó gyógyszerminőségügyi rendszert kell bevezetniük.
- (11) A termékminőségi felülvizsgálatok révén a gyártóknak ellenőrizniük kell a meglévő folyamatok következetességét és a jelenlegi specifikációk megfelelőségét, továbbá azonosítaniuk kell a trendeket, valamint a termék- és folyamatfejlesztési lehetőségeket. Adott esetben az ilyen felülvizsgálatok eredménye alapján korrekciós vagy megelőző intézkedéseket kell végrehajtani. Emellett rendszeres önellenőrzéseket kell végezni a gyógyszerminőségügyi rendszer hatékonyságának ellenőrzésére.
- (12) Az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosítása érdekében a gyártóknak megfelelő létszámú, hozzáértő és egyértelmű felelősségi körrel rendelkező személyzettel kell rendelkezniük. A személyzet számára alapképzést és folyamatos képzést kell biztosítani a kijelölt feladatokkal kapcsolatban.
- (13) Az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosítása érdekében a gyártóknak rendelkezniük kell az állatgyógyászati készítmények gyártására és ellenőrzésére alkalmas helyiségekkel és berendezésekkel, valamint az anyagok és termékek tárolására alkalmas helyiségekkel. Az ilyen helyiségeket és berendezéseket megfelelően karban kell tartani. A helyes gyártási gyakorlat alapvető követelményeként elő kell írni a helyiségek és berendezések minősítését és validálását, beleértve az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt kiszolgáló és egyéb rendszereket.
- (14) Az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosítása érdekében a gyártóknak a gyártási folyamat során folyamatosan biztosítaniuk kell a megfelelő higiéniai előírások betartását.
- (15) A gyógyszerminőségügyi rendszer kulcsfontosságú elemeként elő kell írni az átfogó dokumentációs rendszer alkalmazását. A dokumentációs rendszernek biztosítania kell a megfelelő utasítások és specifikációk meghatározását, beleértve a vonatkozó ellenőrzési és nyomonkövetési eljárásokat, az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosítása és a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelés biztosítása érdekében. A dokumentációs rendszernek emellett biztosítania kell, hogy minden olyan tevékenységet, amely közvetve vagy közvetlenül befolyásolhatja az állatgyógyászati készítmények minőségét, megfelelően dokumentáljanak, és hogy az adatok sértetlenek maradjanak az adattárolás teljes időtartama alatt.
- (16) A folyamat validálásával a gyártóknak biztosítaniuk kell a gyártási folyamat kritikus szempontjainak megfelelő ellenőrzését, valamint a forgalombahozatali engedélyben meghatározott minőségi követelményeknek megfelelő következetes gyártást.

- (17) Meg kell határozni az anyagok és termékek kezelésére, a beszállítók minősítésére, a keresztszennyeződés megelőzésére és a csomagolási műveletekre vonatkozó követelményeket.
- (18) minőség-ellenőrzési eljárásokat kell alkalmazni annak biztosítására, hogy mindaddig ne engedélyezzék az anyagokat felhasználását, illetve a termékek mindaddig ne kerüljenek forgalomba, amíg nem ellenőrizték a minőségüket. A minőség-ellenőrzésnek magában kell foglalnia a mintavételt, a specifikációkat, a vizsgálatokat, a szervezeti intézkedéseket, a dokumentációt és a forgalombahozatali eljárásokat.
- (19) A helyes mintavétel elengedhetetlen az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosításához. A referencia-mintákat és az ellenmintákat meg kell őrizni a késztermék tételeinek, illetve az állatgyógyászati készítmény gyártása során felhasznált anyagok tételeinek dokumentálására, minőségvizsgálat esetén pedig értékelés céljából.
- (20) Az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosítása és a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelés biztosítása érdekében a gyártóknak tételfelszabadítási vizsgálatokat és gyártásközi ellenőrzéseket kell végezniük. Emellett termékkövető stabilitási programot kell végrehajtani.
- (21) A valós idejű vizsgálatnak és a parametrikus felszabadítási vizsgálatnak bizonyos feltételek mellett elfogadhatónak kell lennie.
- (22) Meg kell határozni a meghatalmazott személy által végzett tanúsításra és a gyártási tételek felszabadítására vonatkozó részleteket. Az Unión kívül gyártott állatgyógyászati készítmények esetében a tanúsítási eljárást a gyártási folyamat utolsó, a tényleges forgalomba hozatal megelőző lépésének kell tekinteni.
- (23) Annak biztosítása érdekében, hogy a számítógépes rendszerek használata ne növelje az állatgyógyászati készítmények minőségét érintő kockázatokat, meg kell állapítani az ilyen rendszerek használatára vonatkozó bizonyos követelményeket.
- (24) Annak biztosítása érdekében, hogy az állatgyógyászati készítmények gyártásával és ellenőrzésével kapcsolatos tevékenységek kiszervezése ne növelje a termék minőségét érintő kockázatokat, meg kell állapítani bizonyos követelményeket. A kiszervezést mindenekelőtt írásban kell elvégezni, és egyértelműen el kell határozni az egyes felek felelősségi körét.
- (25) A minőségi problémák gyors észlelése és kezelése érdekében a gyártóknak létre kell hozniuk a feltételezett minőségi hibák és a minőséggel kapcsolatos panaszok nyilvántartására és kivizsgálására szolgáló rendszert. Emellett ki kell dolgozni a visszahívások kezelésére szolgáló eljárásokat.
- (26) Meg kell határozni az ionizáló sugárzásnak az állatgyógyászati készítmények gyártása során történő használatára vonatkozó egyedi követelményeket.
- (27) Bár a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozóan ebben a rendeletben meghatározott követelmények továbbra is összhangban vannak a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv^(*) alkalmazandó követelményeivel, időt kell biztosítani az illetékes hatóságoknak és az érintett érdekelt feleknek arra, hogy megismerjék e rendelet rendelkezéseit. Ennek megfelelően a rendelet alkalmazását el kell halasztani.
- (28) Az ebben a rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak az állatgyógyászati készítmények állandó bizottságának véleményével,

(*) Az Európai Parlament és a Tanács irányelve (2001. november 6.) az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 1. o., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

I. FEJEZET

ÁLTALÁNOS RENDELKEZÉSEK

1. cikk

Tárgy és hatály

- (1) Ez a rendelet megállapítja az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatára vonatkozó követelményeket.
- (2) A steril állatgyógyászati készítmények gyártásának és az aseptikus gyártásnak meg kell felelnie az I. mellékletben meghatározott további követelményeknek.
- (3) A biológiai és immunológiai állatgyógyászati készítmények gyártásának meg kell felelnie a II. mellékletben meghatározott további követelményeknek. Ez a rendelet nem alkalmazandó azonban az olyan inaktivált immunológiai állatgyógyászati készítményekre, amelyeket egy járványügyi egységbe tartozó egy vagy több állatból származó kórokozókból és antigénekből állítanak elő, és amelyeket ugyanazon járványügyi egységbe tartozó egy vagy több állatnak, illetve megerősített járványügyi kapcsolattal rendelkező más egységben lévő egy vagy több állatnak a kezelésére használnak.
- (4) A III. melléklet meghatározza a további követelményeket és az e rendeletben megállapított követelmények egyedi kiigazításait a következő állatgyógyászati készítmények vonatkozásában:
 - a) növényi állatgyógyászati készítmények;
 - b) gyógyszeres takarmányokban történő felhasználásra szánt állatgyógyászati készítmények;
 - c) külső alkalmazásra szánt, ektoparazita-ellenes állatgyógyászati készítmények;
 - d) folyékony krémek és kenőcsök;
 - e) orvosi gázok;
 - f) túlnyomásos adagolószelepes aeroszoltermékek belélegzésre.
- (5) Az e rendeletben meghatározott követelmények teljesítése igazolja az állatgyógyászati készítmények helyes gyártási gyakorlatának való megfelelést, ugyanakkor az e rendeletben meghatározott követelményektől eltérő alternatív megközelítések alkalmazhatók, amennyiben megfelelően indokolni tudják, hogy az alternatív megközelítés képes ugyanazon célkitűzések elérésére, és biztosított az állatgyógyászati készítmény minősége, biztonságossága és hatásossága, valamint a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelése.

2. cikk

Fogalommeghatározások

E rendelet alkalmazásában:

1. „gyógyszerminőségügyi rendszer”: olyan, a gyártási folyamat részeként végrehajtott intézkedések összessége, amelyek biztosítják, hogy a gyógyszerek a rendeltetésszerű felhasználásuk tekintetében megkövetelt minőségűek legyenek;
2. „minőségügyi kockázatkezelés”: proaktívan és visszamenőlegesen egyaránt alkalmazott szisztematikus folyamat az állatgyógyászati készítmény minőségét érintő kockázatok értékelésére, ellenőrzésére, közlésére és felülvizsgálatára, a készítmény teljes életciklusa során;
3. „gyártóhely”: olyan hely, amely az (EU) 2019/6 rendelet 88. cikkének (1) bekezdésével összhangban bármely, gyártási engedélyhez kötött tevékenységet folytat;

4. „tétel”: olyan anyagok vagy termékek meghatározott mennyisége, amelyek ugyanazon folyamat(ok)on mennek keresztül, hogy várhatóan homogének legyenek. A késztermék ellenőrzése szempontjából az állatgyógyászati készítmények egy tételének tekintendő a gyógyszerforma minden olyan egysége, amely ugyanazon kiindulási anyagmennyiségből származik és egyetlen gyártási műveletsorozaton és/vagy egyetlen sterilizálási műveleten ment keresztül, vagy – folyamatos gyártás esetén – minden, egy adott időtartam alatt gyártott egység. Folyamatos gyártás esetén a tétel a termelés meghatározott hányadának felel meg, amelyet szándékolt homogenitása jellemez;
5. „ömlesztett termék”: minden olyan termék, amely a végső csomagolásig – de a végső csomagolás kivételével – valamennyi gyártási szakaszon átesett;
6. „intermedier termék”: részben feldolgozott anyag, amelynek további gyártási lépéseken kell átesnie, mielőtt ömlesztett terméké válik;
7. „késztermék”: olyan állatgyógyászati készítmény, amely a gyártás valamennyi szakaszán átesett, beleértve a végleges tárolótartályba történő csomagolást;
8. „csomagolás”: minden olyan művelet, beleértve a töltést (a steril töltés kivételével) és a címkézést, amelyet el kell végezni ahhoz, hogy az ömlesztett termék késztermékké váljon;
9. „csomagolóanyag”: az állatgyógyászati készítmények csomagolása során használt bármely anyag, kivéve a szállításhoz használt külső csomagolást. A csomagolóanyag lehet közvetlen csomagoláshoz vagy külső csomagoláshoz használt anyag;
10. „gyártásközi ellenőrzés”: a gyártás során végzett ellenőrzés, amelynek célja a folyamat nyomon követése és szükség esetén kiigazítása annak biztosítása érdekében, hogy a termék megfeleljen az előírásoknak. A környezeti nyomon követés és a berendezések ellenőrzése a gyártásközi ellenőrzések részét képezi;
11. „minősítés (qualification)”: annak bizonyítására szolgáló eljárás, hogy az egységek, helyiségek, berendezések, kiszolgáló rendszerek, egyéb rendszerek vagy anyagok alkalmasak a tervezett feladat elvégzésére, és képesek a várt eredmények elérésére;
12. „validálás”: annak bizonyítására szolgáló eljárás, hogy egy módszer vagy folyamat megfelelő a tervezett alkalmazásának céljára;
13. „referenciaminta”: az állatgyógyászati készítmények vagy késztermékek gyártása során használt anyagok egy tételéből származó minta, amelyet arra az esetre tárolnak, ha az érintett tétel eltarthatósági ideje alatt elemzésre van szükség;
14. „ellenminta”: a késztermék egy tételéből származó, teljesen csomagolt egységből vett minta, amelyet azonosítási célból tárolnak;
15. „újrafeldolgozás”: egy elfogadhatatlan minőségű terméktétel egészének vagy egy részének kezelése a gyártás meghatározott szakaszától kezdve annak érdekében, hogy a termék minősége egy vagy több további művelet révén elfogadhatóvá váljon;
16. „terület”: tér. Az egy épületen belüli, egy vagy több termék gyártásához kapcsolódó, közös légkezelő egységgel rendelkező helyiségek egyetlen területnek tekintendők;
17. „tisztatér”: a részecskeszennyeződés és a mikrobiológiai szennyeződés megelőzésére kialakított, karbantartott és ellenőrzött terület;
18. „elzárt terület”: olyan terület, amelyet úgy terveztek (beleértve a levegő kezelését és szűrését), illetve úgy tartanak karban és ellenőriznek, hogy megelőzzék a külső környezet biológiai vagy egyéb ágensekkel való szennyeződését;
19. „elkülönített terület”: olyan terület a gyártóhelyen belül, amely külön tárolóval, külön HVAC-rendszerrel (fűtéssel, szellőztetéssel és légkondicionálással) ellátott külön gyártási blokkal, valamint kizárólag egy, adott kockázati profillal rendelkező terméktípus gyártására fenntartott berendezéssel rendelkezik, és amely tekintetében korlátozások vonatkoznak a személyzet mozgására és a berendezések mozgatására;

20. „légszilip”: a szomszédos (általában eltérő légtisztasági előírások hatálya alá tartozó) helyiségek közötti légnyomás-szabályozás céljára kialakított, egyidejűleg nem nyitható ajtókkal rendelkező zárt tér. A légszilip célja, hogy megakadályozza a kevésbé ellenőrzött területekről származó részecske- és mikroorganizmus-szennyeződés bejutását. Az átadónyílás ugyanolyan jelentéssel bír, mint a légszilip, de általában kisebb méretű;
21. „zárt rendszer”: olyan rendszer, amelyet úgy terveztek és működtetnek, hogy a termék vagy anyag ne kerüljön kapcsolatba a helyiség környezetével. A zárt rendszerekbe az anyagokat úgy lehet bejuttatni, hogy azok ne kerüljenek kapcsolatba a helyiség környezetével (például steril csatlakozók vagy fúziós rendszerek segítségével). Abban az esetben amikor egy zárt rendszert ki kell nyitni (például egy szűrő beszereléséhez vagy egy csatlakozáshoz), mielőtt visszaállításra kerülne a rendszer, megelőző szanitálást és sterilizálást kell végezni;
22. „keresztsszennyeződés”: egy anyag vagy termék más anyaggal vagy termékkel való szennyeződése;
23. „izolátor”: olyan körülhatárolt berendezés, amely reprodukálható belső biológiai dekontaminációnak vethető alá, és amelynek belső munkaterülete megfelel az „A” tisztasági fokozatra vonatkozó feltételeknek, és a belseje zavarmentesen és folyamatosan izolálva van a külső környezettől (például a körülötte lévő tisztahelyiség levegőjétől és a személyzettől). Az izolátoroknak két fő típusuk van:
- a) zárt izolátorrendszerek, amelyek megakadályozzák az izolátor belsejének kívülről történő szennyeződését azáltal, hogy az anyag mozgatására a segédberendezésekhez való aszeptikus csatlakozás, nem pedig a környezetbe vezető nyílások révén kerül sor. A zárt rendszerek a műveletek során mindvégig lezártak maradnak;
 - b) nyitott izolátorrendszerek, amelyeket úgy terveztek, hogy egy vagy több nyíláson keresztül lehetővé tegyék az anyagok folyamatos vagy részben folyamatos be- vagy kijutását a műveletek során. A nyílásokat úgy szabályozzák (például folyamatos túlnyomás alkalmazásával), hogy külső szennyező anyagok ne juthassanak be az izolátorba;
24. „kampányszerű gyártás”: ugyanazon termék több tételének egy adott időszakon belüli, sorozatban történő gyártása, amely után előre meghatározott ellenőrző intézkedések szigorú alkalmazásával lehet áttérni másik termékre. A kampányszerű gyártás során ugyanaz a berendezés más termékek esetében is használható, feltéve, hogy megfelelő ellenőrző intézkedéseket alkalmaznak;
25. „aszeptikus feldolgozás/gyártás”: a szennyeződést megakadályozó körülmények között végzett feldolgozási vagy gyártási tevékenységek;
26. „karanténba helyezés”: az anyagok, intermediér termékek, ömlesztett termékek vagy késztermékek – fizikailag vagy más hatásos módon történő – izolálása a felszabadításukra vagy elutasításukra vonatkozó határozat meghozataláig;
27. „egyeztetés”: az elméletileg és a ténylegesen előállított vagy felhasznált termék vagy anyagok mennyiségének összehasonlítása, kellően figyelembe véve a szokásos eltéréseket;
28. „szélsőérték-alapú megközelítés (bracketing)”: olyan megközelítés, amely csak bizonyos előre meghatározott tényezők szélsőértékeit vizsgálja vagy validálja. A tervezés feltételezi, hogy a szélsőértékek vizsgálata vagy validálása bármely közbenső szint validálását lefedi;
29. „mátrixalapú megközelítés (matrixing)”: olyan megközelítés, amelynek során a lehetséges összes minta részhalmazát vizsgálják meg egy adott időpontban valamennyi tényezőkombináció tekintetében, majd egy későbbi időpontban a minták egy másik részhalmazát vizsgálják, valamennyi tényezőkombináció tekintetében. A minták minden egyes részhalmazának eredményei egy adott időpontban az összes minta vonatkozásában reprezentatívnak tekintendők;
30. „aláírással ellátott”: arra vonatkozó bejegyzés, hogy ki hajtotta végre az adott intézkedést vagy felülvizsgálatot. Ez az aláírás állhat kezdbetűkből, lehet teljes, kézzel írt aláírás, magánpecsét vagy fokozott biztonságú elektronikus aláírás a 910/2014/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet ⁽³⁾ 3. cikkének (11) bekezdésében meghatározottak szerint.

⁽³⁾ Az Európai Parlament és a Tanács 910/2014/EU rendelete (2014. július 23.) a belső piacon történő elektronikus tranzakciókhoz kapcsolódó elektronikus azonosításról és bizalmi szolgáltatásokról, valamint az 1999/93/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 257., 2014.8.28., 73. o., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

3. cikk

A forgalombahozatali engedély jogosultjának szerepe a helyes gyártási gyakorlat tekintetében

- (1) A forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy a gyártónak benyújtott specifikációk és utasítások összhangban legyenek a forgalombahozatali engedély feltételeivel. A forgalombahozatali engedélyben foglalt módosított feltételeknek való megfeleléshez szükséges specifikációk vagy utasítások változásairól haladéktalanul értesíteni kell a gyártót.
- (2) A forgalombahozatali engedély jogosultja haladéktalanul közli a gyártóval a gyártási folyamat szempontjából lényeges információkat, valamint minden olyan releváns információt, amely hatással lehet az állatgyógyászati készítmény minőségére, biztonságosságára és hatásosságára. A gyártó tájékoztatja a forgalombahozatali engedély jogosultját a gyártási tevékenységekkel összefüggésben összegyűjtött minden olyan információról, amely releváns az állatgyógyászati készítmény minősége, biztonságossága vagy hatásossága szempontjából.
- (3) Amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultja a gyártótól eltérő szervezet, értékeli a 6. cikkben említett termékminőségi felülvizsgálat eredményeit, és értékeli, hogy szükség van-e bármely megfelelő intézkedés végrehajtására.
- (4) A forgalombahozatali engedély jogosultjának és a gyártónak a kötelezettségeit, valamint az egymással szemben fennálló kötelezettségeiket írásban kell meghatározni.

II. FEJEZET

GYÓGYSZERMINŐSÉGÜGYI RENDSZER

4. cikk

A gyógyszerminőségügyi rendszer alkalmazása

- (1) A gyártóknak átfogó gyógyszerminőségügyi rendszerrel kell rendelkezniük, amelynek célja az állatgyógyászati készítmények minőségének biztosítása.
- (2) A helyes gyártási gyakorlat és a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelés a gyógyszerminőségügyi rendszer alapvető részét kell, hogy képezze.

5. cikk

A gyógyszerminőségügyi rendszerre vonatkozó követelmények

- (1) A gyógyszerminőségügyi rendszer kialakításának a következő kockázatkezelési elveken kell alapulnia:
- a) a minőségi kockázatok értékelése tudományos ismereteken, a folyamattal kapcsolatos tapasztalatokon és végső soron a felhasználó védelméhez és a kezelt állatok biztonságához kapcsolódó szempontokon alapul;
 - b) a minőségügyi kockázat kezelése során az erőfeszítések mértéke, illetve a folyamat formalitása és dokumentálása arányban áll a kockázat szintjével.
- (2) Bár egyes szempontok az egész vállalatra vonatkozhatnak, a gyógyszerminőségügyi rendszert telephelyi szinten kell kidolgozni és végrehajtani.
- (3) A gyógyszerminőségügyi rendszer kidolgozása vagy a meglévő rendszer módosítása során figyelembe kell venni a vállalat méretét és a vonatkozó tevékenységek összetettségét. A felső vezetés viseli a végső felelősséget a gyógyszerminőségügyi rendszer hatékonyságának biztosításáért, és e célból gondoskodik a megfelelő források kiosztásáról.
- (4) A gyógyszerminőségügyi rendszert megfelelően dokumentálni kell, és nyomon kell követni a hatékonyságát.

- (5) A gyógyszerminőségügyi rendszer biztosítja, hogy
- a) megfelelő létszámú, a szükséges képzéssel és megfelelő képzettséggel rendelkező személyzet álljon rendelkezésre, és egyértelműen meg legyenek határozva a felelősségi körök, beleértve a vezetői felelősségi köröket;
 - b) a helyiségek és berendezések alkalmasak legyenek a rendeltetésszerű használatra, és megfelelően karbantartsák őket;
 - c) megfelelő dokumentációs rendszer álljon rendelkezésre, amely biztosítja, hogy megfelelő specifikációkat állapítsanak meg az állatgyógyászati készítmények, az intermedierek, az ömlesztett termékek és a késztermékek gyártása során felhasznált anyagokra vonatkozóan, egyértelműen meghatározzák a gyártási és minőség-ellenőrzési eljárásokat, és megfelelő nyilvántartást vezessenek;
 - d) intézkedéseket hozzanak a beszállítók kiválasztására és nyomon követésére;
 - e) a gyártási folyamatot szisztematikusan felülvizsgálják annak biztosítása érdekében, hogy képes legyen az előírt minőségű terméket következetesen, a vonatkozó specifikációknak és a forgalombahozatali engedély feltételeinek megfelelően előállítani;
 - f) megfelelő ellenőrzéseket végezzenek az intermedierek termékek vonatkozásában, valamint egyéb, gyártásközi ellenőrzéseket és validálásokat végezzenek;
 - g) az állatgyógyászati készítményeket ne értékesítsék vagy szállítsák azt megelőzően, hogy a meghatalmazott személy tanúsította, hogy minden egyes gyártási tételt a forgalombahozatali engedély követelményeinek és a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően gyártottak és ellenőriztek;
 - h) a termék és a folyamat nyomon követésének eredményeit figyelembe vegyék a gyártási tételek felszabadítása és az eltérések kivizsgálása során;
 - i) az állatgyógyászati készítmények minőségét esetlegesen befolyásoló minőségi hibákat, eltéréseket és egyéb problémákat vagy rendkívüli eseményeket a lehető leghamarabb azonosítsák, az okokat kivizsgálják, valamint megfelelő korrekciós és/vagy megelőző intézkedéseket hozzanak. Az ilyen intézkedések hatékonyságát nyomon kell követni és értékelni kell;
 - j) az alkalmazandó szabályozási követelmények figyelembevételével intézkedéseket hozzanak a tervezett változások előzetes értékelésére és a végrehajtásukat megelőző jóváhagyásra, valamint a végrehajtott változtatások értékelésére (változáskövetés);
 - k) eljárásokat vezessenek be a kiszervezett tevékenységek megfelelő irányításának biztosítása érdekében;
 - l) a termékkel és annak gyártásával kapcsolatos ismereteket az állatgyógyászati készítmény teljes életciklusa során megfelelően kezeljék, különösen a tevékenységek átadásával, valamint a gyártási folyamatot vagy az ellenőrzési eljárásokat érintő változtatások végrehajtásával összefüggésben;
 - m) legyen olyan önellenőrzési folyamat és/vagy minőségügyi audit, amely rendszeresen értékeli a gyógyszerminőségügyi rendszer hatékonyságát.

6. cikk

Termékminőségi felülvizsgálatok

- (1) A termékminőségi felülvizsgálatokat – korábbi felülvizsgálatok figyelembevételével – minden egyes állatgyógyászati készítmény vonatkozásában évente el kell végezni és dokumentálni kell, és azoknak legalább a következő elemek felülvizsgálatára kell kiterjedniük:
- a) a gyártási folyamat során használt, különösen az új forrásokból származó anyagok;
 - b) a hatóanyagok ellátási láncának nyomonkövethetősége;
 - c) a gyártásközi ellenőrzések és késztermékekre vonatkozó ellenőrzések kritikus eredményei;
 - d) minden olyan tétel, amely nem felelt meg egy vagy több specifikációnak, és az ilyen esetek kivizsgálása;
 - e) jelentős eltérések vagy meg nem felelések, ezek kivizsgálása, valamint az ezek következtében meghozott korrekciós és megelőző intézkedések hatékonysága;
 - f) a gyártási folyamatban vagy az analitikai módszerekben végrehajtott változások;
 - g) a forgalombahozatali engedély feltételeinek benyújtott, jóváhagyott vagy elutasított, a minőséget befolyásoló módosításai, valamint a forgalomba hozatal utáni, a minőséget befolyásoló kötelezettségek felülvizsgálata, beleértve a kizárólag kivitelre szánt állatgyógyászati készítményekre vonatkozó kötelezettségeket is;

- h) a stabilitás-ellenőrzési program eredményei és a kedvezőtlen trendek;
- i) minőséggel kapcsolatos visszaküldések, panaszok és visszahívások, valamint ezek egyidejű kivizsgálása;
- j) bármely más korábbi termékre, folyamatra vagy berendezésre vonatkozó korrekciós intézkedések megfelelősége;
- k) az érintett berendezések és kiszolgáló rendszerek, például a fűtő, szellőztető és légkondicionáló berendezések, a víz vagy a sűrített gázok minősítési státusza;
- l) a kiszervezett tevékenységekre vonatkozó szerződéses megállapodások annak biztosítása érdekében, hogy azok naprakészek legyenek.

(2) Eljárásokat kell meghatározni a termékminőségi felülvizsgálatok elvégzésére és értékelésére, és ellenőrizni kell a hatékonyságukat a 7. cikkben említett önellenőrzések során. A termékminőségi felülvizsgálatok terméktípusonként (például szilárd gyógyszerformák, folyékony gyógyszerformák, steril termékek) csoportosíthatók, amennyiben ez tudományosan megalapozott.

(3) A termékminőségi felülvizsgálat eredményeit értékelni kell, és fel kell mérni, hogy szükség van-e korrekciós és/vagy megelőző intézkedésekre vagy újravalidálásra. Adott esetben mérlegelni kell a minőség javításának lehetőségeit.

7. cikk

Önellenőrzés

(1) Önellenőrzést kell végezni a személyzetre, helyiségekre, berendezésekre, dokumentációra, gyártásra, minőség-ellenőrzésre, a gyártási tételek felszabadítására, valamint a minőséggel kapcsolatos panaszok és visszahívások kezelésére vonatkozó intézkedések végrehajtásának nyomon követésére annak ellenőrzése céljából, hogy azok alkalmasak-e annak biztosítására, hogy az állatgyógyászati készítmények megfeleljenek a minőségi standardoknak, valamint a forgalomba-hozatali engedély feltételeinek és a helyes gyártási gyakorlatnak.

(2) Az önellenőrzést olyan személyek végzik előre meghatározott időközönként, akik nem vesznek részt az ellenőrzött tevékenységekben.

(3) Az önellenőrzésről nyilvántartást kell vezetni. A jelentések tartalmazzák az észrevételeket és adott esetben a korrekciós intézkedésekre vonatkozó javaslatokat. A későbbi intézkedéseket is dokumentálni kell.

8. cikk

Vezetői felülvizsgálat

A felső vezetés bevonásával rendszeres időközönként felül kell vizsgálni a gyógyszerminőségügyi rendszer működését, hogy azonosítsák az állatgyógyászati készítmények, a gyártási folyamat és maga a rendszer javításának lehetőségeit.

III. FEJEZET

SZEMÉLYZET

9. cikk

A személyzetre vonatkozó általános követelmények

(1) Minden gyártóhelyen elegendő létszámú, a tervezett műveletekhez szükséges képesítéssel és gyakorlati tapasztalattal rendelkező személyzetnek kell rendelkezésre állnia. A személyzet egyéni felelősségi körét egyértelműen meg kell határozni.

(2) A kulcsfontosságú személyzetet, beleértve az (EU) 2019/6 rendelet 97. cikkében említett meghatalmazott személyeket, a gyártásvezetőt, a minőség-ellenőrzési vezetőt és adott esetben a minőségbiztosítási vezetőt vagy a minőségügyi osztály vezetőjét a felső vezetés nevezi ki. Feladataik ellátásához megfelelő erőforrást kell biztosítani számukra.

(3) A kulcsfontosságú személyzet feladatait egyértelműen meg kell határozni a munkaköri leírásokban. Az alólérendeltségi viszonyokat szervezeti diagramban kell meghatározni. Nem lehetnek hiányosságok vagy megmagyarázatlan átfedések. A gyártásvezető felelősséget vállal a VI. fejezetben meghatározott tevékenységekért, a személyzet képzéséért, valamint a gyártáshoz használt berendezések és helyiségek minősítéséért és karbantartásáért. A minőség-ellenőrzési vezető felel a VII. fejezetben meghatározott minőség-ellenőrzési műveletekért és a személyzet képzéséért.

(4) A gyártásvezetőnek és a minőség-ellenőrzési vezetőnek egymástól függetlennek kell lennie. Nagyobb szervezeteknél előfordulhat, hogy a feladataik egy részét át kell ruházni. A feladatok ilyen átruházása azonban nem vonhatja maga után a felelősség átruházását. Ezenkívül a vállalat méretétől és szervezeti felépítésétől függően külön minőségbiztosítási vezető, vagy külön minőségügyosztály-vezető nevezhető ki. Ebben az esetben a gyártásvezető és a minőség-ellenőrzési vezető felelőssége megosztható a minőségbiztosítási vezetővel vagy a minőségügyi osztály vezetőjével.

(5) A tanácsadóknak megfelelő végzettséggel, tapasztalattal és képzettséggel kell rendelkezniük ahhoz, hogy tanácsot adjanak abban a témában, amelyben felkéri őket. Nyilvántartást kell vezetni a tanácsadók képzéséről és az általuk nyújtott szolgáltatások típusáról.

10. cikk

Képzés

(1) A személyzet minden tagját a rábízott feladatokhoz kapcsolódó alap- és továbbképzésben kell részesíteni. A gyógyszerminőségügyi rendszerrel és a helyes gyártási gyakorlattal kapcsolatos képzést kell biztosítani a személyzet olyan tagjai számára, akik a feladataik ellátása során a gyártási és tárolóterületeken vagy az ellenőrző laboratóriumokban tartózkodnak, valamint a személyzet olyan tagjai számára, akiknek tevékenysége hatással lehet a termék minőségére. Speciális képzésben kell részesíteni az olyan területeken – például tisztaterekben vagy nagy aktivitású, mérgező, fertőző vagy szennyező anyagok kezelésére szolgáló területeken – dolgozó személyzetet, ahol a szennyeződés veszélyt jelent. A képzés tartalmazza a 11. cikkben említett higiéniai programokat is.

(2) A képzés gyakorlati hatékonyságát rendszeres időközönként értékelni kell. A képzésekről nyilvántartást kell vezetni.

11. cikk

Higiénia

(1) Részletes, a gyártóhelyen belüli különböző igényekhez igazított higiéniai programokat kell kidolgozni. Az ilyen programok eljárásokat tartalmaznak a személyzet egészségére, higiéniai gyakorlatára és ruházatára vonatkozóan. Különös figyelmet kell fordítani a steril és biológiai készítmények gyártásához szükséges higiéniai intézkedésekre. A gyártási és ellenőrzési területekre belépő minden személynek szigorúan be kell tartania a higiéniai eljárásokat.

(2) A személyzet számára orvosi vizsgálatot kell biztosítani a felvételkor, majd biztosítani kell az egészségügyi állapotuknak az előállított termék sajátos jellemzőiből és a személyzet feladataiból eredő kockázatokkal arányos nyomon követését. A személyzetet ösztönözni kell arra, hogy a gyártó számára jelentse azokat az egészségügyi körülményeket, amelyek relevánsak lehetnek a termékek minősége szempontjából.

(3) Az állatgyógyászati készítmények gyártásában lehetőség szerint egyetlen olyan személy sem vehet részt, aki fertőző betegségben szenved, vagy akinek a szabadon lévő testfelületén nyílt sérülés van.

(4) A gyártási területre belépő minden személy az elvégzendő műveleteknek megfelelő védőruházatot visel, amelyet adott esetben le kell cserélni. A ruházatnak és annak minőségének igazodnia kell a folyamathoz és a munkaterület fokozatához. A ruházatot oly módon kell viselni, hogy megvédje a kezelőszemélyzetet és a terméket a szennyeződés kockázatától.

(5) Kerülni kell a kezelők keze és az adott termék, valamint a berendezésnek a termékkel érintkezésbe kerülő bármely része közötti közvetlen érintkezést.

(6) Tilos az étkezés, ivás, rágógumizás vagy dohányzás, valamint az élelmiszerek, italok, dohány és személyes gyógyszerek tárolása a gyártási és tárolóterületeken. A gyártási területen belül vagy bármely más olyan területen, ahol káros hatások érhetik a terméket, szintén tilos minden nem higiénikus gyakorlat.

(7) Látogatók vagy a személyzet képzetlen tagjai általában nem léphetnek be a gyártási vagy minőség-ellenőrzési területekre. Amennyiben elkerülhetetlen, a látogatókat vagy a képzetlen személyzetet előzetesen tájékoztatni kell, különösen a személyi higiéniáról és az előírt védőruházatról, és gondosan felügyelni kell őket.

IV. FEJEZET

HELYISÉGEK ÉS BERENDEZÉSEK

12. cikk

A helyiségekre vonatkozó általános követelmények

(1) Az állatgyógyászati készítmények gyártására vagy behozatalára használt helyiségeknek alkalmasak kell lenniük a tervezett műveletek elvégzésére. A helyiségeket mindenekelőtt úgy kell kialakítani vagy átalakítani, felszerelni, üzemeltetni, tisztítani és karbantartani, hogy a lehető legkisebb legyen az idegen szennyeződés, a keresztszennyeződés, a hibakockázat és a termékek minőségére gyakorolt kedvezőtlen hatás lehetősége.

(2) A helyiségeket úgy kell kialakítani és felszerelni, hogy maximális védelmet nyújthassanak a rovarok vagy más állatok bejutása ellen. Intézkedéseket kell hozni az illetéktelen személyek belépésének megakadályozására.

(3) A gyártásra, tárolásra és minőség-ellenőrzésre szolgáló területeket a nem ezeken a területeken dolgozó személyzet nem használhatja átjáróként.

13. cikk

Gyártási területek

(1) A helyiségek megfelelő kialakításával és használatával meg kell előzni a keresztszennyeződést. A keresztszennyeződés megelőzésére irányuló intézkedések arányosak a kockázatokkal. A kockázatok értékelésére és ellenőrzésére minőségügyi kockázatkezelési elveket kell alkalmazni.

(2) A kockázat szintjétől függően és a minőségügyi kockázatkezelési értékelés eredménye alapján szükség lehet arra, hogy a gyártási vagy csomagolási műveletekhez használt helyiségeket és berendezéseket egy adott termékhez vagy termékcsoporthoz rendeljék. Külön helyiségekre van szükség, ha a kockázatot operatív vagy technikai intézkedésekkel nem lehet megfelelően kezelni.

(3) A helyiségek elrendezésének lehetővé kell tennie, hogy a gyártásra a műveletek sorrendjének és az előírt tisztasági szintnek megfelelően logikai sorrendben egymáshoz kapcsolódó területeken kerüljön sor.

(4) A munkaterület és a gyártás közbeni tárolóterület kialakításának alkalmasnak kell lennie arra, hogy a lehető legkisebbre csökkentsék a különböző termékek vagy összetevők összetévesztésének kockázatát, elkerüljék a keresztszennyeződést, és minimalizálják a gyártási vagy ellenőrzési lépések kihagyásának vagy helytelen alkalmazásának kockázatát.

(5) Amennyiben az állatgyógyászati készítmény, az intermedier vagy az ömlesztett termék előállítása során felhasznált anyagok érintkeznek a környezettel, a terület belső felületei (falak, padlók és mennyezetek) simák, repedésektől és nyitott illesztési hézagoktól mentesek, nem bocsátanak ki lebegő részecskéket, és lehetővé teszik a könnyű és hatékony tisztítást, illetve szükség esetén fertőtlenítést.

(6) A csővezetéseket, világítási szerelvényeket, szellőztetési pontokat és az egyéb kiszolgáló rendszereket úgy kell megtervezni és elhelyezni, hogy ne jöjjenek létre nehezen tisztítható beugrók. A karbantartás céljából lehetőség szerint a gyártási területen kívülről is hozzáférhetőnek kell lenniük.

(7) A dréncsövek megfelelő méretűek, és szagzáras padlóösszefolyóhoz csatlakoznak. A nyílt csatornákat lehetőség szerint kerülni kell, de szükség esetén sekélynek kell lenniük a tisztítás és fertőtlenítés megkönnyítése érdekében.

(8) A gyártási területeket hatékonyan szellőztetni kell olyan légszabályozó berendezésekkel (beleértve a hőmérsékletet és szükség esetén a páratartalmat és a szűrést), amelyek megfelelnek a kezelt termékeknek, az ott végzett műveleteknek és a külső környezetnek.

(9) Azokban az esetekben, amikor por keletkezik, például a mintavételi, mérési, keverési és feldolgozási műveletek, illetve a száraz termékek csomagolása során, egyedi intézkedéseket kell végrehajtani a keresztszennyeződés elkerülése és a tisztítás megkönnyítése érdekében.

14. cikk

Minőség-ellenőrzési területek

(1) A minőség-ellenőrzési területeknek általában el kell különbülniük a gyártási területektől. A biológiai anyagok, a mikrobiológiai anyagok és a radioizotópok ellenőrzésére szolgáló laboratóriumok is elkülönülnek egymástól. A gyártásközi ellenőrzések azonban elvégezhetők a gyártási területen belül, feltéve, hogy semmilyen kockázatot nem jelentenek a termékekre nézve.

(2) A minőség-ellenőrzési területeket úgy kell kialakítani, hogy megfeleljenek az azokon a területeken végrehajtandó műveleteknek. Elegendő helyet kell biztosítani ahhoz, hogy a vizsgálat során elkerülhető legyen a keveredés és a keresztszennyeződés. Megfelelő tárolóterületet kell biztosítani a minták és nyilvántartások számára. Külön helyiségekre is szükség lehet az érzékeny műszerek rezgéstől, elektromos interferenciától, páratartalomtól vagy bármely más olyan körülménytől való védelme érdekében, amely kedvezőtlen hatással lehet a teljesítményükre.

(3) Különleges óvintézkedéseket kell tenni a veszélyes anyagokkal, például biológiai mintákkal foglalkozó minőség-ellenőrzési területeken.

15. cikk

Tárolóterületek

(1) A tárolóterületeknek elegendő kapacitással kell rendelkezniük ahhoz, hogy lehetővé tegyék a különböző anyag- és termékkategóriák, köztük a karanténba helyezett termékek, valamint a felszabadított, elutasított, visszaküldött vagy visszahívott termékek rendezett tárolását.

(2) A fogadó- és átadóterületeknek biztosítaniuk kell az anyagok és termékek időjárás elleni védelmét. A fogadóterületeket úgy kell megtervezni és felszerelni, hogy a bejövő anyagok tartályait a tárolás előtt szükség esetén meg lehessen tisztítani.

(3) A különleges kockázatot jelentő anyagokat vagy termékeket biztonságos és védett területeken kell tárolni.

(4) Amennyiben a karanténba helyezést külön területeken történő tárolás biztosítja, ezeket a területeket egyértelműen meg kell jelölni, és a belépést az arra jogosult személyzetre kell korlátozni. A fizikai karanténba helyezést helyettesítő rendszerek egyenértékű biztonságot nyújtanak.

(5) Elkülönített területeket kell biztosítani az elutasított, visszahívott vagy visszaküldött anyagok vagy termékek tárolására. Amennyiben a tárolóterületen mintavételre kerül sor, azt úgy kell elvégezni, hogy megelőzhető legyen a szennyeződés vagy a keresztszennyeződés.

16. cikk

Kiszolgálóterületek

(1) A pihenő és étkezőhelyiségeknek el kell különbülniük a gyártási, tároló- és minőség-ellenőrzési területektől. A mellékhelyiségek nem helyezkedhetnek el közvetlenül a gyártási, tároló- vagy minőség-ellenőrzési területek mellett.

(2) A karbantartó műhelyeknek – lehetőség szerint – el kell különülniük a gyártási területektől. Amennyiben a gyártási területen alkatrészeket és szerszámokat tárolnak, azokat az erre a célra fenntartott helyiségekben vagy zárható szekrényekben kell tartani.

(3) Az állatokat olyan elválasztott területeken kell tartani, amelyek külön bejáráttal és légkezelő berendezésekkel rendelkeznek.

17. cikk

Hőmérséklet- és környezeti szabályozás

(1) A világításnak, hőmérsékletnek, páratartalomnak és szellőztetésnek megfelelőnek kell lennie, és sem közvetve, sem közvetlenül nem befolyásolhatják hátrányosan a gyártásuk és tárolásuk során az állatgyógyászati készítményeket vagy a berendezések pontos működését. Amennyiben különleges körülményekre (például hőmérséklet, páratartalom) van szükség, ezeket meg kell határozni és nyomon kell követni.

(2) A gyártóhelyen megfelelő intézkedéseket kell alkalmazni a fő környezeti paraméterek nyomon követésére.

18. cikk

Berendezések

(1) A gyártási vagy ellenőrzési műveletek során használt berendezéseknek alkalmasnak kell lenniük a rendeltetésszerű használatukra, és nem jelenthetnek veszélyt a termékre. A gyártóberendezésnek a termékkel érintkezésbe kerülő részei nem rendelkezhetnek olyan nem kívánt reaktív, additív, adszorpciós vagy abszorpciós tulajdonságokkal, amelyek befolyásolhatják a termék minőségét.

(2) A termékek minősége szempontjából kritikus berendezéseknek megfelelő minősítéssel kell rendelkezniük.

(3) A mérlegek és mérőberendezések megfelelő tartományúak és pontosságúak a mérési műveletek pontosságának biztosításához.

(4) A berendezéseket oly módon kell működtetni és karbantartani, hogy a tévedések valószínűsége a lehető legkisebb legyen, illetve a szennyeződés, a keresztszennyeződés és általában a termékek minőségét károsan befolyásoló hatások elkerülhetők legyenek.

(5) A berendezéseket adott esetben meghatározott időközönként kalibrálni kell, meg kell vizsgálni vagy ellenőrizni kell a megfelelő teljesítmény biztosítása érdekében. Számítógépes rendszerek esetében az ellenőrzések kiterjednek annak értékelésére is, hogy a rendszer képes-e biztosítani az adatok integritását. Az ilyen ellenőrzések megfelelő dokumentációját meg kell őrizni. A számítógépes rendszerek használatára vonatkozó további követelményeket a IV. melléklet tartalmazza.

(6) A berendezéseket megfelelően meg kell tisztítani, hogy elkerülhető legyen a termékek szennyeződésének kockázata. A tisztítási vagy dekontaminálási eljárásokat írásban részletesen ismertetni kell, biztosítva, hogy a tisztítóberendezés ne váljon szennyeződés forrásává. A berendezések csak tiszta és száraz állapotban tárolhatók.

(7) A berendezés elhelyezése és telepítése megfelelő a hibák vagy szennyeződések kockázatának minimalizálása szempontjából. A berendezések, beleértve a laboratóriumi berendezéseket, általában nem mozgathatók magas kockázatú területek között. Ha a berendezéseket magas kockázatú területek között mozgatják, megfelelő intézkedéseket kell végrehajtani a keresztszennyeződés kockázatának elkerülése érdekében. Adott esetben a mozgatott berendezés minősítési státuszát is felül kell vizsgálni.

(8) A rögzített csővezetéseket egyértelműen fel kell címkézni, hogy feltüntessék a bennük áramló anyagokat és adott esetben az áramlás irányát.

(9) A gyógyszerészeti felhasználásra szánt vizet és adott esetben az egyéb vízvezetéseket olyan írásbeli eljárásoknak megfelelően kell szanitálni, amelyek részletezik a mikrobiológiai szennyezettség beavatkozási határértékeit és a meghozandó intézkedéseket.

(10) A hibás berendezéseket el kell távolítani a gyártási és minőség-ellenőrzési területekről, vagy ha az eltávolításuk nem lehetséges, egyértelműen meg kell jelölni, hogy hibásak.

19. cikk

A helyiségek és berendezések minősítése

- (1) Az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt helyiségek és berendezések, beleértve a kiszolgáló és egyéb rendszereket, adott esetben minősítéssel rendelkeznek annak biztosítása érdekében, hogy alkalmasak legyenek a tervezett műveletekre. A minősítést az V. mellékletben megállapított követelményekkel összhangban kell elvégezni.
- (2) A minősítés hatályára és mértékére vonatkozó döntéseknek kockázatértékelésen kell alapulniuk, amelyet dokumentálni kell.
- (3) Egy új típusú állatgyógyászati készítmény már minősített helyiségben történő gyártásának megkezdése előtt a gyártónak fel kell mérnie, hogy szükség van-e átminősítésre, figyelembe véve az új gyártási folyamat vagy az új termék egyedi kockázatait és jellemzőit.
- (4) A helyiségeket és a berendezéseket megfelelő időközönként újra kell értékelni annak igazolása érdekében, hogy továbbra is alkalmasak a tervezett műveletek elvégzésére.

V. FEJEZET

DOKUMENTÁCIÓ

20. cikk

Dokumentációs rendszer

- (1) Létre kell hozni és működtetni kell a gyógyszerminőségügyi rendszer célkitűzéseinek elérése szempontjából megfelelő dokumentációs rendszert.
- (2) A dokumentációs rendszernek átfogó módon ki kell terjednie az utasításokra és előírásokra, valamint az egyéb, a gyógyszerminőségügyi rendszer szempontjából releváns dokumentációra, és biztosítani kell, hogy nyilvántartást vezessenek azokról a tevékenységekről, amelyek közvetve vagy közvetlenül befolyásolhatják az állatgyógyászati készítmények minőségét.
- (3) A dokumentumok tartalmának egyértelműnek és naprakésznek kell lennie.
- (4) A dokumentáció többféle formában is megőrizhető, és a formától függetlenül az ebben a fejezetben meghatározott követelmények alkalmazandók. Elektronikus, fényképeszeti, videofelvevő vagy más adatfeldolgozó rendszer használata esetén a vonatkozó rendszereket először validálni kell annak biztosítása érdekében, hogy ezek a rendszerek alkalmasak legyenek az adatok megfelelő tárolására az előírt tárolási időszak során.

21. cikk

Előírások és utasítások

- (1) Az előírásokat és utasításokat rendezetten, egyértelműen kell megfogalmazni.
- (2) Az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt anyagokra és a késztermékre vonatkozó előírásoknak, valamint a gyártási utasításoknak megfelelőnek kell lenniük ahhoz, hogy biztosítsák a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelést és az előírt minőségi szintet. Különösen a következőket kell megfelelően dokumentálni:
 - a) az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt hatóanyagokra és egyéb anyagokra, valamint a közvetlen csomagolóanyagokra vonatkozó előírások, beleértve a következőket:
 - a használt hatóanyagok vagy egyéb anyagok leírása, beleértve a hibakockázat elkerüléséhez szükséges releváns információkat (például belső kódok használata), valamint a jóváhagyott beszállító(k) megnevezése. Adott esetben hivatkozni kell a gyógyszerkönyvi monográfiára;

- minőségi és mennyiségi követelmények, valamint adott esetben az elfogadási kritériumok;
 - adott esetben a mintavételre és vizsgálatra vonatkozó utasítások;
 - tárolási feltételek és adott esetben egyedi kezelési óvintézkedések;
 - a tárolás maximális időtartama;
- b) meg kell határozni az intermedierekre és az ömlesztett termékekre vonatkozó előírásokat, beleértve a felszabadítási kritériumokat és a maximális tárolási időtartamot, a kritikus szakaszok, valamint az ilyen termékek vásárlása vagy elszállítása esetében.
- c) a késztermékekre vonatkozó előírások, különösen az alábbiak:
- a termék neve vagy azonosítója, és adott esetben a hivatkozási kód;
 - a gyógyszerforma és a csomagolás leírása;
 - a mintavételre és vizsgálatra vonatkozó utasítások;
 - minőségi és mennyiségi követelmények az elfogadási határértékekkel;
 - tárolási feltételek és adott esetben egyedi kezelési óvintézkedések;
 - eltarthatósági idő;
- d) gyártási utasítások (beleértve az alkalmazandó fő berendezés leírását) és gyártásközi ellenőrzések, beleértve a következőket:
- a termék neve, a rá vonatkozó előírásokhoz kapcsolódó termék-hivatkozási kóddal együtt;
 - a gyógyszerformának, a termék hatóanyag-tartalmának és a tételméretnek a leírása;
 - az összes használandó anyag felsorolása és az egyes anyagok mennyisége;
 - a várható végső hozam feltüntetése az elfogadható határértékekkel együtt, és adott esetben a vonatkozó köztes hozamok feltüntetése;
 - annak a helynek a feltüntetése, ahol sor kerül a vonatkozó lépésre, valamint az alkalmazandó fő berendezés;
 - a kritikus berendezések előkészítéséhez használt módszerek (például tisztítás, összeszerelés, kalibrálás, sterilizálás) feltüntetése vagy az azokra való hivatkozás;
 - a követendő részletes, lépésenkénti utasítások (például annak ellenőrzése, hogy a berendezés és a munkaállomás mentes-e a korábbi termékektől, az anyagok ellenőrzése, előkezelések, az anyagok hozzáadásának sorrendje, kritikus folyamatparaméterek, például idő, hőmérséklet stb.);
 - a gyártásközi ellenőrzésekre vonatkozó utasítások, a vonatkozó határértékekkel együtt;
 - szükség esetén a termékek ömlesztett tárolására vonatkozó követelmények, beleértve a tárolótartályt, a címkézést és adott esetben az egyedi tárolási feltételeket;
 - különleges óvintézkedések;
- e) az egyes állatgyógyászati készítmények csomagolására vonatkozó utasítások és a csomagolás mérete, beleértve a következőket:
- a termék neve, valamint az ömlesztett termék és a késztermék tételszáma;
 - a gyógyszerforma és adott esetben a hatóanyag-tartalom leírása;
 - a csomagolás mérete a végleges tárolótartályban lévő termék darabszámában, tömegében vagy térfogatában kifejezve;
 - az összes szükséges csomagolóanyag teljes felsorolása, beleértve a mennyiségeket, méreteket és típusokat, az egyes csomagolóanyagok azonosítására szolgáló kóddal vagy hivatkozási számmal együtt;

- a vonatkozó utasítások az alkalmazandó berendezések feltüntetésével, valamint a vonatkozó óvintézkedések, beleértve a terület és a berendezések alapos vizsgálatának szükségességét annak érdekében, hogy a műveletek megkezdése előtt biztosítsák a gyártósor ellenőrzését;
- a gyártásközi ellenőrzések részletei a mintavételre és az elfogadási határértékekre vonatkozó utasításokkal együtt.

(3) Az előírásokat és utasításokat tartalmazó dokumentumokat, beleértve azok módosításait, a felhatalmazott személyek jóváhagyják, aláírják és kelteznek, valamint meghatározzák az üzembe helyezés időpontját. Lépéseket kell tenni annak biztosítására, hogy kizárólag a dokumentum aktuális változatát használják.

22. cikk

Nyilvántartások

(1) Megfelelő nyilvántartást kell vezetni, amely lehetővé teszi a tétel teljes történetének nyomon követését. Legalább a következőket kell dokumentálni:

a) az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált anyagok minden egyes szállításának átvételi nyilvántartása, beleértve az ömlesztett termékeket, az intermediér termékeket és a csomagolóanyagokat. Az átvételi nyilvántartás a következőket tartalmazza:

- a szállítólevélen és a tárolótartályon szereplő anyag neve, valamint adott esetben a házban belüli név vagy belső kód,
- a beszállító és a gyártó neve,
- a beszállító tételszáma vagy hivatkozási száma,
- az átvett teljes mennyiség és a tárolótartályok száma,
- az átvétel időpontja,
- az átvételt követően kiadott gyártási tételszám,
- bármely vonatkozó megjegyzés,

b) tételfeldolgozási nyilvántartás, amely a következő információkat tartalmazza:

- a termék neve és tételszáma,
- a gyártás megkezdésének, a kritikus közbelső szakaszoknak és a gyártás befejezésének dátuma és időpontja,
- az egyes felhasznált anyagok tételszáma vagy analitikai ellenőrző száma és ténylegesen lemerített mennyisége,
- az egyes jelentős lépéseket elvégző kezelő és adott esetben az ezeket a műveleteket ellenőrző személy azonosítása (például kezdőbetűkkel vagy más megfelelő rendszer alkalmazásával),
- a gyártásközi ellenőrzések nyilvántartása és az azokat végző kezelő kezdőbetűi,
- az elvégzett gyártási műveletek részletei és az alkalmazott főbb berendezések megnevezése,
- a gyártás releváns szakaszaiban elért termékhozam,
- feljegyzés minden olyan problémáról vagy szokatlan eseményről, amely hatással lehet a termék minőségére, beleértve a vonatkozó részleteket, valamint a gyártási utasításoktól való bármely eltérésre vonatkozóan aláírással ellátott engedély,
- a tételfeldolgozási nyilvántartásnak a feldolgozási műveletekért felelős személy általi jóváhagyása.

Amennyiben egy validált folyamatot folyamatosan nyomon követnek és ellenőriznek, a tételnyilvántartás a megfelelőségi összefoglalókat és a kivételekre vagy az előírásoknak való meg nem felelésre vonatkozó adatokat tartalmazó, automatikusan generált jelentésekre korlátozódhat.

- c) tételcsomagolási nyilvántartás, amely a következő információkat tartalmazza:
- a termék neve és tételszáma,
 - a csomagolási műveletek dátuma és időpontja,
 - az egyes jelentős lépéseket elvégző kezelő és adott esetben az ezeket a műveleteket ellenőrző személy azonosítása (például kezdőbetűkkel vagy más megfelelő rendszer alkalmazásával),
 - a csomagolási utasításoknak való megfelelés ellenőrzésének nyilvántartása, beleértve a gyártásközi ellenőrzések eredményeit,
 - az elvégzett csomagolási műveletek részletei és az alkalmazott főbb berendezések és csomagolósorok megnevezése,
 - lehetőség szerint a használt nyomtatott csomagolóanyagok mintái, beleértve a tételkódokat, a lejáratí időt és minden további felülnyomtatott információt,
 - feljegyzés minden olyan problémáról vagy szokatlan eseményről, amely hatással lehet a termék minőségére, beleértve a részleteket is, és a csomagolási utasításoktól való bármely eltérésre vonatkozóan aláírással ellátott engedély,
 - az összes kibocsátott, felhasznált, megsemmisített vagy készletre visszajuttatott nyomtatott csomagolóanyag és ömlesztett termék mennyisége és hivatkozási száma vagy azonosítója, valamint az előállított termék mennyisége a megfelelő egyeztetés érdekében. Elektronikus ellenőrzés esetén ez az információ elhagyható,
 - a tételcsomagolási nyilvántartásnak a csomagolási műveletekért felelős személy általi jóváhagyása.
- (2) A nyilvántartásokat az egyes intézkedések végrehajtásakor kell elkészíteni vagy kitölteni oly módon, hogy az állatgyógyászati készítmények gyártásával kapcsolatos valamennyi jelentős tevékenység nyomon követhető legyen.
- (3) A főbb vagy kritikus analitikai vizsgálatokról, a gyártóberendezésekről és a termékek feldolgozására szolgáló területekről naplót kell vezetni. Ezeket arra kell használni, hogy adott esetben időrendi sorrendben rögzítsék a terület, a berendezés vagy a módszer használatát, a kalibrálást, valamint a karbantartási, tisztítási vagy javítási műveleteket, beleértve a dátumot és az ilyen műveleteket végző személyek azonosítását.
- (4) A vonatkozó nyilvántartáson alapul annak értékelése, hogy egy adott tétel alkalmas-e a tanúsításra és felszabadításra.

23. cikk

Egyéb dokumentáció

- (1) A termék minőségének megőrzése érdekében alkalmazott politikákat és eljárásokat megfelelően dokumentálni kell, beleértve a következőket:
- a) képzés;
 - b) a gyártási folyamat és a vonatkozó analitikai módszerek validálása;
 - c) a helyiségek és berendezések (beleértve a kiszolgáló és egyéb rendszereket) minősítése;
 - d) az anyagok és termékek kezelésére vonatkozó eljárások vagy utasítások;
 - e) az anyagok és termékek felszabadítására és elutasítására vonatkozó eljárások;
 - f) tisztítási eljárások és azok validálása, amelyeknek összhangban kell lenniük az V. mellékletben megállapított követelményekkel;
 - g) a minőség-ellenőrzéssel kapcsolatos eljárások;
 - h) a berendezések karbantartása és kalibrálása;

- i) környezeti nyomon követés;
 - j) az eltérések és meg nem felelések kivizsgálása;
 - k) a minőséggel kapcsolatos panaszok kezelésére és a termékek visszahívására vagy visszaküldésére vonatkozó eljárások;
 - l) a gyártási folyamat változásainak kezelésére szolgáló eljárások (változáskövetés);
 - m) belső ellenőrzések, valamint a beszállítók és alvállalkozók ellenőrzése;
 - n) adott esetben technológiatranszfer.
- (2) A főbb gyártó- és vizsgálóberendezések esetében egyértelmű üzemeltetési eljárásoknak kell rendelkezésre állniuk.
- (3) Az állatgyógyászati készítmények gyártásában érintett valamennyi gyártóhelyről törzsdokumentáció készül, amely tartalmazza a helyiségek, a gyártóhelyen végzett tevékenységek és a végrehajtott minőségbiztosítási rendszer részletes leírását. A mintadokumentumot a VI. melléklet tartalmazza.

24. cikk

Adatmegőrzési idő

- (1) A tételnyilvántartást meg kell őrizni egy évig annak a tételnek a lejártát követően, amelyre vonatkozik, vagy legalább öt évig azt követően, hogy a meghatalmazott személy tanúsította a tételt; attól függően, hogy melyik a hosszabb időszak.
- (2) A forgalombahozatali engedélyben szereplő információkat alátámasztó fő dokumentációt az engedély érvényességi idejére meg kell őrizni, beleértve a releváns nyers adatokat, például a validálásra vagy stabilitásra vonatkozó adatokat. Elfogadhatónak tekinthető bizonyos dokumentumok – például a validálási jelentéseket vagy a stabilitási jelentéseket alátámasztó nyers adatok – visszavonása, amennyiben az adatokat teljes új adathalmaz váltotta fel. Ennek indokolását dokumentálni kell, és figyelembe kell venni a tételnyilvántartás megőrzésére vonatkozó követelményeket. Folyamatvalidálási adatok esetében a kísérő nyers adatokat legalább addig meg kell őrizni, mint az összes olyan tételre vonatkozó nyilvántartásokat, amelyek felszabadítását az adott validálási eljárás tette lehetővé.
- (3) Más típusú dokumentumok esetében az adatmegőrzési idő a dokumentáció által támogatott üzleti tevékenységtől függ.

25. cikk

Az adatok integritása

- (1) Megfelelő intézkedéseket kell végrehajtani annak érdekében, hogy biztosított legyen az adatok sértetlensége az adatok keletkezésének pillanatától kezdve a vonatkozó adatmegőrzési idő során, beleértve a következőket:
- a) az adatok véletlen elvesztésével vagy károsodásával szembeni védelemre irányuló intézkedések végrehajtása megfelelő módszerekkel, például duplikálással vagy a biztonsági másolat más tárolórendszerbe történő továbbításával;
 - b) az adatok manipulálás vagy nem engedélyezett használat elleni védelmét szolgáló intézkedések végrehajtása. Számítógépes rendszerek esetében megfelelő ellenőrzéseket (például kulcsok, belépőkártyák, jelszóval társuló személyi kódok, biometrikus adatok vagy a számítógépes berendezésekhez és adattároló területekhez való korlátozott hozzáférés) kell bevezetni annak érdekében, hogy a hozzáférés a felhatalmazott személyekre korlátozódjon. A biztonsági ellenőrzések típusát a számítógépes rendszer kritikusságához kell igazítani;
 - c) a dokumentumok pontosságát, teljességét, rendelkezésre állását és olvashatóságát az adatmegőrzési idő során biztosító intézkedések végrehajtása. A kézzel írott bejegyzéseket egyértelműen, olvashatóan és eltávolíthatatlanul kell megírni.

A végrehajtott intézkedések arányban állnak a kockázatokkal és az adatok kritikusságával.

- (2) Valamennyi dokumentum kiállításának, felülvizsgálatának, felváltásának és visszavonásának ellenőrzését az összes felülvizsgálat nyilvántartásának (felülvizsgálati előzmények) megőrzésével kell biztosítani.
- (3) A dokumentumokban szerelő bejegyzések esetleges módosításait aláírással és keltezéssel kell ellátni. A módosítás az eredeti információ olvasását is lehetővé teszi. Adott esetben a módosítás okát is nyilvántartásba kell venni.

VI. FEJEZET

GYÁRTÁS

26. cikk

A gyártásra vonatkozó általános követelmények

- (1) A gyártási műveletek (beleértve a csomagolási műveleteket) és az ellenőrzések egyértelműen meghatározott eljárásokat követnek, amelyek célja a termék minőségének és a vonatkozó gyártási engedélyben és forgalombahozatali engedélyben meghatározott követelményeknek való megfelelés biztosítása.
- (2) Validálni kell azokat a gyártási lépéseket, amelyek hatással lehetnek a gyártás minőségére vagy reprodukálhatóságára, beleértve a jelentős változásokat. Rendszeres újrapvalidálásra van szükség annak biztosítása érdekében, hogy az ilyen gyártási folyamatok továbbra is képesek legyenek elérni a kívánt eredményeket. A folyamatvalidálás megfelel az V. mellékletben meghatározott követelményeknek.
- (3) A gyártási folyamatokat megfelelően dokumentálni kell és rendszeresen felül kell vizsgálni, illetve adott esetben javítani kell őket. A gyártási folyamatban bekövetkező változásoknak a késztermék minőségére és a következetes gyártás biztosításának szükségességére gyakorolt hatásait figyelembe kell venni a változtatások végrehajtása előtt. Az (EU) 2019/6 rendelet 61. cikkével összhangban értékelést nem igénylő módosítások kivételével a forgalombahozatali engedélyt alátámasztó dokumentációban szereplő előírások és folyamatok nem módosíthatók az illetékes hatóságok vonatkozó jóváhagyása nélkül.
- (4) A gyártásközi ellenőrzésre megfelelő és elégséges erőforrást kell biztosítani.
- (5) Az utasításoktól vagy eljárásoktól való mindennemű eltérést a lehető legnagyobb mértékben kerülni kell. Eltérés esetén a felelős személynek írásban jóvá kell hagynia azt, miután – adott esetben a meghatalmazott személy bevonásával – értékelte annak a minőségre, biztonságosságra és hatásosságra gyakorolt hatását. Az eltéréseket ki kell vizsgálni a kiváltó ok azonosítása, valamint adott esetben a korrekciós és megelőző intézkedések végrehajtása érdekében.
- (6) A gyártó jelenti a forgalombahozatali engedély jogosultjának a gyártási műveletek minden olyan korlátozását, amely az állatgyógyászati készítmény kínálatának rendellenes korlátozásához vezethet.

27. cikk

Az anyagok és termékek kezelése

- (1) Az anyagok és termékek kezelését – ideértve az átvételhez, karanténba helyezéshez, mintavételhez, tároláshoz, címkézéshez és csomagoláshoz kapcsolódó szempontokat – írásbeli eljárásoknak vagy utasításoknak megfelelően kell végzeni, és arról adott esetben nyilvántartást kell vezetni.
- (2) Minden beérkező anyagot ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy a szállítmány megfeleljen a megrendelésnek.
- (3) A tárolótartályokat szükség esetén meg kell tisztítani. Ki kell vizsgálni, nyilvántartásba kell venni és a minőségellenőrzésért felelős osztálynak jelenteni kell a tárolótartályok sérülését és bármely más olyan problémát (például a plomba nyilvánvaló manipulálását vagy a csomagolás nyilvánvaló sérülését), amely hátrányosan befolyásolhatja az anyag minőségét.
- (4) Az ömlesztett termékekre, az intermediér termékekre és a mintákra vonatkozó szállítási feltételeket ellenőrizni kell a meghatározott feltételeknek való megfelelés biztosítása érdekében.
- (5) A beérkező anyagokat az átvételüket követően azonnal fizikailag vagy adminisztratív szempontból karanténba kell helyezni mindaddig, amíg a felelős személy nem engedélyezi a felszabadításukat a vonatkozó előírásoknak való megfelelés ellenőrzését követően. Ha egy anyagszállítmány különböző tételekből áll, a mintavétel, vizsgálat és felszabadítás szempontjából minden tételt külön kell figyelembe venni.

(6) Minden anyagot olyan megfelelő körülmények között kell tárolni, amelyek biztosítják a minőséget, és olyan rendezett módon, amely lehetővé teszi a tételek (fizikai vagy elektronikus) elkülönítését és a készlet forgását.

(7) A tárolótartályokat megfelelően fel kell címkézni, beleértve a következőket:

- a) a termék megnevezése és adott esetben a belső kódhivatkozás;
- b) az átvételkor kiadott gyártási tételszám;
- c) adott esetben a tartalom állapota (például karantén alatt, vizsgálat alatt, felszabadított, elutasított);
- d) adott esetben lejáratási időpont, amelyen túl ismételt vizsgálatra van szükség.

Teljes mértékben számítógépes adattároló rendszerek használata esetén nem kell feltüntetni olvasható formában a címkén az a)–d) pontban említett összes információt.

(8) A gyártási folyamat során mindig minden anyagot, ömlesztettáru-tartályt, főbb berendezést és adott esetben a használt helyiségeket az adott termék vagy anyag, annak hatóanyag-tartalma (adott esetben) és a tételszám feltüntetésével címkézni vagy más módon azonosítani kell. Adott esetben ebben a jelölésben a gyártási szakaszt is fel kell tüntetni.

(9) A száraz anyagok vagy termékek kezelésekor különleges óvintézkedéseket kell tenni a porképződés és -terjedés megelőzése érdekében, különös tekintettel a rendkívül aktív vagy szenzibilizáló anyagokra.

28. cikk

A beszállítók minősítése és az előírásoknak való megfelelés

(1) Az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált anyagok beszállítóit az anyagok alkalmasságának ellenőrzését követően jóvá kell hagyni. Kritikus fontosságú anyagok esetében elő kell írni a beszállítók minősítését. A beszállítók felügyelete mértékének arányosnak kell lennie az egyes anyagok által a termék minőségére jelentett kockázattal.

(2) Az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált anyagokra vonatkozó minőségi követelményeket (specifikációkat) egyeztetni kell a beszállítóval, és azokat dokumentálni kell.

(3) A forgalombahozatali engedélyben meghatározott követelményeknek való megfelelést megfelelő vizsgálatokkal kell ellenőrizni. A felügyeletnek és a további előírt vizsgálatoknak arányosnak kell lenniük a kockázatokkal. A vizsgálati stratégiát indokolni kell, és minimumkövetelményként minden tételt azonosítani kell az összes tárolótartályból vett mintákon végzett vizsgálatokkal. A tárolótartályok egy részét érintő mintavétel csak akkor fogadható el, ha minőségügyi kockázatkezelési elveken alapuló, validált eljárások vannak érvényben a tárolótartályok helyes címkézésének biztosítására, és ezek kezelik a minőséggel kapcsolatos potenciális kockázatokat, például a beszállítók minősítésével.

A kockázatok figyelembevételével megfelelő időközönként el kell végezni a hatóanyagok és más kritikus anyagok teljes körű elemzését, és az eredményeket össze kell hasonlítani a gyártó vagy a beszállító vizsgálati tanúsítványával, hogy ellenőrizzék annak megbízhatóságát. A vizsgálat kiszervezhető. Ha a vizsgálat eltérést tár fel, azt ki kell vizsgálni, és megfelelő intézkedéseket kell hozni. Az említett intézkedések végrehajtásáig fel kell függeszteni az anyag gyártójától vagy beszállítójától származó vizsgálati tanúsítványok elfogadását.

(4) A belső vizsgálatok számának csökkentése előtt elegendő tapasztalatra van szükség a hatóanyagok adott beszállítójával vagy gyártójával kapcsolatban, beleértve a korábban átvett tételek értékelését és a megfelelési előzményeket. A hatóanyagok gyártási vagy vizsgálati folyamataiban bekövetkező bármely jelentős változást is releváns tényezőnek kell tekinteni.

(5) A hatóanyagok gyártóinak és forgalmazóinak telephelyein kockázatalapú megközelítést követve megfelelő időközönként ellenőrzéseket kell végezni annak igazolására, hogy megfelelnek a helyes gyártási gyakorlatnak, a helyes forgalmazási gyakorlatnak és a vonatkozó előírásoknak. Különös figyelmet kell fordítani a helyszínen található egyéb anyagokból származó lehetséges keresztzennyeződésre. A hiányosságokat egyértelműen azonosítani kell, és adott esetben korrekciós és megelőző intézkedéseket kell végrehajtani.

29. cikk

A keresztszennyeződés megelőzése

(1) Az állatgyógyászati készítmények gyártására szolgáló területeken és berendezésekkel általában kerülni kell a nem gyógyászati termékek előállítását, kivéve, ha a keresztszennyeződés megelőzésére irányuló hatékony intézkedéseket alkalmaznak. Különösen kerülni kell a biocidokban és növényvédő szerekben használt vegyi anyagok előállítását vagy tárolását az állatgyógyászati készítmények gyártására vagy tárolására szolgáló területeken, kivéve, ha ugyanazt az anyagot ugyanolyan besorolással az állatgyógyászati készítmények gyártásához is használják.

(2) Amennyiben az állatgyógyászati készítményeket ugyanazon a területen állítják elő, mint a nem gyógyszerkészítményeket, az adott területen a gyógyszerekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlatot kell alkalmazni.

(3) A különböző termékeken végzett műveletek nem végezhetők egyidejűleg vagy egymást követően ugyanabban a helyiségben, kivéve, ha nem áll fenn a keveredés vagy keresztszennyeződés kockázata.

(4) Bármely gyártási művelet megkezdése előtt lépéseket kell tenni annak biztosítására, hogy a munkaterület és a berendezések tiszták legyenek, és mentesek legyenek minden olyan anyagtól, terméktől, termékmaradéktól vagy dokumentumtól, amely az adott művelethez nem szükséges. Meg kell akadályozni az anyagok keveredését.

(5) A termékeket és anyagokat a gyártás minden szakaszában védeni kell a mikrobiológiai és egyéb szennyeződésektől. A keresztszennyeződés kockázatát a termék és a gyártási folyamat jellemzőinek figyelembevételével kell értékelni. Értékelni kell a hatóanyagokból vagy a gyártás során használt egyéb anyagokból, a berendezéseken található maradékanyagokból és a kezelők ruházatából származó por, gázok, gőzök, aeroszolok, genetikai anyagok vagy organizmusok ellenőrizetlen kibocsátásából eredő véletlen keresztszennyeződés kockázatát.

(6) Intézkedéseket kell hozni a minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján azonosított keresztszennyeződés megelőzésére. A keresztszennyeződés megelőzése érdekében mérlegelhető intézkedések közé tartoznak a következők:

- a) egy teljes gyártóhely vagy egy önálló gyártási terület kampányalapú (időben elkülönített) kijelölése, amelyet validált hatékonyságú tisztítási eljárás követ;
- b) elkülönített területek használata;
- c) zárt rendszerek használata a feldolgozás, valamint az anyagok vagy termékek mozgatása során;
- d) légszilipek és nyomáslépcsők használata a levegőben terjedő potenciális szennyező anyagok meghatározott területre való korlátozására;
- e) fizikai gátrendszerek, köztük izolátorok használata elszigetelési intézkedésként;
- f) egyes berendezések vagy azok egyes részeinek (például szűrőknek) kijelölése egy adott, egyedi kockázati profillal rendelkező terméktípus esetében való használatra;
- g) egyszer használatos technológiák alkalmazása;
- h) a termék és a gyártási folyamat sajátos jellemzőihez igazított, validált tisztítási vagy dekontaminálási eljárások végrehajtása. A szükséges tisztítási vagy dekontaminálási eljárásokat, beleértve azok gyakoriságát, kockázatértékelés alapján kell meghatározni;
- i) egyéb megfelelő szervezési intézkedések, például a speciális védőruházat olyan területekre való korlátozása, ahol a szennyeződés magas kockázatának kitett termékeket dolgoznak fel, megfelelő intézkedések végrehajtása a hulladék, a szennyezett öblítővíz és a szennyezett öltözet kezelésére, vagy a személyzet mozgásának korlátozása.

(7) Az ellenőrzési stratégiának ki kell terjednie az összes lehetséges kockázatra, beleértve a helyiségek, berendezések és személyzet szintjén hozott intézkedéseket, a gyártás során használt anyagok ellenőrzését, a hatékony sterilizálási és szanitálási eljárások végrehajtását, valamint a megfelelő nyommonkövetési rendszereket. Az alkalmazott intézkedések összességének biztosítania kell, hogy a gyártóhelyen gyártott termékek ne szennyeződjenek. Nem lehet kizárólag egy végfolyamatra vagy késztermék-vizsgálatra hagyatkozni.

(8) A végrehajtott intézkedések hatékonyságát a meghatározott eljárásoknak megfelelően rendszeresen felül kell vizsgálni. Ennek az értékelésnek szükség esetén korrekciós és megelőző intézkedések végrehajtásához kell vezetnie.

30. cikk

Csomagolási műveletek

- (1) Minden csomagolóállomáson vagy -soron fel kell tüntetni az adott termék nevét és gyártási tételszámát.
- (2) A töltendő tárolótartályokat töltés előtt meg kell tisztítani. A töltést és a lezárást a lehető leggyorsabban címkézésnek kell követnie. Ha ez nem lehetséges, megfelelő eljárásokat kell alkalmazni a keveredés vagy a téves címkézés elkerülése érdekében.
- (3) Ellenőrizni és dokumentálni kell a nyomtatási műveletek helyes végrehajtását (például kódszámok, lejárat dátumok). A csomagolóanyagokon feltüntetett nyomtatott és dombornyomott információk jól láthatók, és ellenállóak a kifakulással vagy törléssel szemben.
- (4) Ellenőrizni kell, hogy minden elektronikuskód-olvasó, címkeszámláló vagy hasonló eszköz megfelelően működik-e.
- (5) Megfelelő intézkedéseket kell hozni a keveredés elkerülése érdekében, például a vágott címkéket és az egyéb külön álló nyomtatott anyagokat külön zárt tartályokban kell tárolni és szállítani. Különös gondossággal kell eljárni a vágott címkék használatakor, valamint akkor, amikor az utólagos nyomtatás nem a gyártósoron történik. A keveredés elkerülése érdekében a tekercses címkéket általában előnyben kell részesíteni a vágott címkékkel szemben.
- (6) A csomagolási műveletek során a következő ellenőrzéseket kell elvégezni a terméken:
 - a) a csomagok általános megjelenése;
 - b) hiánytalanok-e a csomagok;
 - c) a megfelelő termékeket és csomagolóanyagokat használják-e;
 - d) helyes-e az utólagos nyomtatás;
 - e) a gyártósori felületei rendszerek megfelelő működése.

A csomagolósorról elvitt minták nem juttathatók vissza.

(7) Az ömlesztett termék és a csomagolóanyagok mennyiségének és az előállított egységek számának egyeztetése során észlelt jelentős vagy szokatlan eltéréseket a termék felszabadítása előtt ki kell vizsgálni és orvosolni kell.

(8) Az elavult vagy nem naprakész közvetlen csomagolóanyagokat vagy nyomtatott csomagolóanyagokat meg kell semmisíteni, és erről nyilvántartást kell vezetni. A kód nélküli nyomtatott anyagok készletbe való visszajuttatására írásos eljárásnak kell vonatkoznia.

31. cikk

Elutasított, visszanyert és visszaküldött anyagok

- (1) Az elutasított anyagokat egyértelműen meg kell jelölni, és elkülönítve, korlátozott hozzáférésű területen kell tárolni. Ezeket vagy vissza kell juttatni a beszállítóknak, vagy adott esetben újra fel kell dolgozni vagy meg kell semmisíteni őket. Bármilyen intézkedésre kerüljön is sor, az arra jogosult személyzetnek azt jóvá kell hagynia és nyilvántartásba kell vennie.
- (2) Az elutasított anyagok újrafeldolgozása csak kivételesen fogadható el, feltéve, hogy ez nem befolyásolja a végtermék minőségét, és teljesülnek a forgalombahozatali engedélyben meghatározott előírások. Az előírásoknak megfelelő anyagok külön tételből történő visszanyerése csak a kockázatok – beleértve az eltarthatósági időre gyakorolt esetleges hatásokat – értékelését követően lehetséges. Ezzel kapcsolatosan nyilvántartást kell vezetni.
- (3) Az újrafeldolgozott vagy az újrafeldolgozott anyagot tartalmazó késztermékek további vizsgálatának szükségességét a minőség-ellenőrzési osztály értékeli.

(4) Azokat a visszaküldött termékeket, amelyek kikerültek a gyártó ellenőrzése alól, meg kell semmisíteni, kivéve, ha a minőség-ellenőrzési osztály igazolja a minőségüket. Az ilyen értékelés során figyelembe kell venni a termék jellegét, állapotát és előzményeit, az esetleges egyedi tárolási körülményeket és a kibocsátása óta eltelt időt. Amennyiben bármilyen kétség merül fel a termék minőségével kapcsolatban, az nem tekinthető alkalmasnak újbóli kibocsátásra vagy újrafelhasználásra. A meghozott intézkedésekről nyilvántartást kell vezetni.

32. cikk

Ionizáló sugárzás használata

Az állatgyógyászati készítmények gyártása során az ionizáló sugárzás használatának meg kell felelnie a VII. mellékletben meghatározott kiegészítő követelményeknek.

VII. FEJEZET

MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

33. cikk

A minőség-ellenőrzésre vonatkozó általános követelmények

(1) Létre kell hozni és működtetni kell a többi osztálytól független minőség-ellenőrzési osztályt.

(2) A minőség-ellenőrzési osztály számára megfelelő erőforrásokat kell biztosítani – többek között a személyzet, helyiségek és berendezések tekintetében – annak biztosítása érdekében, hogy a minőség-ellenőrzés hatékonyan elvégezhető legyen, figyelembe véve a gyártási műveletek jellegét és nagyságrendjét.

(3) A minőség-ellenőrzési osztály gondoskodik a vonatkozó vizsgálatok elvégzéséről, valamint arról, hogy ne engedélyezzék az anyagok használatát, illetve a termékeket ne bocsássák forgalomba vagy szállítsák mindaddig, amíg azok minőségét nem ítélik kielégítőnek. A minőség-ellenőrzési osztály legalább a következőkért felelős:

- a) minőség-ellenőrzési eljárások kidolgozása, validálása és végrehajtása;
- b) adott esetben az anyagok és termékek referencia- és ellenmintáit érintő ellenőrzések felügyelete;
- c) az anyagokat és termékeket tartalmazó tárolótartályok helyes címkézésének biztosítása;
- d) a termékstabilitás nyomon követésének biztosítása;
- e) részvétel a termék minőségével kapcsolatos panaszok kivizsgálásában.

Az első albekezdés a)–e) pontjában említett valamennyi tevékenységet az írásbeli eljárásokkal összhangban kell végezni, és szükség esetén nyilvántartásba kell venni.

(4) A minőség-ellenőrzés vezetője felügyeli valamennyi minőség-ellenőrzési eljárást. Különösen a következő feladatokat látja el:

- a) a specifikációk, mintavételi utasítások, vizsgálati módszerek és egyéb minőség-ellenőrzési eljárások jóváhagyása;
- b) az előírt vizsgálatok elvégzésének és a kapcsolódó nyilvántartások értékelésének biztosítása;
- c) a megfelelő validálások elvégzésének biztosítása;
- d) a gyártás során felhasznált anyagok, az intermedierek, az ömlesztett termékek és a késztermékek jóváhagyása vagy elutasítása;
- e) a minőség-ellenőrzéshez használt helyiségek és berendezések minősítésének és karbantartásának biztosítása;
- f) a szerződéses vizsgálatokat végző analitikusok jóváhagyása és ellenőrzése.

(5) A minőség-ellenőrzésben részt vevő személyzet számára hozzáférést kell biztosítani a gyártási területekhez és a minőség-ellenőrzés értékeléséhez szükséges valamennyi dokumentumhoz, beleértve a következőket:

- a) specifikációk;
- b) a mintavételt és vizsgálatot leíró eljárások;
- c) vizsgálati jelentések és vizsgálati tanúsítványok;
- d) a műszerek kalibrálására és minősítésére, valamint a berendezések karbantartására és a vonatkozó nyilvántartások vezetésére vonatkozó eljárások;
- e) adott esetben a vizsgálati módszerek validálási nyilvántartásai;
- f) szükség esetén a levegőre, vízre és más kiszolgáló rendszerekre vonatkozó környezeti monitoring adatok;
- g) a specifikációknak és trendeknek nem megfelelő eredmények kivizsgálására szolgáló eljárások.

(6) A releváns minőség-ellenőrzési adatokat, például a vizsgálati eredményeket, a hozamokat és a környezeti adatokat olyan módon kell értékelni, amely lehetővé teszi a trendek értékelését. A specifikációknak való meg nem felelés vagy jelentős atipikus trendek esetén értékelni kell a piacon lévő tételekre gyakorolt lehetséges hatásukat. Amennyiben az értékelést követően megállapítást nyer, hogy ezek hatással lehetnek a forgalomba hozott állatgyógyászati készítmény minőségére, vagy ellátási hiányra lehet számítani, erről tájékoztatni kell az illetékes hatóságokat.

(7) A kész állatgyógyászati készítmény értékesítés vagy forgalmazás céljából történő felszabadítása előtt minőség-ellenőrzést kell végezni. Ennek az ellenőrzésnek ki kell terjednie minden releváns tényezőre, beleértve a gyártási feltételeket, a gyártásközi vizsgálatok eredményeit, a gyártási (beleértve a csomagolási) dokumentáció felülvizsgálatát, a késztermékre vonatkozó specifikációknak való megfelelést és a kész csomagolt termék vizsgálatát.

(8) A minőség-ellenőrzési tevékenységek kiszervezhetők, feltéve, hogy teljesülnek a 43. cikkben meghatározott követelmények. Amennyiben az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált anyagokra vonatkozó vizsgálatokat kiszervezik, a gyártónak közvetlenül vagy harmadik félen keresztül ellenőrzéseket kell végeznie a helyes gyártási gyakorlat vonatkozó követelményeinek és a megadott előírásoknak vagy módszereknek való megfelelés biztosítása érdekében.

34. cikk

Mintavétel

(1) Mintavételi tervet kell készíteni, amely figyelembe veszi az állatgyógyászati készítmény minőségével kapcsolatos kockázatokat, és kitér a gyártási folyamat során felhasznált különböző anyagokra, valamint a különböző gyártási szakaszokra.

(2) A mintáknak reprezentatívnak kell lenniük arra az anyag- vagy terméktételre nézve, amelyből származnak. A mintavételt olyan írásbeli eljárásoknak megfelelően kell elvégezni, amelyek ismertetik legalább a következőket:

- a) a minta tervezett mennyisége;
- b) a használandó berendezések és tárolótartályok;
- c) óvintézkedések a szennyeződés megelőzése érdekében;
- d) egyéb óvintézkedések, különösen steril vagy káros anyagok esetében;
- e) a mintákra vonatkozó tárolási feltételek;
- f) a használt berendezések tisztítására vonatkozó utasítások.

(3) A mintavételért felelős személyzet képzésben részesül a következőkkel kapcsolatban:

- a) mintavételi technikák és berendezések;
- b) a keresztszennyeződés kockázatai;
- c) az instabil vagy steril anyagokkal kapcsolatos óvintézkedések;
- d) a váratlan vagy szokatlan körülmények dokumentálásának szükségessége;
- e) a mintavételi eljárások végrehajtásához kapcsolódó egyéb szempontok.

(4) A minták befogadására szolgáló tartályt címkével kell ellátni, amelyen szerepel a tartalom, a gyártási tétel száma, a mintavétel időpontja és a mintavételezett tartály. Ha a tárolótartályok túl kicsik, fontolóra lehet venni vonalkódok vagy más olyan eszközök használatát, amelyek lehetővé teszik az említett információkhoz való hozzáférést.

A minták tárolótartályait úgy kell kezelni és tárolni, hogy minimálisra csökkenjen a keveredés vagy a tartalmuk romlásának kockázata. Biztosítani kell a forgalombahozatali engedélyben meghatározott tárolási feltételeket.

(5) A mintákat meg kell őrizni és az illetékes hatóságok rendelkezésére kell bocsátani a következő időszakokban:

- a) A késztermékek minden egyes tételéből származó referenciamintákat és/vagy ellenmintákat a lejáratí időt követően legalább egy évig meg kell őrizni. A referenciamintát a kész közvetlen csomagolásában, lezárt állapotban kell tárolni. Nagy térfogatú kiszerezések esetében azonban, amennyiben nem lehetséges az egyes tételekből vett mintákat a végső csomagolásban tartani, a gyártó biztosítja, hogy minden tételből elegendő reprezentatív mintát tároljanak, és hogy a tárolásra használt tárolótartály ugyanabból az anyagból készüljön, mint az a közvetlen tárolótartály, amelyben a terméket forgalmazzák;
- b) Az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált, az oldószerektől, gázoktól vagy víztől eltérő anyagok referenciamintáit a termék felszabadítását követően legalább két évig meg kell őrizni. Ez az időszak lerövidíthető, ha az anyagnak a vonatkozó előírásban feltüntetett stabilitási időtartama ennél rövidebb.
- c) A csomagolóanyagok mintáit az érintett késztermék eltarthatósági ideje alatt megőrizni. E célból a referenciaminták és/vagy ellenminták részeként a nyomtatott anyagok megőrzése is elfogadható.

Késztermékek esetében a referencia- és ellenminták egymással felcserélhetőnek tekinthetők.

(6) A referenciaminták elegendő méretűek ahhoz, hogy a forgalombahozatali engedélynek megfelelően a tételen legalább két alkalommal teljes analitikai ellenőrzést végezzenek.

(7) Azokban az esetekben, amikor a forgalombahozatali engedély jogosultja nem a gyártási tételek felszabadításáért felelős szervezet, vagy ha több telephely felelős a gyártásért vagy a gyártási tételek felszabadításáért, a referenciaminták és az ellenminták vételért és tárolásáért való felelősséget írásban kell meghatározni.

(8) Biztosítani kell, hogy az állatgyógyászati készítmény eltarthatósági ideje alatt megfelelő vizsgálatokat lehessen végezni.

35. cikk

Vizsgálat

(1) Vizsgálatokat kell végezni annak biztosítása érdekében, hogy a késztermék minden tétele megfeleljen a vonatkozó előírásoknak és a forgalombahozatali engedély feltételeinek. A vizsgálatokat a termék minősége szempontjából fontos feltételek ellenőrzése érdekében a gyártás megfelelő szakaszaiban kell elvégezni. A vizsgálati módszereket validálni kell.

(2) Az elvégzett vizsgálatokról a következő nyilvántartást kell vezetni:

- a) az anyag vagy termék neve és adott esetben a gyógyszerforma;
- b) tételszám és adott esetben a gyártó vagy beszállító;
- c) hivatkozások a vonatkozó előírásokra és vizsgálati eljárásokra;
- d) vizsgálati eredmények, beleértve a megfigyeléseket és számításokat, valamint hivatkozás a vizsgálati tanúsítványokra;
- e) a vizsgálat időpontja;
- f) a vizsgálatot végző személyek azonosítása;
- g) a vizsgálatot és a számításokat ellenőrző személyek azonosítása, adott esetben;

- h) a jóváhagyásról vagy elutasításról szóló egyértelmű nyilatkozat (vagy a státuszról szóló egyéb határozat) és a felelős személy aláírása és keltezés;
- i) hivatkozás a használt berendezésre.

(3) A referenciastandardok megfelelőek a rendeltetésszerű felhasználás szempontjából. Dokumentálni kell a minősítési vagy tanúsítási státuszukat. Minden olyan esetben, amikor léteznek hivatalosan elismert forrásból származó gyógyszerkönyvi referenciastandardok, lehetőleg azokat kell elsődleges referenciastandardként használni, kivéve külön indokolt esetekben. A másodlagos szabványok alkalmazását dokumentálni kell, és igazolni kell az elsődleges szabványok tekintetében való nyomonkövethetőségüket. A megfelelő monográfiában leírt célra gyógyszerkönyvi anyagokat kell használni, kivéve, ha az érintett illetékes hatóság ettől eltérő engedélyt ad.

(4) A minőség-ellenőrzési vizsgálatokhoz használt anyagok, például reagensek, tápközegek, üvegáruk és referencia-standardok megfelelő minőségűek, és a gyártó utasításai szerint kell használni őket, kivéve tudományosan indokolt esetben. A reagensek és tápközegek lejáratí idejét a különleges tárolási feltételekkel együtt fel kell tüntetni a címkén. Az átvételkor vagy használat előtt szükség esetén mérlegelni kell az azonosság ellenőrzését vagy vizsgálatát.

(5) Adott esetben az összetevők, anyagok vagy termékek vizsgálatához használt állatokat használat előtt karanténba kell helyezni. Olyan módon kell tartani és ellenőrizni őket, amely biztosítja a rendeltetésszerű felhasználásra való alkalmasságukat. Ezenkívül azonosítani kell őket, és megfelelő nyilvántartást kell vezetni a használatuk előzményeiről.

(6) A felhasznált mikrobiológiai közegeket és törzseket a szabványos eljárásnak megfelelően fertőtleníteni kell, illetve a keresztszennyeződés megelőzése érdekében ártalmatlanítani kell.

36. cikk

Termékkövető stabilitási program

(1) A forgalombahozatali engedély megadását követően egy programot kell végrehajtani annak ellenőrzésére, hogy a forgalombahozatali engedélyben meghatározott vonatkozó tárolási feltételek mellett és a forgalomba hozatalra szánt csomagolásban az állatgyógyászati készítmény az eltarthatósági ideje alatt megfelel-e az előírásoknak (a továbbiakban: termék követő stabilitási program).

(2) A termék követő stabilitási programot írásos protokollban kell ismertetni, amely részletezi többek között a tételek számát, az alkalmazandó vizsgálati módszereket, az elfogadási kritériumokat és a vizsgálati intervallumokat. A termék követő stabilitási program módszertana eltérhet a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben benyújtott stabilitási adatok megszerzése során alkalmazott megközelítéstől (például eltérő vizsgálati gyakoriság), feltéve, hogy ez indokolt.

(3) A termék követő stabilitási vizsgálatokat általában a gyártó által felszabadított készterméken kell elvégezni, kivéve, ha más megközelítés külön indokolt. Ha az intermediereket vagy ömlesztett termékeket hosszabb ideig tárolják, mérlegelni kell, hogy a termék követő stabilitási programba bevonják-e azokat a tételeket, amelyeket hosszabb ideig tárolt anyagokból gyártottak. A rekonstituált termékeken nem kell stabilitási vizsgálatokat végezni a termék követő stabilitási program részeként.

(4) A tételek számának és a vizsgálatok gyakoriságának megfelelőnek kell lennie ahhoz, hogy lehetővé tegye a trendek elemzését, és figyelembe kell vennie a kockázatokat, például a gyártásban bekövetkező jelentős változásokat, a jelentős eltéréseket, valamint az átdolgozási vagy újrafeldolgozási műveleteket. Minden hatóanyag-tartalom és minden csomagolástípus esetében évente legalább egy terméktételt bele kell vonni a termék követő stabilitási programba, kivéve, ha egy adott évben egyetlen terméket sem gyártanak, vagy más gyakoriság indokolt. Különösen abban az esetben, ha a termék követő stabilitás-ellenőrzés állatok felhasználásával történő vizsgálatot tesz szükségessé, és nem állnak rendelkezésre megfelelő alternatív technikák, a vizsgálatok gyakorisága módosítható. Ha a protokoll tudományosan indokolja, szélsőérték-alapú megközelítés és mátrixalapú megközelítés alkalmazható.

(5) A termék követő stabilitási vizsgálatok eredményeit rendszeresen felül kell vizsgálni, és a kulcsfontosságú személyzet és különösen a meghatalmazott személy rendelkezésére kell bocsátani. Az összes generált adat összefoglalóját meg kell őrizni.

37. cikk

A vizsgálati módszerek technikai átadása

- (1) A vizsgálati módszer átadása előtt az átadó helynek meg kell győződnie arról, hogy a vizsgálati módszer megfelel a forgalombahozatali engedély feltételeinek és a vonatkozó szabályozási követelményeknek.
- (2) A vizsgálati módszereknek az egyik laboratóriumból (átadó laboratóriumból) egy másik laboratóriumba (fogadó laboratóriumba) történő átadását részletes protokoll ismerteti.
- (3) A protokoll többek között a következő elemeket tartalmazza:
- a) az elvégzendő vizsgálat és az átadásra kerülő vizsgálati módszer azonosítása;
 - b) a speciális képzési követelmények meghatározása;
 - c) a vizsgálandó szabványok és minták meghatározása;
 - d) a vizsgálati tételek egyedi szállítási és tárolási körülményeinek meghatározása;
 - e) elfogadási kritériumok.
- (4) A protokolltól való eltéréseket a technikai átadási folyamat lezárása előtt ki kell vizsgálni. A technikai átadási jelentés dokumentálja a folyamat összehasonlító eredményét, és adott esetben azonosítja azokat a területeket, ahol szükség van a vizsgálati módszerek további revalidálására.

VIII. FEJEZET

TANÚSÍTÁS ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSA

38. cikk

Meghatalmazott személy

- (1) Az Unióban az állatgyógyászati készítmények minden gyártóhelyének rendelkeznie kell legalább egy meghatalmazott személlyel.
- (2) Az (EU) 2019/6 rendelet 97. cikkének (6) bekezdésében meghatározott kötelezettségnek való megfelelés érdekében a meghatalmazott személy legalább a következő szempontokat ellenőrzi:
- a) az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált anyagok és a csomagolóanyagok eredete és a rájuk vonatkozó előírások megfelelnek a forgalombahozatali engedély feltételeinek;
 - b) a hatóanyagokat a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően gyártották, és a helyes forgalmazási gyakorlatnak megfelelően forgalmazták;
 - c) adott esetben a gyártás során felhasznált valamennyi anyag vírusos és mikrobiológiai biztonsági és TSE-státusza (fertőző szivacsos agyvelőbántalom) megfelel a forgalombahozatali engedély feltételeinek;
 - d) valamennyi gyártási lépést, beleértve az ellenőrzéseket és vizsgálatokat, a forgalombahozatali engedélynek megfelelően és az abban engedélyezett gyártóhelyen, a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően hajtották végre;
 - e) minden szükséges gyártásközi ellenőrzést és további ellenőrzést elvégeztek, beleértve a környezeti nyomon követést, és megfelelő nyilvántartások állnak rendelkezésre;
 - f) a késztermék minőség-ellenőrzési vizsgálati adatai azt mutatják, hogy a termék megfelel a vonatkozó előírásoknak vagy adott esetben a valós idejű felszabadítási vizsgálati programnak;
 - g) a termékkövető stabilitási adatok továbbra is alátámasztják a tanúsítást;
 - h) a gyártási folyamatról vagy a vizsgálatról való bármely eltérés hatását értékelték, és minden további ellenőrzés és vizsgálat lezárult;
 - i) a gyártási folyamatban vagy a vizsgálatban bekövetkezett változások hatását értékelték, és minden további ellenőrzést és vizsgálatot elvégeztek;

- j) a gyártóhelyek és a hatóanyagok gyártásában vagy vizsgálatában részt vevő helyek ellenőrzései alátámasztják a tétel tanúsítását;
- k) alvállalkozói megállapodásokban előírt, a kiszervezett gyártás vagy vizsgálat végrehajtásához kapcsolódó intézkedések vannak érvényben;
- l) minden, olyan kérdéssel kapcsolatos vizsgálat, amely hatással lehet a tanúsítás tárgyát képező tétel minőségére, olyan mértékben lezárult, hogy alátámassza a tétel tanúsítását;
- m) az önellenőrzési program aktív.

A meghatalmazott személy, bár felelős az első albekezdésben meghatározott ellenőrzések elvégzésének biztosításáért, ezeket a feladatokat átruházhatja a megfelelően képzett személyzetre vagy harmadik felekre.

(3) A meghatalmazott személy hozzáféréssel rendelkezik minden olyan dokumentációhoz, amely a felelősségi körébe tartozó lépések szempontjából releváns, beleértve a forgalombahozatali engedély azon részleteit, amelyek annak értékeléséhez szükségesek, hogy a vonatkozó követelmények teljesültek-e, valamint az állatgyógyászati készítmény teljes gyártási folyamatára vonatkozó releváns adatokat, beleértve adott esetben a behozatali tevékenységeket.

(4) Amennyiben egy állatgyógyászati készítmény egy tételének értékelésében egynél több meghatalmazott személy vesz részt, a felelősségi körök megosztását – beleértve az eltérések értékelésével kapcsolatos felelősség részleteit – egyértelműen, írásban meg kell határozni.

(5) A meghatalmazott személy olyan, harmadik felek által végzett ellenőrzésekre támaszkodhat, amelyek igazolják a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelést adott gyártóhelyeken. Ilyen esetekben a 43. cikkben foglalt követelmények alkalmazandók. A meghatalmazott személy hozzáféréssel rendelkezik minden olyan dokumentumhoz, amely az ellenőrzés eredményének felülvizsgálata szempontjából releváns.

Az ellenőrzési jelentés jóváhagyásánál a meghatalmazott személy figyelembe veszi a következőket:

- a) az ellenőrzési jelentés foglalkozik-e a helyes gyártási gyakorlat általános követelményeivel, például a minőségirányítási rendszerrel, valamint a beszállított termékkel kapcsolatos gyártási és minőség-ellenőrzési eljárásokkal, kellő részletességgel ahhoz, hogy arra a következtetésre lehessen jutni, hogy az ellenőrzés tárgyát képező releváns tevékenységek megfelelnek a forgalombahozatali engedélynek és a helyes gyártási gyakorlatnak;
- b) kiszervezett tevékenységek esetében azt, hogy ellenőrizték-e a forgalombahozatali engedélynek és a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelést.

39. cikk

Tanúsítás és a gyártási tételek felszabadítása

(1) Az állatgyógyászati készítmények tételei csak azt követően szabadíthatók fel értékesítés vagy forgalomba hozatal céljából, hogy egy meghatalmazott személy – ellenőrzési jelentés révén – tanúsítja, hogy az állatgyógyászati készítmény minden egyes tételének gyártása és vizsgálata a forgalombahozatali engedély követelményeinek és a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően történt. A tanúsítást csak a gyártónak a forgalombahozatali engedélyben szereplő meghatalmazottja végezheti el. A gyártási tétel felszabadítására vonatkozó tanúsítvány mintája a VIII. mellékletben található.

(2) A meghatalmazott személy csak akkor támaszkodhat valós idejű felszabadítási vizsgálatra vagy parametrikus felszabadításra, ha teljesülnek a IX. mellékletben meghatározott feltételek és követelmények.

(3) Az (1) bekezdésben említett tanúsítás bizonyítékát a meghatalmazott személy nyilvántartásba veszi vagy egy azzal egyenértékű, erre a célra szolgáló dokumentumban feljegyezi. Ezt a nyilvántartást vagy az azzal egyenértékű dokumentumot naprakészen kell tartani, és az illetékes hatóság rendelkezésére kell bocsátani egy évig annak a tételnek a lejártát követően, amelyre vonatkozik, vagy legalább öt évig azt követően, hogy a meghatalmazott személy tanúsította a tételt; attól függően, hogy melyik a hosszabb időszak.

(4) Az állatgyógyászati készítmény tételének tanúsítását végző meghatalmazott személy teljes felelősséget vállalhat a tétel gyártásának valamennyi szakaszáért, vagy megoszthatja ezt a felelősséget más olyan meghatalmazott személyekkel, akik igazolták egyes lépések megfelelőségét a tétel gyártása és ellenőrzése során.

Ha egy gyártóhely csak részleges gyártási tevékenységet végez, az adott helyen a meghatalmazott személy legalább azt igazolja, hogy az adott gyártóhelyen végzett műveleteket a helyes gyártási gyakorlatnak és a gyártóhely felelősségi körébe tartozó műveleteket részletező írásbeli megállapodás feltételeinek megfelelően végezték. Részleges gyártásra csak a forgalombahozatali engedély feltételeivel összhangban engedélyezett gyártóhelyen kerülhet sor. A részleges gyártás igazolására vonatkozó mintadokumentum a VIII. mellékletben található.

(5) Amennyiben a késztermék különböző tételei az ömlesztett termék ugyanazon tételéből származnak, a késztermék különböző tételeinek tanúsítása alapulhat egy korábban tanúsított tétel minőség-ellenőrzési vizsgálatán, feltéve, hogy a minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján indokolt. A meghatalmazott személy legalább a következőket ellenőrzi:

- a) betartották-e az ömlesztett termék csomagolás előtti tárolására vonatkozó követelményeket;
- b) a késztermék tételét az előírt körülmények között tárolták, illetve adott esetben szállították;
- c) a szállítmány továbbra is biztonságos, és nincs jele a tárolás vagy szállítás alatti manipulációnak;
- d) azonosították a terméket;
- e) a vizsgált minták reprezentatívak az ömlesztett termék tételéből származó valamennyi készterméktételre nézve.

(6) Amennyiben a meghatalmazott személy az (1) bekezdésnek megfelelően tanúsítja az állatgyógyászati készítmény egy tételét, a felszabadított státuszt a terméket kibocsátó gyártóhelynek küldött hivatalos és egyértelmű értesítéssel adja meg az adott tételnek.

(7) A (6) bekezdésben említett felszabadított státusz megadásáig a tétel a gyártóhelyen marad, vagy karantén alatt egy másik, erre a célra engedélyezett gyártóhelyre szállítják. Biztosítékokat kell bevezetni annak biztosítására, hogy a nem tanúsított tételeket ne szabadítsák fel. Ezek a biztosítékok lehetnek fizikaiak (elkülönítés és címkézés) vagy elektronikusak (validált számítógépes rendszerek használatával). Ha a nem tanúsított tételeket egyik engedélyezett gyártóhelyről a másikra szállítják, az idő előtti felszabadítást megakadályozó biztosítékoknak érvényben kell maradniuk.

40. cikk

Az állatgyógyászati készítmények behozatalával kapcsolatos további megfontolások

(1) Az (EU) 2019/6 rendelet 97. cikkének (7) bekezdésében meghatározott kötelezettségnek való megfelelés érdekében a meghatalmazott személy általi tanúsításra csak a fizikai behozatal követően kerülhet sor. A fizikai behozatal helyét és a tanúsításért/igazolásért felelős meghatalmazott személy telephelyét az (EU) 2019/6 rendelet 88. cikkének (1) bekezdésével összhangban engedélyezni kell.

(2) A behozott termék mintavételének teljes mértékben reprezentatívnak kell lennie a tételre nézve. A behozott tétel vizsgálatához szükséges mintavételnek, valamint a referencia- és/vagy ellenminták esetében a mintavételnek vagy az Unióba való érkezést követően, vagy a harmadik országbeli gyártóhelyen, dokumentált eljárásnak megfelelően kell történnie. A mintavétellel kapcsolatos felelősségi köröket a gyártóhelyek közötti írásbeli megállapodásban kell meghatározni. Az Unión kívül vett mintákat ugyanolyan szállítási feltételek mellett kell szállítani, mint az általuk reprezentált tételt.

(3) Amennyiben a mintavétel harmadik országbeli gyártóhelyen történik, a (2) bekezdésben említett dokumentált eljárást a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel összhangban indokolni kell, és legalább a következőket kell tartalmaznia:

- a) a gyártási tevékenységek ellenőrzése, beleértve a mintavételt a harmadik országbeli gyártóhelyen, valamint mind a tétel, mind a minták későbbi szállításának értékelése annak biztosítása érdekében, hogy a minták reprezentatívak legyenek a behozott tételre nézve;

- b) átfogó elemzés, amely alátámasztja azt a következtetést, hogy a harmadik országban vett minták a behozatalt követően reprezentatívak a tételre nézve, beleértve legalább a következőket:
- a mintavételi eljárás leírása,
 - a minta és a behozott tétel szállítási körülményeinek ismertetése, minden eltérést indokolni kell,
 - a harmadik országban és a behozatal után vett minták összehasonlító elemzése. Eltérések vagy a trendeknek való meg nem felelés esetén ezeket dokumentálni kell és ki kell vizsgálni,
 - a mintavétel és a tétel behozatala, valamint az adatok előállítása közötti időintervallum figyelembevétele a megfelelő meghatározott határértékek alátámasztására,
- c) a behozatal után vett mintákat rendszeresen, szűrőpróbaszerűen elemezni kell annak igazolására, hogy harmadik országban vett mintákra továbbra is lehet támaszkodni;
- d) bármely tétel tanúsítása előtt ellenőrizni kell a késztermék és a minták tárolási és szállítási körülményeit;
- e) a harmadik országbeli gyártóhely által rendelkezésre bocsátott tételdokumentációt az importőr számára érthető formátumban és nyelven kell elkészíteni;
- f) a vonatkozó megrendelési és szállítási dokumentációnak ellenőrzés céljából rendelkezésre kell állnia a tanúsításért felelős gyártóhelyen;
- g) amennyiben a tételeket részekre bontják, és a részmennyiségeket külön importálják, a mennyiségek egyeztetését ellenőrizni és dokumentálni kell. Minden eltérést ki kell vizsgálni a tétel tanúsításáért felelős meghatalmazott személy felelőssége mellett;
- h) a tanúsításért felelős gyártóhelynek biztosítania kell, hogy termékkövető stabilitási program álljon rendelkezésre, és hogy referencia- és ellenmintákat vegyenek. A termékkövető stabilitási program a harmadik ország gyártóhelyén is végrehajtható.
- (4) A tanúsításért felelős gyártóhely minősíti a harmadik országbeli gyártót, és rendszeresen nyomon követést végez – többek között helyszíni ellenőrzések révén – a helyes gyártási gyakorlatnak és a forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelés biztosítása érdekében.

41. cikk

Újracsomagolási műveletek

A kizárólag az újracsomagolási műveletekben részt vevő gyártóhely meghatalmazott alkalmazottja tanúsíthatja, hogy az újracsomagolás a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó releváns követelményeknek megfelelően történt.

42. cikk

A nem tervezett eltérések kezelése

Amennyiben a gyártási folyamattal vagy az analitikai ellenőrzési módszerekkel kapcsolatban nem tervezett eltérésre kerül sor, egy meghatalmazott személy csak akkor igazolhatja a megfelelőséget vagy tanúsíthatja a tételt, ha teljesülnek a következő feltételek:

- a) teljesülnek a hatóanyagokra, segédanyagokra, csomagolóanyagokra és késztermékekre vonatkozó előírások;
- b) az eltérés hatásának részletes értékelése alátámasztja azt a következtetést, hogy az előfordulás nem gyakorol negatív hatást a termék minőségére, biztonságosságára vagy hatásosságára;
- c) adott esetben értékelték annak szükségességét, hogy az érintett tételt/tételeket bevonják a termékkövető stabilitási programba.

IX. FEJEZET

KISZERVEZETT TEVÉKENYSÉGEK

43. cikk

A kiszervezett tevékenységekre vonatkozó követelmények

- (1) Az állatgyógyászati készítmények gyártásával vagy ellenőrzésével kapcsolatos műveletek kiszervezésének írásbeli szerződés útján kell történnie, amely egyértelműen meghatározza az egyes felek felelősségi körét.
- (2) A gyártónak (a továbbiakban: megbízó) értékelnie kell, hogy a szerződő fél (a továbbiakban: megbízott) alkalmas-e a kiszervezett tevékenységek elvégzésére.
- (3) A megbízónak biztosítani kell, hogy a kiszervezett tevékenységek elvégzéséhez megfelelően tájékoztassák a megbízottat, és hogy a megbízott tisztában legyen a termékkel vagy a munkával kapcsolatos minden olyan problémával, amely veszélyt jelenthet a helyiségekre, berendezésekre, személyzetre, egyéb anyagokra vagy egyéb termékekre nézve.
- (4) A szerződésben a következő további szempontokra is ki kell térni:
- a) a megbízottnak be kell tartania a helyes gyártási gyakorlatot;
 - b) a megbízottnak lehetővé kell tennie, hogy a megbízó és az illetékes hatóságok ellenőrzéseket vagy vizsgálatokat végezzenek a kiszervezett tevékenységekkel kapcsolatban;
 - c) a kiszervezett tevékenységekkel kapcsolatos valamennyi nyilvántartást, valamint a referenciamintákat át kell adni a megbízónak vagy hozzáférést kell biztosítani számára ezekhez;
 - d) a megbízott a megbízó írásbeli felhatalmazása nélkül nem adhatja alvállalkozásba a szerződés értelmében rábízott műveleteket.
- (5) A megbízónak felül kell vizsgálnia és értékelnie kell a kiszervezett tevékenységekkel kapcsolatos nyilvántartásokat és eredményeket, és adott esetben meg kell tennie a megfelelő intézkedéseket.

X. FEJEZET

MINŐSÉGI HIBÁK ÉS A TERMÉKEK VISSZAHÍVÁSA

44. cikk

Minőségi hibák

- (1) Létre kell hozni egy rendszert annak biztosítására, hogy minden minőséggel kapcsolatos – akár szóban, akár írásban – benyújtott panaszt nyilvántartásba vegyenek és alaposan kivizsgáljanak, valamint hogy végrehajtsák a megfelelő intézkedéseket, beleértve adott esetben az állatgyógyászati készítmények visszahívását.
- (2) A minőséggel kapcsolatos panaszok kezeléséért és a minőségi hibák kivizsgálásáért felelős személyzetnek – az indokolt esetek kivételével – függetlennek kell lennie a marketing- és értékesítési osztálytól. Ha az érintett tételek tanúsításában részt vevő meghatalmazott személy nem vesz részt a vizsgálatban, időben tájékoztatni kell.
- (3) Működési eljárásokat kell kidolgozni, amelyek ismertetik a minőséggel kapcsolatos panasz beérkezésekor meghozandó intézkedéseket. Ezeknek a működési eljárásoknak ki kell terjedniük legalább a következőkre:
- a) a minőségi hiba mértékének meghatározása;
 - b) a minőségi hiba által jelentett kockázatok értékelése;
 - c) a minőségi hiba lehetséges kiváltó okainak azonosítása, vagy ha ilyen ok nem állapítható meg, a legvalószínűbb ok;
 - d) megfelelő kockázatminimalizálási intézkedések szükségessége;

- e) korrekciós vagy megelőző intézkedések szükségessége;
 - f) annak értékelése, hogy a visszahívási intézkedések milyen hatást gyakorolhatnak az állatgyógyászati készítmény elérhetőségére;
 - g) a szükséges belső és külső kommunikáció.
- (4) Ha a minőséggel kapcsolatos panaszok és a feltételezett minőségi hibák kezelését egy szervezeten belül központilag kezelik, dokumentálni kell az érintett felek egymáshoz viszonyított szerepét és felelősségét.
- (5) Ha az állatgyógyászati készítményt olyan szervezet állítja elő, amely nem a forgalombahozatali engedély jogosultja, a gyártó, a forgalombahozatali engedély jogosultja és bármely más érintett harmadik fél szerepét és felelősségét írásban kell meghatározni.
- (6) Ha egy tételben minőségi hibát fedeznek fel vagy gyanítanak, mérlegelni kell, hogy szükség van-e más tételek vagy adott esetben más termékek ellenőrzésére annak megállapítása érdekében, hogy azok is érintettek-e. Azokat a tételeket, amelyekben jelen lehet a hibás tételek vagy összetevők egy része, meg kell vizsgálni.
- (7) A minőségi hibákkal kapcsolatos vizsgálatoknak magukban kell foglalniuk a minőségi hibákról szóló korábbi jelentések vagy bármely más olyan releváns információ felülvizsgálatát, amely konkrét vagy visszatérő problémákra utal.
- (8) A vizsgálat során kiemelt feladat annak biztosítása, hogy megfelelő kockázatminimalizálási intézkedéseket hozzanak. Minden elfogadott határozatnak és intézkedésnek tükröznie kell a kockázat mértékét, és azokat dokumentálni kell. A végrehajtott korrekciós és megelőző intézkedések hatékonyságát nyomon kell követni.
- (9) A minőségi hibákat időben jelenteni kell a forgalombahozatali engedély jogosultjának. Az illetékes hatóságokat is tájékoztatni kell olyan igazolt minőségi hiba esetén, amely a termék visszahívásához vagy a kínálat rendellenes korlátozásához vezethet. A 42. cikkben leírt nem tervezett eltéréseket nem kell bejelenteni.
- (10) A minőségi hibák kezelésére irányuló intézkedések arányosak a kockázatokkal, és kiemelten kell kezelni a kezelt állatok védelmét és a felhasználók biztonságát. Amennyiben lehetséges, a meghozandó intézkedéseket előzetesen meg kell vitatni az érintett illetékes hatóságokkal.

45. cikk

Termék visszahívások

- (1) Meg kell határozni a termékek visszahívására vonatkozó eljárásokat, amelyek magukban foglalják a visszahívás kezdeményezésének módját, a visszahívás esetén értesítendő személyt (beleértve az érintett hatóságokat), valamint a visszahívott anyag kezelésének módját. Egyértelműen meg kell határozni a gyártónak és a forgalombahozatali engedély jogosultjának a visszahívási eljárások kezdeményezésével és megszervezésével kapcsolatos szerepét és feladatait.
- (2) Biztosítani kell, hogy a visszahívási műveletek azonnal és bármikor megkezdődhessenek. Bizonyos esetekben, valamint a fogyasztók vagy az állatok egészségének védelme érdekében szükség lehet a termékek visszahívására még azt megelőzően, hogy megállapítanak a minőségi hiba kiváltó okát vagy teljes mértékét.
- (3) A visszahívási eljárás hatékonyságát rendszeresen értékelni kell, többek között munkaidőben és azon kívül is. Mérlegelni kell a visszahívási próbaintézkedések végrehajtásának lehetőségét, és dokumentálni kell ezen értékelés eredményét.
- (4) A visszahívott termékeket azonosítani kell, és a sorsukra vonatkozó döntés meghozataláig elkülönítve, biztonságos területen kell tárolni őket. A visszahívási eljárás előrehaladását dokumentálni kell a visszahívási eljárás lezárásáig és a zárójelentés kiadásáig, beleértve az érintett termékek vagy tételek leszállított és visszanyert mennyiségének egyeztetését.
- (5) A visszahívási eljárás kezdeményezése előtt valamennyi érintett illetékes hatóságot tájékoztatni kell, kivéve, ha a fogyasztók vagy az állatok egészségének védelme érdekében sürgős intézkedésre van szükség. Az illetékes hatóságokat abban az esetben is tájékoztatni kell, ha nem javasolnak visszahívási intézkedést egy hibás tétel vonatkozásában, mivel a tétel lejárt.
- (6) A visszahívások mellett léteznek más kockázatsökkentő intézkedések is – például a megfelelő információk továbbítása az egészségügyi szakembereknek –, amelyek figyelembe vehetők a minőségi hibákból eredő kockázatok kezelése érdekében. Az ilyen intézkedéseket meg kell vitatni az illetékes hatóságokkal, akiknek el kell fogadniuk azokat.

XI. FEJEZET

ZÁRÓ RENDELKEZÉSEK

46. cikk

Hatálybalépés és alkalmazás

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet 2026. július 16-tól kell alkalmazni.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2025. október 17-én.

a Bizottság részéről

az elnök

Ursula VON DER LEYEN

I. MELLÉKLET

STERIL TERMÉKEK ÉS ASZEPTIKUS GYÁRTÁS

I. SZAKASZ

HATÁLY

Az ebben a mellékletben meghatározott kiegészítő követelmények a steril termékek és az aszeptikus gyártást igénylő termékek gyártására vonatkoznak.

II. SZAKASZ

ÁLTALÁNOS ELVEK

- II.1. A steril termékek gyártására különleges követelmények vonatkoznak a mikrobiológiai szennyezettség, valamint a részecske- és endotoxin-/pirogénszennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében. Különösen a következő szempontokat kell figyelembe venni:
- a) a helyiségeket, berendezéseket és folyamatokat megfelelően kell kialakítani, minősíteni és/vagy validálni, és adott esetben folyamatos ellenőrzésnek kell alávetni. Mérlegelni kell a megfelelő technológiák (például a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek, az izolátorok, robotrendszerek, gyors/alternatív módszerek és folyamatos nyomonkövetési rendszerek) alkalmazását annak érdekében, hogy növeljék a terméknek az endotoxin-/pirogén- és részecskeszennyeződés, valamint a mikrobiológiai szennyeződés potenciális külső forrásaival szembeni védelmét, és segítsék a környezetben és a termékben előforduló potenciális szennyező anyagok gyors észlelését;
 - b) a személyzetnek megfelelő képzettséggel és tapasztalattal kell rendelkeznie, valamint megfelelő képzésben kell részesülnie, különösen a steril termékek védelmével kapcsolatos elvek terén;
 - c) a steril termékek gyártási folyamatait és a kapcsolódó ellenőrző rendszereket (a folyamattal kapcsolatos szempontokra, valamint a vonatkozó műszaki és mikrobiológiai ismeretekre is kiterjedő) megfelelő ismeretekkel rendelkező személyzetnek kell megterveznie, üzembe helyeznie, minősítenie, ellenőriznie és rendszeresen felülvizsgálnia;
 - d) a nyersanyagokat és csomagolóanyagokat megfelelően ellenőrizni kell és meg kell vizsgálni annak biztosítása érdekében, hogy a bioterhelés és az endotoxin/pirogén szintje megfelelően legyen a felhasználás szempontjából;
 - e) a steril termékek kiszéréssel és tárolásával kapcsolatos folyamatok nem veszélyeztethetik a termék sterilitását. Az e tekintetben figyelembe veendő szempontok közé tartozik a tárolótartályok sértetlensége és a megfelelő tárolási körülmények fenntartása;
 - f) a tétel tanúsítását/felszabadítását megelőzően minden meg nem felelést, például a sterilitási vizsgálat nem megfelelő eredményeit, a környezeti monitoring eltéréseit vagy a megállapított eljárásoktól való eltéréseket megfelelően ki kell vizsgálni. A kivizsgálás során meg kell határozni a folyamatra és a termék minőségére gyakorolt lehetséges hatást, valamint azt, hogy ez hatással lehet-e bármely más folyamatra vagy tételre. Egy terméknek vagy tételnek a vizsgálat hatálya alá vonásának vagy az abból való kizárásának okát egyértelműen meg kell indokolni és nyilvántartásban rögzíteni kell.
- II.2. A folyamatokat, berendezéseket, helyiségeket és gyártási tevékenységeket a lehetséges minőségi kockázatok proaktív azonosítása, értékelése és ellenőrzése érdekében a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel összhangban kell irányítani/kezelti. A nyomon követés vagy vizsgálat önmagában nem tekinthető elegendőnek a sterilitás biztosításához.
- II.3. A gyártó szennyeződés-ellenőrzési stratégiát dolgoz ki és hajt végre a telephelyen. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia célja a szennyeződés elkerülése azáltal, hogy azonosítja az összes kritikus ellenőrzési pontot, és értékeli a kockázatok kezelése érdekében végrehajtott valamennyi ellenőrzési (tervezési, eljárási, technikai és szervezési) és nyomonkövetési intézkedés hatékonyságát. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia hatékonyságát rendszeresen felül kell vizsgálni, és adott esetben naprakésszé kell tenni a stratégiát, valamint a gyártási és ellenőrzési módszerek folyamatos javítását is elő kell mozdítania.

- II.4. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia számos egymással összefüggő intézkedést tartalmaz, amelyeket jellemzően egyedileg értékelnek, ellenőriznek és követnek nyomon, de a végrehajtott intézkedések hatékonyságát összességében kell értékelni.
- II.5. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia kidolgozásához alapos műszaki és eljárási ismeretekre van szükség. A lehetséges szennyeződési források közé tartoznak a mikrobiológiai és sejttermékek (például pirogén és endotoxin), valamint a részecskék (például üveg és más látható és nem látható részecskék). A szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében figyelembe veendő szempontok közé tartoznak többek között, de nem kizárólagosan a következők:
- az üzem és a folyamatok kialakítása, beleértve a kapcsolódó dokumentációt,
 - helyiségek és berendezések,
 - személyzet,
 - kiszolgáló rendszerek,
 - a nyersanyagokra vonatkozó ellenőrzések, beleértve a gyártásközi ellenőrzéseket,
 - a termékek tárolótartályai és azok zárórendszerei,
 - a kulcsfontosságú összetevők beszállítóinak és a kritikus szolgáltatóknak a jóváhagyása,
 - a kiszervezett tevékenységek irányítása és a kritikus információk rendelkezésre bocsátása/átadása a felek között,
 - folyamatvalidálás, beleértve a sterilizálási folyamatok validálását,
 - megelőző karbantartás: a berendezések, kiszolgáló rendszerek és helyiségek karbantartása (tervezett és nem tervezett karbantartás) a szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében,
 - tisztítás és fertőtlenítés,
 - nyomonkövetési rendszerek, beleértve annak értékelését, hogy bevezethetők-e tudományosan megalapozott, alternatív módszerek a környezetszennyeződés észlelésének optimalizálására,
 - megelőző mechanizmusok: trendelemzés, részletes kivizsgálás, a kiváltó okok meghatározása, korrekció és megelőző intézkedések, valamint átfogó vizsgálati eszközök szükségessége,
 - folyamatos fejlesztés a fentiek eredményeként kapott információk alapján.
- II.6. A meglévő rendszerek változásait a szennyeződés-ellenőrzési stratégiára gyakorolt hatások szempontjából értékelni kell a végrehajtást megelőzően és követően.
- II.7. A gyártó minden szükséges intézkedést és óvintézkedést megtesz a létesítményeiben gyártott termékek sterilizálásának biztosítására. Nem lehet kizárólag egy végfolyamatra vagy késztermék-vizsgálatra hagyatkozni.

III. SZAKASZ

HELYISÉGEK

III.1. Általános követelmények

- III.1.1. A steril termékek gyártását megfelelő tisztahelyiségekben kell végezni, amelyekbe olyan öltözőkön keresztül lehet belépni, amelyek légzsilipként működnek a személyzet, illetve a berendezések és anyagok számára.
- III.1.2. A tisztahelyiségek és öltözők esetében megfelelő tisztasági standardot kell fenntartani, és olyan levegővel kell ellátni őket, amely megfelelő hatékonyságú szűrőkön haladt keresztül. Az ellenőrzéseknek és a nyomon követésnek tudományosan indokoltnak kell lenniük, és hatékonyan kell értékelniük a tisztahelyiségek, légzsilipek és átadónyílások környezeti állapotát.

- III.1.3. Az összetevők előkészítésével, a termékek előkészítésével és a töltéssel kapcsolatos különböző műveleteket megfelelő műszaki és üzemeltetési elkülönítési intézkedések mellett kell végezni a tisztahelyiségben vagy a helyiségekben a keveredés és szennyeződés megelőzése érdekében.
- III.1.4. A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek ⁽¹⁾ vagy az izolátorok minimalizálhatják a közvetlen emberi beavatkozásokkal összefüggő mikrobiológiai szennyezettséget a kritikus zónában ⁽²⁾. Használatukat ezért a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részének kell tekinteni; az alternatív megközelítések alkalmazását indokolni kell.
- III.1.5. A tisztahelyiség/tisztazóna esetében a következő fokozatokat kell használni:
- a) „A” fokozat: magas kockázatú műveletek, például aszeptikus feldolgozószor, töltőterület, dugóadagoló tálak, nyitott elsődleges csomagolás vagy aszeptikus csatlakozások kialakítása az első levegő ⁽³⁾ védelme alatt.
Az „A” fokozatú területre előírt körülményeket általában helyi légáramlás elleni védelem biztosítja, például a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszereken vagy izolátorokon belüli, egyirányú légáramlású ⁽⁴⁾ munkaállomások. Az egyirányú légáramlás fenntartását az „A” fokozatú terület egészére kiterjedően igazolni és minősíteni kell. Az „A” fokozatú területen minimálisra kell csökkenteni a kezelőszemélyzet általi közvetlen (például barrierrendszer és kesztyűcsatlakozó-technológia védelme nélküli) beavatkozást.
 - b) „B” fokozat: az „A” fokozatú terület háttéréül szolgáló tisztahelyiség aszeptikus előkészítés és töltés céljára (az izolátorok kivételével). A légnyomáskülönbségeket folyamatosan nyomon kell követni. Izolátortechnológia alkalmazása esetén a „B” fokozatnál alacsonyabb fokozatú tisztahelyiségek is használhatók (lásd e melléklet III. 3.3. szakaszát).
 - c) „C” és „D” fokozat: az aszeptikusan töltött steril termékek gyártása során a kevésbé kritikus lépések elvégzésére szolgáló területek vagy az izolátorok háttérkönyezete. A végsterilizált termékek előkészítésére/töltésére is használhatók.
- III.1.6. A tisztahelyiségekben és a kritikus zónákban a környezettel érintkező összes felületnek simának, vízhatlannak és sértetlennek kell lennie a részecskék vagy mikroorganizmusok kibocsátásának vagy felgyülemelésének minimalizálása érdekében.
- III.1.7. A por felgyülemelésének csökkentése és a tisztítás megkönnyítése érdekében nem lehetnek olyan beugrók, amelyeket nehéz hatékonyan tisztítani. Ezért a lehető legkevesebb számú kiálló párkány, polc, szekrény és berendezés lehet bent. Az ajtókat úgy kell megtervezni, hogy ne alakuljanak ki nem tisztítható beugrók. A tolaajtók ezért általában nem kívánatosak.
- III.1.8. A tisztahelyiségekben – mind a helyiség kialakításához, mind a helyiségben használt eszközökhöz – használt anyagokat úgy kell megválasztani, hogy minimalizálni lehessen a részecskéképződést, és adott esetben lehetőség legyen a tisztító-, fertőtlenítő- és sporicid ágensek ismételt alkalmazására.
- III.1.9. A mennyezetet úgy kell kialakítani és lezárni, hogy az gátat szabjon a felette lévő területről történő szennyeződésnek.
- III.1.10. Az „A” és „B” fokozatú területeken nem helyezhetők el mosogatók és lefolyók. Az egyéb fokozatú területekre légelzárókat kell beépíteni a gép, illetve a mosogató és a lefolyó közé. Az alacsonyabb fokozatú tisztahelyiségekben lévő padlólefolyókat bűzelzárókkal vagy vízzárakkal kell ellátni a visszafolyás megakadályozása érdekében, és gondoskodni kell rendszeres tisztításukról, fertőtlenítésükről és karbantartásukról.

⁽¹⁾ E melléklet alkalmazásában a „korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszer” olyan rendszer, amely meghatározott levegőminőségi feltételeknek megfelelő, zárt, de nem teljesen lezárt környezetet biztosít, és amelynek belsejét merev falú kamra és integrált kesztyű választja el a környező tisztahelyiség környezetétől. A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek belső felületeit sporicid ágenssel fertőtlenítik és szennyeződésmesztetik. A kezelőszemélyzet kesztyűt, a felsőtestet védő öltözetet (half suit), gyors szállítási rendszereket/csatlakozókat és más integrált átviteli csatlakozókat használ a műveletek elvégzésére vagy az anyagoknak a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekbe történő továbbítására. A kialakítástól függően az ajtók nyitására ritkán, és csak szigorúan előre meghatározott körülmények között kerül sor.

⁽²⁾ E melléklet alkalmazásában a „kritikus zóna” olyan terület az aszeptikus feldolgozási területen belül, ahol a termék és a kritikus felületek érintkeznek a környezettel.

⁽³⁾ E melléklet alkalmazásában az „első levegő”(first air) olyan szűrt levegőt jelent, amely közvetlenül jut el a termékhez és a termék érintkezési felületéhez.

⁽⁴⁾ E melléklet alkalmazásában az „egyirányú légáramlás” azt az egy irányba, erőteljes és egységes módon, megfelelő sebességgel mozgó levegőáramlást jelenti, amely biztosítja, hogy a részecskék reprodukálható módon eltávolodjanak a kritikus feldolgozási vagy vizsgálati területtől.

- III.1.11. A tisztahelyiségekben szűrt légellátást kell biztosítani, amely pozitív nyomást és/vagy légáramlást tart fenn az alacsonyabb fokozatú háttérterület irányába minden üzemeltetési körülmény mellett, és hatékonyan átjárja a területet. A különböző fokozatú szomszédos terek között legalább 10 Pa nyomáskülönbségnek kell lennie (irányérték). Különös figyelmet kell fordítani a kritikus zóna védelmére.
- III.1.12. A légellátásra és a légnyomásra vonatkozó, fent említett követelmények szükség esetén módosíthatók bizonyos anyagok (például patogén, nagy toxicitású vagy radioaktív termékek, illetve élő virális vagy bakteriális anyagok) elszigetelése érdekében. A módosítás olyan, pozitív vagy negatív nyomás alatt álló légzsilipeket is magában foglalhat, amelyek megakadályozzák, hogy a veszélyes anyagok beszennyezzék a környező területeket. Amennyiben az elszigetelés érdekében a levegőnek a kritikus zónába kell áramolnia, a levegőforrásnak azonos vagy magasabb fokozatú területről kell származnia.
- III.1.13. Egyes műveletek esetében (például a patogén, nagy toxicitású vagy radioaktív anyagok, illetve élő vírusos vagy bakteriális anyagok kezelésével járó gyártással összefüggésben, ha fennáll a környezetre való áttérjedés kockázata, vagy ha szennyeződést észleltek) kockázatértékelés alapján szükség lehet a létesítmények (például a tisztahelyiségek, valamint a fűtő-, szellőztető- és légkondicionáló rendszerek) szennyeződésmegszüntetése és a tisztatérrel elhagyó levegő kezelésére.
- III.1.14. A tisztahelyiségeken és -zónákon belüli légáramlási mintákat vizuálisan meg kell jeleníteni, és igazolni kell, hogy az alacsonyabb fokozatú területekről nem áramlik levegő a magasabb fokozatú területekre, és a légáramlás nem hordja szét a szennyeződést a kevésbé tiszta területekről (például a padlóról), kezelőszemélyzetről vagy berendezésekről a magasabb fokozatú területekre. Különösen a következők alkalmazandók:
- a) Amennyiben egyirányú légáramlásra van szükség, vizualizációs vizsgálatokat kell végezni a megfelelés megállapítására.
 - b) Amennyiben a töltött, lezárt termékek egy kis kimeneti ponton keresztül egy szomszédos, alacsonyabb fokozatú tisztahelyiségbe kerülnek át, a légáram-vizualizációs vizsgálatok révén igazolni kell, hogy az alacsonyabb fokozatú tisztahelyiségekből nem jut át levegő a „B” fokozatú területre.
 - c) Amennyiben a levegő mozgása bizonyítottan szennyeződési kockázatot jelent a tisztatérre vagy a kritikus zónára nézve, korrekciós intézkedéseket kell végrehajtani, például a tervezés kiigazításával.
 - d) A légáramlási minták vizsgálatát nyugalmi és üzemi körülmények között (például a kezelőszemélyzet beavatkozásának szimulálásával) egyaránt el kell végezni. A légáramlási mintákról készült videofelvételeket meg kell őrizni. A levegővizualizációs vizsgálatok eredményét dokumentálni kell, és kellően figyelembe kell venni a létesítmény környezeti monitoringprogramjának kidolgozásakor.
- III.1.15. A tisztahelyiségek között és/vagy az izolátorok és a háttérkörnyezetük között nyomáskülönbség-érzékelőket kell felszerelni. A beállítási értékeket és a nyomáskülönbségek kritikusságát fegyelemben kell venni a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében. A kritikusként azonosított légnyomáskülönbségeket folyamatosan figyelemmel kell kísérni és fel kell jegyezni. Figyelmeztető rendszert kell működtetni, amely azonnal jelez, és figyelmezteti a kezelőszemélyzetet, ha a levegőellátás terén hiba jelentkezik vagy (a kritikusként meghatározott határértékek alá) csökken a légnyomáskülönbség. A figyelmeztető jelzés nem bírálható felül értékelés nélkül, és ki kell dolgozni egy eljárást arra vonatkozóan, hogy milyen lépésekre van szükség a figyelmeztető jelzés kiadása esetén. Ha riasztási késleltetéseket alkalmaznak, ezeket értékelni és indokolni kell. Az egyéb légnyomáskülönbségeket rendszeres időközönként nyomon kell követni és fel kell jegyezni.
- III.1.16. A létesítményeket úgy kell megtervezni, hogy a gyártási tevékenységek megfigyelhetők legyenek az „A” és „B” fokozatú területeken kívülről (például ablakok vagy távoli kamerák segítségével, amelyek teljes képet adnak a területről és a folyamatokról, lehetővé téve a belépés nélküli megfigyelést és felügyeletet). Az új létesítmények tervezésekor vagy a meglévő létesítmények felújításakor eleget kell tenni ennek a követelménynek.

III.2. A berendezések és anyagok áthelyezése és a személyzet mozgása

- III.2.1. A berendezések és anyagok tisztahelyiségekbe és kritikus zónákba történő áthelyezése, illetve onnan történő kivitele a szennyeződés egyik leg súlyosabb lehetséges forrása, ezért megfelelő ellenőrzéseket kell végrehajtani. Mindenekelőtt az anyagoknak, berendezéseknek és összetevőknek az „A” vagy „B” fokozatú területekre történő áthelyezését egyirányú eljárással kell végrehajtani. Amennyiben lehetséges, a tárgyakat sterilizálni kell, és falba beépített, két végén ajtóval ellátott sterilizáló (például kétajtós autokláv vagy pirogénmentesítő kemence/alagút) segítségével kell átvinni ezekre a területekre. Amennyiben a tárgyak áthelyezésekor nem lehetséges a sterilizálás, olyan validált eljárást kell alkalmazni, amely alkalmas ugyanezen, a szennyeződés elkerülésére szolgáló célkitűzés elérésére (például hatékony átviteli fertőtlenítési eljárás, gyors átviteli rendszerek az izolátorok esetében, illetve gáznemű vagy folyékony anyagok esetében baktérium-visszatartó szűrő alkalmazása). A tárgyak (például anyagok, hulladékok, környezeti minták) „A” és „B” fokozatú területekről való kivitelét külön egyirányú eljárással kell elvégezni. Amennyiben ez nem lehetséges, mérlegelni lehet a mozgás (bejövő/kilépő anyagok) időalapú elkülönítését, és megfelelő ellenőrzéseket kell alkalmazni az esetleges szennyeződés elkerülése érdekében.
- III.2.2. Csak az átviteli folyamat validálása során végzett értékelés alapján kidolgozott jóváhagyott jegyzékben szereplő anyagok és berendezések vihetők át légzsilipen vagy átadónyíláson az „A” vagy „B” fokozatú területekre. Minden átvitelt igénylő, nem jóváhagyott tárgyat előzetesen jóvá kell hagyni, mint kivételeket.
- III.2.3. Az anyagok vagy berendezések alacsonyabb fokozatú vagy osztályozatlan területről magasabb fokozatú tisztatérbe történő mozgatása esetén a kockázatokkal arányos tisztítást és fertőtlenítést kell végezni. A(z) „A” fokozatú területen való használatra szánt) berendezéseket és anyagokat védeni kell a „B” fokozatú területen való áthaladásakor. Megfelelő kockázatértékelési és kockázatsökkentő intézkedéseket kell alkalmazni és ezek alkalmazását fel kell jegyezni, beleértve a minőségbiztosításért felelős szervezeti egység által jóváhagyott egyedi fertőtlenítési és nyomonkövetési programot.
- III.2.4. A légzsilipeket úgy kell kialakítani és használni, hogy biztosítsák a fizikai elkülönítést, és minimalizálják a különböző területek mikrobiológiai szennyeződését és részecskeszennyeződését, továbbá légzsilipeket kell használni a különböző fokozatú területek között mozgó anyagok és személyzet esetében. Amennyiben lehetséges, a személyzet mozgására használt légzsilipeket el kell különíteni az anyagmozgatáshoz használt légzsilipektől. Amennyiben ez nem lehetséges, mérlegelni kell a mozgás/mozgatás (személyzet/anyag) időalapú elkülönítését. A légzsilipeket szűrt levegővel hatékonyan át kell öblíteni annak biztosítása érdekében, hogy a tisztahelyiség fokozata ne változzon. A légzsilip utolsó szakaszának nyugalmi állapotban ugyanolyan tisztasági fokozatúnak kell lennie (életképes és teljes részecske), mint annak a tisztahelyiségnek, amelybe vezet. A „B” fokozatú területre való belépéshez és az onnan való kilépéshez külön öltözők használata kívánatos. Amennyiben ez nem lehetséges, mérlegelni kell a tevékenységek (belépés/kilépés) időalapú elkülönítését. Amennyiben a szennyeződés kockázata magas, a gyártóterületekre való belépéshez és az onnan való kilépéshez külön öltözőket kell használni.
- III.2.5. A légzsilip kialakítása során a következő szempontokat kell figyelembe venni:
- Személyzeti légzsilipek ⁽ⁱ⁾: Kézmosási lehetőséget általában csak az öltöző első részében kell biztosítani, a közvetlenül a „B” fokozatú területre vezető öltözőkben nem kell ilyen lehetőséget biztosítani.
 - Anyagzsilip ^(e): A légzsilipeket és az átadónyílásokat úgy kell kialakítani, hogy védjék a magasabb fokozatú környezetet, például aktív szűrt légellátással történő hatékony öblítéssel.
- Az átadónyílások és (az anyag mozgatására és a személyzet mozgására szolgáló) légzsilip esetében a be- és kivezető ajtó nem nyitható egyidejűleg. Az „A” és „B” fokozatú területekre vezető légzsilipeknél blokkolómechanizmust kell alkalmazni, amely megakadályozza egynél több ajtó egyidejű nyitását. A „C” és „D” fokozatú területekre vezető légzsilip esetében legalább vizuális és/vagy hangjelzéses riasztórendszert kell alkalmazni. Amennyiben a terület elkülönítésének fenntartásához szükséges, az egymáshoz kapcsolt ajtókat időbeli késleltetéssel kell zárni és nyitni.

⁽ⁱ⁾ E melléklet alkalmazásában a „személyzeti légzsilip” a személyzet (például „D” fokozatú területről „C” fokozatú területre vagy „C” fokozatú területről „B” fokozatú területre való) belépésére használt, a fokozott tisztaságot garantáló terület.

^(e) E melléklet alkalmazásában az „anyagzsilip” az anyagok és berendezések mozgatására használt területet jelenti.

III.3. Gátrendszer-technológiák

III.3.1. Az izolátorokat, a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszereket és a kapcsolódó folyamatokat úgy kell megtervezni, hogy az „A” fokozatú környezetnek a környező helyiség környezetétől való elkülönítése révén védelmet biztosítsanak. A feldolgozás során a tárgyak beviteléből vagy kiviteléből eredő veszélyeket megfelelő technológiák vagy validált rendszerek alkalmazásával a lehető legkisebbre kell csökkenteni.

III.3.2. Az alkalmazott technológia és eljárások megtervezésének biztosítania kell, hogy a kritikus zónában megfelelő körülményeket tartsanak fenn annak érdekében, hogy a környezettel érintkező terméket megvédjék a műveletek során.

a) Az izolátorokra vonatkozó követelmények:

- A nyitott izolátorok kialakításának biztosítania kell az „A” fokozatnak megfelelő körülményeket az első levegő által biztosított védelemmel a kritikus zónában, valamint egyirányú légáramlással, amely a feldolgozás során áthalad a környezettel érintkező termékek felett.
- A zárt izolátorok kialakításának biztosítania kell az „A” fokozatra vonatkozó körülményeket, és megfelelő védelmet kell biztosítani a környezettel érintkező termékek számára a feldolgozás során. A légáramlásnak nem kell feltétlenül teljesen egyirányúnak lennie a zárt izolátorokban, amennyiben egyszerű műveletekről van szó. A turbulens légáramlás⁽⁷⁾ azonban nem növelheti a környezettel érintkező termékek szennyeződésének kockázatát. Amennyiben a feldolgozósorok zárt izolátorokban találhatók, biztosítani kell az „A” fokozatnak megfelelő körülményeket az első levegő által biztosított védelemmel a kritikus zónában, valamint egyirányú légáramlással, amely a feldolgozás során áthalad a környezettel érintkező termékek felett.
- Negatív nyomású izolátorok csak akkor használhatók, ha a termék elszigetelése alapvető fontosságúnak minősül (például radiofarmakon termékek esetében), és speciális kockázatkezelési intézkedéseket kell alkalmazni annak biztosítására, hogy ne veszélyeztessék a kritikus zónát.

b) A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekre vonatkozó követelmények: A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek kialakítása biztosítja az „A” fokozatnak megfelelő körülményeket egyirányú légáramlással és az első levegő által biztosított védelemmel a kritikus zónában. Fenn kell tartani a kritikus zónából a támogató háttérkörnyezetbe irányuló pozitív légáramlást.

III.3.3. Az izolátorok vagy a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek háttérkörnyezetének biztosítania kell, hogy a szennyeződés átvitelének kockázata a lehető legkisebb legyen.

a) Az izolátorokra vonatkozó követelmények:

- A háttérkörnyezet osztályozásának kockázatértékelésen kell alapulnia, és azt a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként meg kell indokolni. A nyitott izolátorok háttérkörnyezetének általában legalább „C” fokozatúnak, a zárt izolátorok háttérkörnyezetének pedig legalább „D” fokozatúnak kell lennie.
- Az izolátorok szennyeződés-ellenőrzési stratégiájával kapcsolatos kockázatértékelés során a legfontosabb szempontok közé a következők tartoznak: a biológiai szennyeződésmentesítési program, az automatizálás mértéke, az olyan, kesztyűvel végzett műveleteknek a hatása, amelyek potenciálisan veszélyeztetik a kritikus folyamatpontok „első levegő” általi védelmét, a gát/kesztyű esetleges sérülésének hatása, az alkalmazott átviteli mechanizmusok, valamint az olyan tevékenységek, mint például a telepítés vagy a karbantartás, amelyek esetében szükség lehet arra, hogy az ajtót az izolátor végleges biológiai dekontaminálása előtt kinyissák. Amennyiben a folyamattal kapcsolatban további kockázatok azonosítására kerül sor, magasabb fokozatú háttérkörnyezetre van szükség, kivéve, ha a szennyeződés-ellenőrzési stratégia megfelelő módon másképp indokolja.
- A légáramlási mintázat vizsgálatát el kell végezni a nyitott izolátorok érintkezési pontjain annak igazolására, hogy nem kerül sor levegő beáramlására.

⁽⁷⁾ E melléklet alkalmazásában a „turbulens légáramlás” nem egyirányú levegőt jelent. A tisztahelyiségek turbulens levegőjének vegyes áramlási mintázattal át kell szellőztetnie a tisztahelyiséget, és biztosítania kell az elfogadható levegőminőség fenntartását.

- b) A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekre vonatkozó követelmények: Az aszeptikus feldolgozás során használt, korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek háttérkörnyezetének meg kell felelnie legalább a „B” fokozatnak, és el kell végezni a légáramlási mintázat vizsgálatát annak igazolására, hogy a beavatkozások során – beleértve adott esetben az ajtónyitásokat is – nem kerül sor levegő beáramlására.

III.3.4. A kesztyűrendszerekhez használt anyagoknak (mind az izolátorok, mind a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek esetében) megfelelő mechanikai és kémiai ellenállósággal kell rendelkezniük. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként meg kell határozni a kesztyűk cseréjének gyakoriságát.

- a) Az izolátorokra vonatkozó követelmények:

- A kesztyűrendszer szivárgásvizsgálatát megfelelő módszerrel kell elvégezni, figyelembe véve a rendeltetésszerű felhasználást és a kapcsolódó kockázatokat. A vizsgálatot meghatározott időközönként kell elvégezni. A kesztyűk integritástesztelését általában legalább az egyes tételek feldolgozásának vagy az egyes kampányoknak az elején és a végén el kell végezni. A kampány hosszától függően további integritástesztelésre lehet szükség a kesztyűket illetően.

A kesztyűk sértetlenségének ellenőrzése magában kell foglalnia az egyes használatokhoz kapcsolódó és a rendszer integritását esetlegesen befolyásoló bármely manipulációt követő szemrevételezést.

A kézi aszeptikus feldolgozási tevékenységek esetében (azaz amikor a kezelőszemélyzet manuálisan végzi az összeállítást, töltést, elhelyezést és/vagy a nyitott tárolótartály lezárását steril termékkel), ahol egyetlen egységet vagy kis méretű tételt állítanak elő, az integritási ellenőrzés gyakorisága más kritériumokon is alapulhat, például az egyes gyártási ciklusok kezdetén és végén.

- Meghatározott időközönként el kell végezni az izolátorrendszer integritási/szivárgási vizsgálatát.

- b) A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekre vonatkozó követelmények: Az „A” fokozatú területen használt kesztyűket üzembe helyezés előtt sterilizálni kell, és minden gyártási kampány előtt validált módszerrel el kell végezni a sterilizálásukat vagy a hatékony biológiai szennyeződésmegsejtésüket. Ha a műveletek során érintkezésbe kerülnek a háttérkörnyezettel, minden ilyen érintkezés után jóváhagyott módszerrel fertőtleníteni kell őket. A kesztyűket minden használat során szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, és rendszeres időközönként el kell végezni az integritástesztelésüket.

III.3.5. A szennyeződésmegsejtési módszereket (tisztítás és biológiai dekontaminálás, valamint adott esetben a biológiai anyagok inaktiválása) megfelelően dokumentálni kell. A biológiai dekontaminálást megelőző tisztítási folyamat alapvető fontosságú, mivel a maradékanyagok gátolhatják a szennyeződésmegsejtési eljárás hatékonyságát. Igazolni kell, hogy a használt tisztítószerek és biológiai dekontamináló ágensek nincsenek káros hatással a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekben vagy az izolátorban előállított termékre.

- a) Az izolátorokra vonatkozó követelmények: A belső tér biológiai dekontaminálási folyamatának automatizált, validált és ellenőrzött módon, a meghatározott ciklusparamétereken belül kell lezajlania, és magában kell foglalnia a sporocid ágensek megfelelő (például gáznemű vagy párologtatott) formában való használatát. A kesztyűket az ágenssel való érintkezés biztosítása érdekében megfelelő módon, különálló ujjakkal kell ellátni. Az alkalmazott módszereknek (tisztítás és sporocid biológiai dekontaminálás) biztosítaniuk kell, hogy az izolátor belső felületei és kritikus zónája mentesek legyenek az életképes mikroorganizmusoktól.
- b) A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekre vonatkozó követelmények: A sporocid fertőtlenítésnek magában kell foglalnia a sporocid ágens rutinszerű alkalmazását olyan validált és igazolt módszerrel, amelyet a belső felületek valamennyi részén használnak, és megfelelő környezetet biztosít az aszeptikus feldolgozáshoz.

III.4. A tisztahelyiség és a tisztalevegő-berendezések minősítése

III.4.1. A steril termékek gyártásához/aszeptikus gyártáshoz használt tisztahelyiségeket és tisztalevegő-berendezéseket, például az egyirányú légáramlást biztosító egységeket ⁽⁸⁾, a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszereket és az izolátorokat az előírt környezeti jellemzőknek megfelelően minősíteni kell. Minden gyártási művelethez megfelelő környezeti tisztasági szintre van szükség üzemi állapotban annak érdekében, hogy a lehető legkisebb legyen az érintett termék vagy anyagok szennyeződésének kockázata. A „nyugalmi” és az „üzemi” állapotra vonatkozó megfelelő tisztasági szinteket is fenn kell tartani.

III.4.2. A tisztahelyiségeket és a tisztalevegő-berendezéseket az V. mellékletnek megfelelően minősíteni kell. A tisztahelyiségek és a tisztalevegő-berendezések minősítésével értékelni kell, hogy a minősített tisztahelyiség vagy tisztalevegő-berendezés mennyire felel meg a vonatkozó követelményeknek, tekintettel a rendeltetésszerű felhasználásra ⁽⁹⁾. A következők a minősítési követelmények részét képezik (amennyiben a tervezés/üzemeltetés szempontjából releváns):

- a telepített szűrőrendszer szivárgási és integritástesztelése,
- légáramlási vizsgálatok – térfogat és sebesség,
- a légnyomáskülönbség vizsgálata,
- a légáramlás irányának vizsgálata és vizualizálása,
- a levegő és a felületek mikrobiológiai szennyezettsége,
- a hőmérsékletmérés vizsgálata,
- a relatív páratartalom vizsgálata,
- visszanyerési vizsgálat,
- zárórendszer szivárgásvizsgálata.

III.4.3. A tisztahelyiségek osztályozása a tisztaterek minősítésének része. A tisztahelyiségek osztályozása során értékelik a levegő tisztasági szintjét, melyhez megméri a teljes részecskekoncentrációt. Az osztályozási tevékenységeket úgy kell ütemezni és elvégezni, hogy elkerülhető legyen a folyamatra vagy a termék minőségére gyakorolt hatás. A kezdeti osztályozást például szimulált műveletek során, az újraosztályozást pedig szimulált műveletek vagy aszeptikus folyamatszimuláció során kell elvégezni.

III.4.4. A tisztahelyiségek osztályozásához meg kell mérni a legalább 0,5–5 µm nagyságú részecskék össz mennyiségét. Ezt a mérést nyugalmi állapotban és szimulált műveletek mellett is el kell végezni az 1. táblázatban megadott határértékeknek megfelelően.

- A „nyugalmi állapot” az az állapot, amikor az összes kiszolgáló rendszer, beleértve a működő fűtő-, szellőztető- és légkondicionáló berendezéseket, telepítve van és a fő gyártóberendezést a meghatározott módon telepítették, de az nem üzemel, és személyzet nincs jelen a helyiségben.
- A teljes részecskekoncentráció tekintetében az 1. táblázatban a nyugalmi állapot vonatkozásában megadott határértékeknek a műveletek és a gyártósor-felszabadítási/tisztítási tevékenységek befejezését követő „tisztítási” időszakot követően kell teljesülniük. A „tisztítási” (az irányérték szerint 20 percnél rövidebb) időszakot a helyiségek minősítése során kell meghatározni, dokumentálni kell, és alkalmazni kell azon eljárások során, amelyek működés közbeni zavar esetén a minősített tisztasági állapot visszaállítására irányulnak.

⁽⁸⁾ E melléklet alkalmazásában az „egyirányú légáramlást biztosító egység” szűrt, egyirányú légáramlással ellátott berendezést jelent. A fogalomra használható a „lamináris légáramlási egység” kifejezés is.

⁽⁹⁾ Meg kell jegyezni, hogy a tisztahelyiségek minősítése a környezeti monitoringtól eltérő folyamat.

- Az „üzemi állapot” az az állapot, amikor befejeződött a tisztahelyiség telepítése, a fűtő-, szellőztető- és légkondicionáló rendszer (HVAC-rendszer) teljes mértékben működőképes, a berendezéseket a gyártó által meghatározott üzemmódba telepítették, azok működnek, és a személyzet maximális létszámban van jelen, miközben rutinszerű munkát végez vagy szimulál.

1. táblázat

Az osztályozás tekintetében megengedett legnagyobb teljes részecskekoncentráció

	A teljes részecskekoncentráció felső határértékei $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		A teljes részecskekoncentráció felső határértékei $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
Fokozat	nyugalmi állapot	üzemi állapot	nyugalmi állapot	üzemi állapot
„A”	3 520	3 520	Nincs meghatározva ⁽¹⁾	Nincs meghatározva ⁽¹⁾
„B”	3 520	352 000	Nincs meghatározva ⁽¹⁾	2 930
„C”	352 000	3 520 000	2 930	29 300
„D”	3 520 000	Nincs előre meghatározva ⁽²⁾	29 300	Nincs előre meghatározva ⁽²⁾

⁽¹⁾ Adott esetben mérlegelhető az $5 \mu\text{m}$ -es részecskékre is kiterjedő osztályozás a szennyeződés-ellenőrzési stratégiával vagy a múltbeli trendekkel összhangban.

⁽²⁾ A „D” fokozat esetében az üzemi határértékek nincsenek előre meghatározva. A gyártónak kockázatértékelés és adott esetben rutinadatok alapján meg kell állapítania a vonatkozó üzemi határértékeket.

III.4.5. A tisztahelyiség osztályozásánál a mintavételi helyeknek az ISO 14644 szabvány 1. részében meghatározott minimális számát és elhelyezését kell követni. Az aszeptikus feldolgozási terület és a háttérkörnyezet („A”, illetve „B” fokozatú területek) esetében a kockázatokra tekintettel mérlegelni kell további mintavételi helyek kialakítását, és értékelni kell valamennyi kritikus feldolgozási területet, például a töltőpontot és a tárolótartály-záróelem-adagoló tálakat. A kritikus feldolgozási helyeket dokumentált kockázatértékelés, valamint a területen elvégzendő folyamat és műveletek ismerete alapján kell meghatározni.

III.4.6. Az egyirányú légáramú rendszerek által táplált levegő sebességét egyértelműen meg kell indokolni a minősítési protokollban, beleértve a levegősebesség mérésének helyét. A levegő sebességét úgy kell megtervezni, mérni és fenntartani, hogy a megfelelő egyirányú légmozgás védelmet nyújtson a termék és a nyitott komponensek számára üzemi helyzetben (például ahol magas kockázatú műveletekre kerül sor, és ahol a termék és/vagy összetevők ki vannak téve a környezetnek). Az egyirányú légáramú rendszereknek $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$ (irányértékű) homogén levegősebességet kell biztosítaniuk üzemi helyzetben, kivéve, ha a szennyeződés-ellenőrzési stratégia tudományosan másként indokolja. A légáram-vizualizációs vizsgálatoknak meg kell felelniük a levegő sebességének mérésével.

III.4.7. A tisztahelyiségek minősítésének részeként meg kell határozni a tisztahelyiségek mikrobiológiai szennyezettségi szintjét. A mintavételi helyek száma a dokumentált kockázatértékelésen, valamint a helyiség osztályozásából, a levegővizualizációs vizsgálatokból, illetve a területen elvégzendő folyamat és műveletek ismeretéből származó eredményeken alapul. A mikrobiológiai szennyezettség minősítés alatt megengedett felső határértékeit az egyes fokozatokra vonatkozóan a 2. táblázat tartalmazza. A minősítésnek a nyugalmi és az üzemi állapotra egyaránt ki kell terjednie.

2. táblázat

A minősítés során megengedett maximális mikrobiológiai szennyezettségi szint

Fokozat	Levegőminta CFU ⁽¹⁾ /m ³	Szedimentációs lemezek (átmérő: 90 mm) CFU/4 óra ⁽²⁾	Kontaktlemezek (átmérő: 55 mm) CFU/lemez
„A”	Nincs növekedés		
„B”	10	5	5
„C”	100	50	25
„D”	200	100	50

⁽¹⁾ E melléklet alkalmazásában a „telepképző egység” vagy „CFU” egyetlen kimutatható telepet jelent, amely egy vagy több mikroorganizmusból származik. A telepképző egységeket folyadékminták esetében jellemzően CFU/ml-ben, levegőminta esetében CFU/m³-ben, szilárd közegben, például szedimentációs vagy kontaktlemezekon vett minták esetében pedig CFU/mintában fejezzük ki.

⁽²⁾ A szedimentációs lemezeknek a műveletek időtartama alatt érintkezniük kell a környezettel, és legfeljebb 4 óra elteltével szükség szerint cserélni kell őket. Az expozíciós időnek a visszanyerési vizsgálatokon kell alapulnia, a felhasznált közeg pedig nem száradhat ki.

1. megjegyzés: Egy adott fokozatú terület minősítéséhez a táblázatban egy adott fokozatra vonatkozóan feltüntetett valamennyi módszert használni kell. Ha a táblázatban szereplő módszerek egyikét nem alkalmazzák, vagy alternatív módszereket alkalmaznak, az alkalmazott megközelítést megfelelően indokolni kell.

2. megjegyzés: A határértékek a dokumentum egészében a CFU használatán alapulnak. Ha olyan eltérő vagy új technológiákat alkalmaznak, amelyek a CFU-tól eltérő módon adják meg az eredményt, a gyártónak tudományosan indokolnia kell az alkalmazott határértékeket, és azokat lehetőség szerint meg kell feleltetnie a CFU-nak.

3. megjegyzés: A személyzet öltözetének minősítésére a 6. táblázatban a kontaktlemezekre és a kesztyűlenyomatokra vonatkozóan megadott határértékek alkalmazandók.

4. megjegyzés: A mintavételi módszerek nem jelenthetnek szennyeződési kockázatot a gyártási műveletek szempontjából.

III.4.8. A tisztahelyiségek és a tisztalevegő-berendezések újraminősítését meghatározott eljárások szerint, rendszeres időközönként el kell végezni. Az újraminősítésnek legalább a következőkre kell terjednie:

- a tisztahelyiség osztályozása (teljes részecskekoncentráció),
- a végszűrők sértetlenségének vizsgálata,
- a légáramlás térfogatának mérése,
- a helyiségek közötti légnyomáskülönbség ellenőrzése,
- a levegősebesség vizsgálata: erre a vizsgálatra az egyirányú légárammal ellátott töltési területek esetében van szükség (például a végsterilizált termékek töltésekor vagy az „A” fokozatú területek és a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek háttérkörnyezetében). A „B”, „C” és „D” fokozatú területek esetében a levegősebesség vizsgálatát kockázatértékelés alapján kell elvégezni, amit a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként dokumentálni kell. Végül a nem egyirányú légáramú fokozatok esetében a levegősebesség vizsgálata helyett visszanyerési vizsgálatot kell alkalmazni, és annak eredményét mérni kell.

III.4.9. Az újraminősítés maximális időtartama az „A” és „B” fokozatú területek esetében 6 hónap, a „C” és „D” fokozatú területek esetében pedig 12 hónap.

A megfelelő, a legalább a fenti vizsgálatokból álló újraminősítést emellett el kell végezni a berendezések vagy helyiségek meg nem felelésének orvoslására végrehajtott korrekciós intézkedés végrehajtását követően, vagy adott esetben a berendezésekben, a helyiségekben vagy a folyamatokban bekövetkező módosítások után is. Az újraminősítést igénylő változtatások közé tartozik például a légmozgásnak a működést befolyásoló megszakítása, a tisztahelyiség kialakításának módosítása, a HVAC-rendszer üzemi paramétereinek módosítása vagy a működést befolyásoló karbantartási tevékenységek (például a végszűrők cseréje).

III.5. Fertőtlenítés

- III.5.1. Különös figyelmet kell fordítani a tisztahelyiségek fertőtlenítésére. A tisztahelyiségeket egy írott program szerint alaposan meg kell tisztítani és fertőtleníteni kell. Egnél több típusú fertőtlenítőszerrel kell használni annak biztosítására, hogy amennyiben eltérő hatásmechanizmussal rendelkeznek, együttes használatuk hatékony legyen a baktériumok és a gombák ellen. A fertőtlenítésnek magában kell foglalnia a sporocid ágensek rendszeres használatát. A fertőtlenítési program hatékonyságának értékelése és a mikrobiológiai flóratípusokban (például az aktuálisan használt fertőtlenítési megoldásokkal szemben rezisztens organizmusokban) bekövetkező változások észlelése érdekében rendszeres monitoringot kell végezni.

A hatékony fertőtlenítéshez előzetes tisztításra van szükség a felületi szennyeződés eltávolítása érdekében. Emellett bizonyos esetekben tisztítási eljárásra van szükség a fertőtlenítőszer-maradékok hatékony eltávolítása érdekében.

- III.5.2. A fertőtlenítési eljárást validálni kell. A validálási vizsgálatoknak igazolniuk kell a fertőtlenítőszer alkalmazását és hatékonyságát a felhasználásuk konkrét módja és a felületi anyag típusa vagy indokolt esetben a reprezentatív anyag tekintetében, és alá kell támasztaniuk az elkészített oldatok használat közbeni lejárat idejét.

- III.5.3. Az „A” és „B” fokozatú területeken használt fertőtlenítőszerrel és tisztítószerrel használat előtt sterilizálni kell. Előfordulhat, hogy a „C” és „D” fokozatú területen használt fertőtlenítőszerrel is sterilizálni kell, ha a szennyeződés-ellenőrzési stratégia ezt írja elő. Amennyiben a fertőtlenítőszerrel és tisztítószerrel a steril termék gyártója hígítja/készíti el, azt oly módon kell megtenni, hogy megelőzhető legyen a szennyeződés, és nyomon kell követni, hogy történik-e mikrobiológiai szennyeződés. A hígított szerrel előzetesen tisztított tárolótartályokban kell tárolni (és adott esetben sterilizálni kell), és csak meghatározott ideig lehet tárolni. Kész fertőtlenítőszerrel és tisztítószerrel használata esetén a sikeres megfelelő beszállítói minősítés függvényében a vizsgálati vagy megfelelőségi tanúsítványok eredményei is elfogadhatók.

- III.5.4. A tisztahelyiségek és a kapcsolódó felületek fumigálása vagy gőzfázisú fertőtlenítése (például gőzfázisú hidrogén-peroxid használata) esetén meg kell ismerni és validálni kell az alkalmazott fumigálószer és a diszperziós rendszer hatékonyságát.

IV. SZAKASZ

BERENDEZÉSEK

- IV.1. Írásban rendelkezésre kell állnia a berendezések részletes leírásának (adott esetben a folyamatábrákkal és műszerezési diagramokkal). Ennek a kezdeti minősítési csomag részét kell képeznie, és naprakészen kell tartani.

- IV.2. A minősítés részeként meg kell határozni a berendezések nyomon követésére vonatkozó követelményeket. A folyamatokkal és berendezésekkel kapcsolatos riasztási eseményeket meg kell határozni, és értékelni kell őket a trendek szempontjából. A riasztások értékelésének gyakoriságának a kritikusságukon kell alapulnia (a kritikus riasztásokat haladéktalanul meg kell vizsgálni).

- IV.3. A berendezéseket, szerelvényeket és kiszolgáló rendszereket lehetőség szerint úgy kell kialakítani és telepíteni, hogy a műveletek, karbantartások és javítások elvégezhetőek legyenek a tisztahelyiségen kívülről. Ha a tisztahelyiségben kell a karbantartást elvégezni, és az előírt tisztasági és/vagy az aszepszisre vonatkozó standardok nem tarthatók be, mérlegelni kell az olyan óvintézkedéseket, mint például a munkaterülethez való hozzáférés meghatározott személyzetre való korlátozása vagy az egyértelműen meghatározott munkaprotokollok és karbantartási eljárások kidolgozása. A további tisztítást, fertőtlenítést és környezeti monitoringot is fontolóra kell venni. Ha sterilizálni kell a berendezést, azt lehetőség szerint a teljes összeszerelést követően kell elvégezni.

- IV.4. A tisztítási eljárást úgy kell validálni, hogy képes legyen eltávolítani minden olyan maradékanyagot vagy törmelékanyagot, amely káros hatással lenne a használt fertőtlenítőszer hatékonyságára, és hogy minimalizálni tudja a termék kémiai, mikrobiológiai és részecskeszennyeződését a folyamat során és a fertőtlenítést megelőzően.

- IV.5. Aszeptikus gyártás esetén a termékkel közvetlenül és közvetve érintkező részeket sterilizálni kell. E követelménynek való megfelelés alkalmazásában a „termékkel közvetlenül érintkező részek” a berendezés azon részei, amelyeken a termék áthalad, mint például a töltőtűk vagy a szivattyú, a termékkel közvetve érintkező részek pedig a berendezés azon részei, amelyek nem érintkeznek a termékkel, de érintkezésbe kerülhetnek más olyan sterilizált felületekkel, amelyek kritikus fontosságúak a termék teljes sterilitása szempontjából (úgy mint sterilizált tárgyak, például dugóadagoló tálak és vezetőelemek, valamint sterilizált összetevők).
- IV.6. Minden berendezés, például a sterilizálók, a légkezelő rendszerek (beleértve a légszűrést) és a vízrendszerek esetében el kell végezni a minősítést, a nyomon követést és tervezett karbantartást. A karbantartás befejeztével az újbóli használatba helyezést jóvá kell hagyni.
- IV.7. Amennyiben a termék sterilitása szempontjából kritikus fontosságú berendezések nem tervezett karbantartására kerül sor, el kell végezni a termék sterilitására gyakorolt lehetséges hatás értékelését és azt fel kell jegyezni.
- IV.8. A szállítószalag nem közlekedhet egy „A” vagy „B” fokozatú terület és egy alacsonyabb légtisztaságú feldolgozóterület között, kivéve a szalag folyamatos sterilizálása mellett (például sterilizáló alagútban).
- IV.9. A részecskeszámlálókat, beleértve a mintavevő csöveket, minősíteni kell. A csőátmérő és a hajlítási sugarak tekintetében figyelembe kell venni a gyártó által ajánlott specifikációkat. A cső hossza általában nem haladhatja meg az 1 métert, kivéve indokolt esetben, és minimalizálni kell a hajlítások számát. Osztályozási célokra hordozható, rövid mintavevő csővel rendelkező részecskeszámlálókat kell használni. Egyirányú légáramlású rendszerek esetén izokinetikus mintavevő fejeket ⁽¹⁰⁾ kell használni. A minták reprezentatív voltának biztosítása érdekében ezeket megfelelően kell tájolni, és a lehető legközelebb kell elhelyezni őket a kritikus helyekhez.

V. SZAKASZ

KISZOLGÁLÓ RENDSZEREK

- V.1. **Általános követelmények**
- V.1.1. A kiszolgáló rendszerek esetében alkalmazott ellenőrzések jellegének és mértékének arányban kell állnia a termék minőségét érintő, a kiszolgáló rendszerhez kapcsolódó kockázattal. A kiszolgáló rendszernek a termék minőségére gyakorolt hatását kockázatértékeléssel kell meghatározni, és dokumentálni kell a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében.
- A következő kiszolgáló rendszerek általában úgy tekinthetők, hogy magasabb kockázattal járnak:
- a termékkel közvetlenül érintkező kiszolgáló rendszerek, például a mosásra és öblítésre szolgáló víz, a sterilizálási célokra szolgáló gázok és gőz,
 - azon kontaktanyagok, amelyek végül a termék részévé válnak,
 - a termékkel érintkező felületek,
 - a termékre más módon közvetlen hatással lévő kiszolgáló rendszerek.
- V.1.2. A kiszolgáló rendszereket úgy kell kialakítani, telepíteni, minősíteni, üzemeltetni, karbantartani és felügyelni, hogy az elvárásoknak megfelelően működjenek.
- V.1.3. A nagy kockázatú kiszolgáló rendszerek kritikus paramétereire és kritikus minőségi jellemzőire vonatkozó eredmények esetében rendszeres trendelemzést kell végezni annak biztosítása érdekében, hogy a rendszer képességei továbbra is megfelelőek legyenek.

⁽¹⁰⁾ E melléklet alkalmazásában az „izokinetikus mintavevő fej” olyan mintavevő fejet jelent, amelyet úgy terveztek meg, hogy a lehető legkisebb mértékben zavarja a levegőt, hogy ugyanazok a részecskék jussanak a fúvókába, mint amelyek a fúvóka hiányában a területre kerültek volna (az a mintavételi körülmény, amelynél a mintavevő szonda bemeneti nyílásába jutó levegő átlagos sebessége közel azonos ($\pm 20\%$) az adott helyen áramló levegő átlagos sebességével).

- V.1.4. A kiszolgáló rendszer telepítéséről a rendszer teljes életciklusa során nyilvántartást kell vezetni, beleértve a rajzokat, sematikus ábrákat, építőanyagokat és rendszerspecifikációkat. A lényeges megőrzendő információk közé tartoznak a következők:
- a csővezetékek áramlási iránya, lejtése, átmérője és hossza,
 - a helyhez kötött tartályok és a tárolóedények adatai,
 - a szelepek, szűrők, lefolyók, mintavételi és felhasználói pontok.
- V.1.5. A tisztahelyiségekben nem lehetnek csövek, vezetékek és egyéb kiszolgáló rendszerek. Ha jelenlétük elkerülhetetlen, úgy kell telepíteni őket, hogy ne jöjjenek létre nehezen tisztítható beugrók, lezáratlan nyílások vagy felületek. Ezenkívül a telepítést oly módon kell elvégezni, amely lehetővé teszi a csövek külső felületének tisztítását és fertőtlenítését.
- V.2. **Vízrendszerek** ⁽¹⁾
- V.2.1. A szennyvíztisztító telepeket és a vízelosztó rendszereket úgy kell megtervezni, megépíteni, telepíteni, üzembe helyezni, minősíteni, ellenőrizni és karbantartani, hogy megakadályozható legyen a mikrobiológiai szennyeződés, és garantálva legyen a megfelelő minőségű és megbízható vízforrás. Intézkedéseket kell hozni különösen a részecskék, mikrobiológiai szennyezettség/proliferáció és az endotoxin/pirogén jelenléte kockázatának minimalizálása érdekében (például a csővezetékek lejtésével a teljes vízelvezetés, valamint a holtágak ⁽²⁾ elkerülésének érdekében). Amennyiben a rendszer szűrőket tartalmaz, különös figyelmet kell fordítani azok ellenőrzésére és karbantartására.
- V.2.2. A vízrendszereket a megfelelő szintű fizikai, kémiai és mikrobiológiai ellenőrzés fenntartása érdekében minősíteni és validálni kell, figyelembe véve a szezonális eltérések hatását.
- V.2.3. A mikrobiológiai tapadás és az azt követő biofilmképződés kockázatának minimalizálása érdekében a vízelosztó rendszerek csővezetékében turbulens vízáramlást kell fenntartani. Az áramlási sebességet a minősítés során kell meghatározni, és rutinszerűen ellenőrizni kell.
- V.2.4. A befecskendezésre szánt vizet olyan vízből kell előállítani, amely megfelel a minősítési folyamat során meghatározott specifikációknak, és úgy kell tárolni és elosztani, hogy a lehető legkisebb legyen a mikrobiológiai szaporodás kockázata (például 70 °C feletti hőmérsékleten történő folyamatos keringéssel). Ezenkívül a befecskendezésre szánt vizet desztillációval vagy azzal egyenértékű tisztítási eljárással kell előállítani, például más megfelelő technikákkal, például elektrodaionizációval (EDI), ultraszűrővel vagy nanoszűrővel társított fordított ozmózissal.
- V.2.5. Amennyiben a befecskendezésre szánt vizet tároló tartályok hidrofób, baktérium-visszatartó szellőzőszűrővel vannak felszerelve, a szűrők nem lehetnek szennyeződés forrásai, és a telepítést megelőzően, illetve a használatot követően meg kell vizsgálni a szűrők épségét. Ellenőrzéseket kell bevezetni, hogy megelőzhető legyen a kondenzációképződés a szűrőn (például fűtéssel).
- V.2.6. A biofilmképződés kockázatának minimalizálása érdekében a vízrendszereket sterilizálását, fertőtlenítését vagy regenerálását előre meghatározott ütemterv szerint, valamint a határértékeknek vagy a specifikációknak nem megfelelő eredményeket követő javító intézkedésként kell elvégezni. Ha vegyi anyagokat használnak a vízrendszer fertőtlenítésére, utána validált öblítési eljárást kell alkalmazni. Ezenkívül a vizet fertőtlenítés/regenerálás után is meg kell vizsgálni. A kémiai vizsgálati eredményeket a vízrendszer újbóli használata előtt ellenőrizni kell, és igazolni kell, hogy a mikrobiológiai/endotoxinra vonatkozó eredmények megfelelnek a specifikációnak, mielőtt a rendszerből származó víz felhasználásával gyártott tételek esetében mérlegelnék a tanúsítást/felszabadítást.

⁽¹⁾ E melléklet alkalmazásában a „vízrendszer” a víz előállítására, tárolására és elosztására szolgáló rendszer, amely általában megfelel egy adott gyógyszerkönyvi fokozatnak (például tisztított víz és befecskendezésre szánt víz).

⁽²⁾ E melléklet alkalmazásában a „holtág” a cső olyan szakasza, amelyben megszűnhet a folyadékáramlás, és a hossza meghaladja a belső csőátmérő háromszorosát.

- V.2.7. A vízrendszerek folyamatos kémiai és mikrobiológiai ellenőrzését rendszeresen el kell végezni annak biztosítása érdekében, hogy a víz mindig megfeleljen a kompendiumokban meghatározott követelményeknek. A riasztási szinteket a kezdeti minősítési adatok alapján kell meghatározni, majd ezt követően a későbbi újraminősítések és a rutinszerű nyomon követés és kivizsgálások során kapott adatok alapján rendszeres időközönként újra kell értékelni. A folyamatos nyomon követés során kapott adatokat felül kell vizsgálni a rendszer teljesítményében megfigyelhető kedvezőtlen trendek azonosítása érdekében. A mintavételi programoknak a minősítési adatokon kell alapulniuk, melynél a potenciálisan legkedvezőtlenebb mintavételi helyszíneket kell figyelembe venni annak biztosítása érdekében, hogy a gyártási folyamatokhoz felhasznált vízből naponta legalább egy reprezentatív mintát vegyenek, továbbá figyelembe kell venni minden egyéb olyan további követelményt, amely a szennyeződés-ellenőrzési stratégiával összhangban szükséges lehet. Annak biztosítása érdekében, hogy az elemzés céljából rendszeresen reprezentatív vízmintákat vegyenek, a mintavételi programok keretében meghatározott időközönként valamennyi kimeneti és felhasználási pontot vizsgálni kell.
- V.2.8. A riasztási szintű eltéréseket dokumentálni kell és felül kell vizsgálni, és vizsgálatot kell indítani annak megállapítására, hogy az eltérés egyszeri (elszigetelt) esemény-e, vagy az eredmények kedvezőtlen trendre, illetve a rendszer romlására utalnak-e. A beavatkozási határértékektől való minden eltérést ki kell vizsgálni a valószínűsíthető kiváltó ok(ok), valamint a termék minőségére és a gyártási folyamatokra gyakorolt esetleges hatás meghatározása érdekében.
- V.2.9. A befecskendezésre szánt víz esetében olyan tényezők folyamatos nyomon követésére van szükség, mint a teljes szerves szén és a vezetőképesség, mivel ezek jobban jelezhetik a rendszer általános teljesítményét, mint az egyes mintavételek. Az érzékelőket kockázati alapon kell elhelyezni.
- V.2.10. A gyártás során használt víznek meg kell felelnie a vonatkozó aktuális gyógyszerkönyvi monográfiának.
- V.3. **Közvetlen sterilizáló ágensként használt gőz**
- V.3.1. A tisztagőz-generátorba táplált vizet megfelelően meg kell tisztítani. A tisztagőz-generátorokat úgy kell kialakítani, minősíteni és működtetni, hogy az előállított gőz minősége megfeleljen a meghatározott kémiai és endotoxinszinteknek.
- V.3.2. A közvetlen sterilizáló ágensként használt gőznek megfelelő minőségűnek kell lennie, és nem tartalmazhat olyan mennyiségű adalékanyagot, amely a termék vagy a berendezés szennyeződését okozhatná. Az anyagok vagy a termékkel érintkező felületek (például porózus, kemény anyagú autoklávoltetek) közvetlen sterilizálásához tiszta gőzt szolgáltató generátorok esetében a gőzkondenzátumnak meg kell felelnie a befecskendezéshez használt vízre vonatkozó jelenlegi releváns gyógyszerkönyvi monográfia követelményeinek (gőzkondenzátum esetében nem kötelező a mikrobiológiai vizsgálat). Emellett megfelelő mintavételi ütemtervet kell kidolgozni annak biztosítására, hogy rendszeresen reprezentatív tiszta gőz álljon rendelkezésre az elemzéshez. A sterilizáláshoz használt tiszta gőzre vonatkozó egyéb minőségi szempontokat rendszeresen értékelni kell a validált paraméterek alapján, beleértve – az indokolt esetek kivételével – a nem kondenzálható gázokat, a szárazsági értéket (szárazsági frakció) és a túlhevülést.
- V.4. **Gázok és vákuumrendszerek**
- V.4.1. A termékkel vagy az elsődleges tárolótartály felületével közvetlenül érintkezésbe kerülő gázoknak megfelelő kémiai, részecske- és mikrobiológiai minőségűeknek kell lenniük. Minden releváns paramétert – beleértve az olaj- és víztartalmat – a gáz felhasználásának és típusának, valamint a gáztermelő rendszer kialakításának figyelembevételével kell meghatározni, és adott esetben meg kell felelniük a vonatkozó gyógyszerkönyv aktuális monográfiájának vagy a termékminőségi követelménynek.

- V.4.2. Az aszeptikus gyártás során használt gázokat a felhasználás helyén át kell szűrni egy sterilizáló fokozatú (legfeljebb 0,22 µm névleges pórusméretű) szűrőn ⁽¹³⁾. Ha a szűrőt tételenként (például az aszeptikusan töltött termékek esetében használt védőgáz szűrésére) vagy a terméktartályok szellőzőszűrőjeként használják, az integritási vizsgálat eredményeit felül kell vizsgálni a tételtanúsítási/-felszabadítási folyamat keretében. A végső, sterilizáló fokozatú szűrő után elhelyezett átvezető csővezetéseket vagy csöveket sterilizálni kell. Ha a folyamat során gázok felhasználására kerül sor, a felhasználás helyén rendszeresen el kell végezni a gázok mikrobiológiai ellenőrzését.
- V.4.3. Amennyiben a vákuum- vagy nyomásrendszerekben a visszaáramlás potenciális kockázatot jelent a termékre, olyan mechanizmust kell bevezetni, amely megakadályozza a visszaáramlást a vákuum- vagy nyomásrendszer leállásakor.
- V.5. **Fűtő-, hűtő- és hidraulikus rendszerek**
- V.5.1. A hidraulikus, a fűtő- és a hűtőrendszerekhez kapcsolódó főbb berendezéseket lehetőség szerint a töltőhelyiségen kívül kell elhelyezni. Megfelelő ellenőrzéseket kell végrehajtani a rendszerfolyadékokat érintő kiömlések vagy keresztzennyeződések elszigetelésére.
- V.5.2. Megfelelő rendszereket (például szivárgásjelző rendszert) kell bevezetni annak biztosítására, hogy az ezekből a rendszerekből származó, a termék szempontjából esetlegesen kockázatot jelentő szivárgást észleljék.

VI. SZAKASZ

SZEMÉLYZET

- VI.1. A gyártó biztosítja, hogy elegendő létszámú, a steril termékek gyártása és vizsgálata, valamint a gyártóhelyi gyártási műveletei során használt bármely konkrét gyártási technológia terén megfelelő végzettséggel és tapasztalattal rendelkező, illetve megfelelően képzett személyzet álljon rendelkezésre.
- VI.2. A tisztahelyiségekben csak a szükséges, minimális számú személyzet lehet jelen. Meg kell határozni és dokumentálni kell a tisztahelyiségekben jelen lévő kezelőszemélyzet maximális létszámát. Az olyan tevékenységek során, mint a kezdeti minősítés és az aszeptikus gyártás szimulációja, különösen figyelembe kell venni a tisztahelyiségben engedélyezetten jelen lévő kezelőszemélyzet maximális létszámát, hogy ne kerüljön veszélybe a sterilitás biztosítása.
- VI.3. A személyzet minden tagját, beleértve a tisztítást, karbantartást és nyomon követést végzőket és a tisztahelyiségekbe belépőket is, rendszeres képzésben kell részesíteni a steril termékek gyártása/aszeptikus gyártás vonatkozásában lényeges szempontokkal kapcsolatban, beleértve a beöltözést, a mikrobiológia és a higiénia alapvető elemeit – különös tekintettel a tisztahelyiségben alkalmazandó gyakorlatokra, a szennyeződés-ellenőrzésre, az aszeptikus technikákra és a steril termékek védelmére (a „B” fokozatú tisztahelyiségekbe belépő és/vagy az „A” fokozatú helyiségekben műveleteket végző kezelőszemélyzet esetében) –, valamint a kezelt állatokat érintő, olyan esetben előforduló lehetséges következményeket, ha a termék nem steril/nem felel meg az előírt minőségi specifikációknak. A képzés szintjét a betöltött funkció kritikus voltának és azon területnek megfelelően kell meghatározni, ahol a személyzet dolgozik.
- VI.4. Az „A” és „B” fokozatú területekre belépő személyzetnek képzésben kell részesülnie az aszeptikus beöltözéssel és aszeptikus magatartással kapcsolatban. Az aszeptikus beöltözési eljárásoknak való megfelelést a munkaköri feladatok megkezdése előtt értékelés útján igazolni kell, majd rendszeres időközönként (legalább évente) újra kell értékelni. Az értékelési folyamat magában foglalja mind a vizuális, mind a mikrobiológiai értékelést (olyan megfigyelési helyszíneken, például kesztyűs ujjak, alkarok, mellkas és fejfedő [arcmaszk/homlok]).

⁽¹³⁾ E melléklet alkalmazásában a „sterilizáló fokozatú szűrő” olyan szűrőt jelent, amely megfelelő validálás esetén képes eltávolítani a meghatározott mikrobiológiai terhelést a folyadékból vagy gázból, és ezáltal steril szennyvizet állít elő. Az ilyen szűrők pórusmérete általában legfeljebb 0,22 µm.

- VI.5. Az olyan „A” és „B” fokozatú területekhez való, felügyelet nélküli hozzáférést, ahol aszeptikus műveleteket végeznek vagy fognak végezni, a személyzet olyan megfelelően képzett tagjaira kell korlátozni, akik megfeleltek az öltözetre vonatkozó értékelésen, és sikeres aszeptikus folyamatszimulációban vettek részt.

Szakképzetlen személyzet nem léphet be „B” fokozatú tisztahelyiségekbe vagy olyan „A” fokozatú területekre, ahol műveletek folynak. Amennyiben kivételes esetekben szükséges, a gyártók írásos eljárásokat dolgoznak ki, amelyek felvázolják azt a folyamatot, amelynek keretében a szakképzetlen személyzet beléphet a „B” és „A” fokozatú területekre. A gyártó által felhatalmazott személynek felügyelnie kell a szakképzetlen személyzetet a tevékenysége során, és értékelnie kell, hogy a tevékenységek hogyan hatnak a terület tisztaságára. Az ilyen személyek belépését értékelni kell és nyilvántartásba kell venni.

- VI.6. A személyzet kizárására vonatkozóan eljárást kell bevezetni, amely a következőkön alapulhat: egy folyamatos értékelés és/vagy a személyzeti monitoringprogram keretében azonosított kedvezőtlen trend és/vagy egy sikertelen aszeptikus folyamatszimulációban való részvétel. A kizárást követően újbóli képzésen kell részt venni és újraminósításon kell keresztülmenni az előtt, hogy engedélyeznék a kezelőnek, hogy aszeptikus tevékenységeket végezzen a továbbiakban. A „B” fokozatú tisztahelyiségekbe belépő vagy az „A” fokozatú helyiségekben beavatkozást végző kezelőszemélyzet esetében ajánlott, hogy az újraminósítás a sikeres aszeptikus folyamatszimulációban való részvételt is magában foglalja.

- VI.7. A magas szintű személyes higiénia és tisztaság alapvető fontosságú. Ha a személyzet valamely tagja olyan egészségi állapotról számol be, amely indokolatlan mikrobiológiai veszélyt jelenthet, vagy ez az állapot más módon nyilvánvalóvá válik, meg kell tiltani számára a tisztahelyiségbe való belépést. A vonatkozó eljárások során dokumentálni kell a személyzet olyan egészségi állapotát, amely indokolatlan mikrobiológiai veszélyt jelenthet, a vonatkozó eljárásokkal együtt.

- VI.8. A jelenlegi gyártási folyamatban használt anyagoktól eltérő, emberi/állati eredetű anyagok vagy mikroorganizmus-kultúrák kezelésében/feldolgozásában vagy a minőséget esetlegesen hátrányosan befolyásoló (például mikrobiológiai szennyeződés) egyéb tevékenységekben részt vevő személyzet csak az egyértelműen meghatározott és hatékony szennyeződésmegelőzési és belépési eljárások alkalmazását és dokumentálását követően léphet be a tisztaterekbe.

- VI.9. A tisztaterekben karóra, smink, ékszer, egyéb személyes tárgy, például mobiltelefon és más, nem alapvető fontosságú tárgy nem megengedett. A tisztahelyiségekben használt elektronikus eszközök, például mobiltelefonok és táblagépek, amelyeket a gyártó kizárólag a tisztahelyiségekben való használatra biztosít, megengedhetők lehetnek, ha a tervezésük lehetővé teszi a használati fokozatuknak megfelelő tisztítást és fertőtlenítést. Az ilyen eszközök használatát és fertőtlenítését bele kell foglalni a szennyeződés-ellenőrzési stratégiába.

- VI.10. A tisztahelyiségbe történő belépést megelőző beöltözést és kézmosást olyan írásbeli eljárásoknak megfelelően kell végezni, amelyekkel minimalizálható a tisztahelyiségben használt ruházat szennyeződése és/vagy a szennyező anyagok tisztaterekbe történő átvitele.

- VI.11. A ruházatnak és annak minőségének meg kell felelnie az eljárásnak és a munkaterület fokozatának. A ruházatot úgy kell viselni, hogy a termék védve legyen a szennyeződéstől. Ha az előírt ruházattípusnak a kezelőt kell védenie a terméktől, azt is biztosítani kell, hogy a termék szennyeződéssel szembeni védelme ne sérüljön.

Közvetlenül a beöltözés előtt és után szemrevételezéssel ellenőrizni kell a ruhadarabok tisztaságát és sértetlenségét. A ruhadarabok sértetlenségét kilépéskor is ellenőrizni kell. A sterilizált ruhadarabok és szemvédők használata előtt ellenőrizni kell, hogy alávetették-e őket sterilizálási eljárásnak, megfelelnek-e a rájuk előírt átmeneti tárolási időnek (hold time), valamint azt, hogy nem manipulálták-e a csomagolást. Az újrahazsírozható ruhadarabokat (beleértve a szemvédőket) sérülés észlelése esetén, illetve a minősítő vizsgálatok során meghatározott gyakorisággal cserélni kell. A ruhadarabok minősítésénél figyelembe kell venni a szükséges ruhavizsgálati követelményeket, beleértve a ruhadarabok olyan sérülését is, amely önmagában nem feltétlenül azonosítható szemrevételezéssel.

VI.12. Az alábbiakban ismertetjük az egyes tisztasági fokozatok esetében tipikusan szükséges ruházatot:

a) „B” fokozat (beleértve az „A” fokozatú területre való belépést/„A” fokozatú területen végzett beavatkozásokat):

- a beöltözés előtt megfelelő, a sterilizált öltözék alatti viselésre szánt ruhadarabokat kell viselni,
- a sterilizált ruhadarabok felvételekor megfelelően sterilizált, hintőportól mentes gumi- vagy műanyag kesztyűket kell viselni,
- a steril fejedőknek teljesen le kell fedniük a haját (az arcszőrzetet is beleértve), és amennyiben külön vannak a ruházat többi részétől, be kell tűrni őket a steril ruha nyakába,
- steril arcmaszkot és steril szemvédőt (például védőszemüveget) kell viselni, amely elfedi az arcbőrt, és megakadályozza a cseppek és részecskék kijutását,
- megfelelő sterilizált lábbelit (például cipővédőket) kell viselni,
- a nadrágszárazakat be kell tűrni a lábbelibe, a ruha ujjait pedig be kell tűrni egy második pár steril kesztyűbe, amelyet a beöltözéshez viselt kesztyű felett kell viselni,
- a védőruháznak minimalizálnia kell a szálak vagy részecskék kibocsátását, és vissza kell tartania a testről leváló részecskéket. A ruhadarab minősítése során értékelni kell a ruhadarabok részecske-kibocsátását és részecske-visszatartási hatékonyságát,
- a ruhadarabokat úgy kell becsomagolni és összehajtani, hogy a kezelők a ruhadarab külső felületének érintése nélkül be tudjanak öltözni, és a ruhadarab ne érintkezzen a padlóval.

b) „C” fokozat:

- a haját, szakállt és bajuszt el kell fedni,
- csuklónál zárt, egy- vagy kétrészes, magasnyakú öltözetet, valamint megfelelően fertőtlenített cipőt vagy cipővédőt kell viselni, ezek minimálisra csökkentik a szálak és részecskék kibocsátását,
- a szennyeződés kockázatával járó tevékenységek végzésekor további ruházatra, többek között kesztyűre és arcmaszkra lehet szükség a „C” fokozatú területeken.

c) „D” fokozat:

- a haját, szakállt és bajuszt el kell fedni,
- általános védőöltözetet és megfelelően fertőtlenített cipőt vagy cipővédőt kell viselni,
- megfelelő intézkedéseket kell hozni a szennyező anyagok tisztatérén kívülről történő bejutásának elkerülésére,
- a szennyeződés kockázatával járó tevékenységek végzésekor további ruhadarabokra, többek között kesztyűre és arcmaszkra lehet szükség a „D” fokozatú területeken.

VI.13. A tisztahelyiségbe történő belépést megelőző beöltözést megfelelő tisztasági fokozatú öltözőkben kell végezni a ruházat tisztaságának megőrzése érdekében. Kültéri ruházat – beleértve a zoknit – (az alsónemű kivételével) nem vihető be azokba az öltözőkbe, amelyek közvetlenül „B” és „C” fokozatú területekre nyílnak. Emellett a „B” és „C” fokozatú területek öltözőibe való belépés előtt egy egy- vagy kétrészes, a karok és lábak teljes hosszát lefedő öltözetet, valamint a lábakat elfedő üzemi védőzoknit kell viselni. Az üzemi overallok és védőzoknik nem jelentenek szennyeződési kockázatot az öltözőkre vagy a folyamatokra nézve.

- VI.14. A „B” vagy „A” fokozatú területekre belépő valamennyi kezelőnek minden belépéskor megfelelő méretű, tiszta és sterilizált védőruházatot (többek között szemvédőt és maszkot) kell viselnie. A ruhadarabok minősítése keretében meg kell határozni azt a maximális időtartamot, ameddig a sterilizált öltözet egy műszakban csere nélkül viselhető.
- VI.15. A kesztyűket a műveletek során rendszeresen fertőtleníteni kell. A ruhadarabokat és a kesztyűket azonnal le kell cserélni, ha megsérülnek, és felmerül a termék szennyeződésének kockázata.
- VI.16. Az újrahasználatos tisztatéri ruházatot a gyártási műveletektől megfelelően elkülönített mosodai létesítményben kell tisztítani olyan minősített eljárással, amely biztosítja, hogy az ismételt mosási folyamat során a ruházat ne károsodjon vagy szennyeződjön szálakkal vagy részecskékkel. Az erre használt mosodai létesítmények nem jelenthetnek kockázatot a szennyeződés vagy keresztszennyeződés szempontjából. Mosás után és csomagolás előtt a ruhadarabokat szemrevételezéssel ellenőrizni kell a sérülések és a vizuális tisztaság tekintetében. A ruhadarabok minősítésére vonatkozó program keretében meg kell határozni a ruhadarabok kezelésére vonatkozó eljárásokat, amelyeknek tartalmazniuk kell a mosodai és sterilizálási ciklusok maximális számát.
- VI.17. A gyártási folyamatok szempontjából nem kritikus, tisztaterekben végzett tevékenységeket minimalizálni kell, különösen, ha aszeptikus műveletek folynak. A részecskék és organizmusok túlzott mértékű kibocsátásának elkerülése érdekében a személyzetnek lassan, kontrollált módon és módszeresen kell mozognia. Az aszeptikus műveleteket végző kezelőknek mindig tartaniuk kell magukat az aszeptikus technikához annak érdekében, hogy megakadályozzák a légáram olyan változásait, amelyek során alacsonyabb minőségű levegő juthat be a kritikus zónába. Ezenkívül korlátozni kell a kritikus zóna melletti mozgást, és kerülni kell az egyirányú légáramlás (első levegő) akadályozását.

VII. SZAKASZ

GYÁRTÁSI ÉS EGYEDI TECHNOLÓGIÁK

VII.1. Végsterilizált ⁽¹⁴⁾ termékek

- VII.1.1. Az összetevőket és anyagokat legalább „D” fokozatú tisztahelyiségben kell előkészíteni a mikrobiális szennyezettség, valamint az endotoxin-/pirogén- és részecskeszennyeződés kockázatának csökkentése érdekében, hogy a termék alkalmas legyen a sterilizálásra. Ha a termék esetében azonban magas vagy szokatlan a mikrobiológiai szennyezettség kockázata (például a termék aktívan támogatja a mikrobiológiai növekedést, a terméket a töltés előtt hosszú ideig kell tárolni vagy a terméket többnyire nem zárt tárolóedényekben kezelik), akkor az előkészítést legalább „C” fokozatú területen kell elvégezni. A végsterilizálás előtt a kenőcsök, krémek, szuszpenziók és emulziók előkészítését is legalább „C” fokozatú területen kell elvégezni.

A fent említett, a „C” fokozatú területre vonatkozó előírástól eltérve, kivételes esetekben, például ha a gyártási folyamat olyan porképződéssel jár, amely észszerű eszközökkel nem előzhető meg, a végsterilizálandó termékek előkészítése „D” fokozatú környezetben is elvégezhető. Ebben a kivételes esetben a „D” fokozat használatához a gyártónak kötelező kockázateértékelést végeznie, és megfelelő intézkedéseket kell alkalmaznia annak biztosítására, hogy mindez ne gyakoroljon negatív hatást a termék minőségére. Ezt a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében dokumentálni kell.

- VII.1.2. Az elsődleges csomagolásra használt tárolótartályokat és azok részeit validált eljárásokkal meg kell tisztítani a részecske-, endotoxin-/pirogén- és mikrobiológiai szennyeződés megfelelő ellenőrzése érdekében.

⁽¹⁴⁾ E melléklet alkalmazásában a „végsterilizálás” azt jelenti, hogy letális sterilizáló ágens alkalmaznak a végleges tárolótartályában lévő terméken vagy letális sterilizáló körülményeket teremtenek a végső tartályában lévő termék számára egy előre meghatározott, legfeljebb 10^{-6} sterilitásbiztonsági szint (annak elméleti valószínűsége, hogy a sterilizált egységen vagy a sterilizált egységben egyetlen életképes mikroorganizmus is jelen van, legfeljebb 1×10^{-6}) elérése érdekében.

- VII.1.3. A végsterilizálásra szánt termékek töltését legalább „C” fokozatú területen kell végezni. Ha a termék esetében azonban szokatlanul nagy a környezeti szennyeződés kockázata (például a töltési művelet lassú, a tárolótartályok széles nyakúak, vagy a lezárás előtt szükségszerűen néhány másodpercnél hosszabb ideig vannak nyitva), a terméket „A” fokozatú területen kell tölteni legalább „C” fokozatú háttérkörnyezet mellett, kivéve, ha további intézkedéseket hajtanak végre annak biztosítására, hogy mindezek ne hassanak negatívan a termék minőségére, és ebben az esetben a töltési műveletet legalább „D” fokozatú környezetben kell elvégezni.
- VII.1.4. A bioterhelés szintjének és a részecskemennyiségnek a végleges terméktároló tartályba való töltést megelőző csökkentése érdekében a tömeges oldat feldolgozásának lehetőség szerint magában kell foglalnia a mikroorganizmusokat visszatartó szűrő használatával történő szűrést, és meg kell határozni az előkészítés és a töltés közötti maximális időtartamot.
- VII.1.5. A különböző fokozatú terekben végrehajtandó műveletekre a 3. táblázat tartalmaz példákat.

3. táblázat

Példák a műveletekre és a különböző fokozatokra a végsterilizálás előkészítése és a feldolgozási műveletek esetében

„A” fokozat	A termékek töltése, ha szokatlan/magas a mikrobiológiai szennyezettség kockázata, kivéve, ha a VII.1.3. szakasszal összhangban indokolható az alacsonyabb fokozat.
„C” fokozat	Oldatok készítése, ha szokatlan/magas a mikrobiológiai szennyeződés kockázata, kivéve, ha a VII.1.1. szakasz második albekezdésével összhangban indokolható a „D” fokozatú terület használata. Termékek töltése (kivéve abban az esetben, ha „A” fokozatra van szükség), kivéve, ha a VII.1.3. szakasszal összhangban indokolható a „D” fokozat használata.
„D” fokozat	Oldatok és összetevők előkészítése a későbbi töltéshez.

VII.2. Aszeptikus előkészítés és feldolgozás

- VII.2.1. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében dokumentálni kell az aszeptikus eljárást. Kiváltképp azonosítani és értékelni kell az aszeptikus feldolgozáshoz kapcsolódó kockázatokat és minden kapcsolódó követelményt, és megfelelő ellenőrzéseket kell meghatározni, beleértve az ilyen ellenőrzések elfogadási kritériumait, a nyomkövetési követelményeket és a hatékonyságuk felülvizsgálatát. Az ilyen kockázatok kezelésére szolgáló módszereket és eljárásokat egyértelműen kell leírni és végrehajtani. Az elfogadott fennmaradó kockázatokat hivatalosan dokumentálni kell.
- VII.2.2. A feldolgozóterületre vonatkozó, a mikrobiális szennyeződés, valamint az endotoxin-/pirogén- és részecske-szennyeződés minimalizálására irányuló óvintézkedéseket ismertetni kell a szennyeződés-ellenőrzési stratégiában, és végre kell hajtani őket az aszeptikus környezet előkészítése során, valamennyi feldolgozási szakaszban (beleértve az ömlesztett termék sterilizálása előtti és utáni szakaszokat is) egészen addig, amíg a termék lezárásra kerül a végleges tárolótartályban. A tisztahelyiségekben minimálisra kell csökkenteni a részecskék és szálak kibocsátására hajlamos anyagok jelenlétét.
- VII.2.3. Amennyiben lehetséges, berendezéseket kell használni, például korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszereket, izolátorokat vagy más rendszereket, hogy csökkentsék az „A” fokozatot érintő kritikus beavatkozások⁽¹⁵⁾ szükségességét, és minimalizálják a szennyeződés kockázatát. A robotika és a folyamatok automatizálása (például száraz hőálagút, a liofilizálók automatizált töltése, helyben történő sterilizálás) is mérlegelhető, ha elkerülhetőek velük a közvetlen kritikus emberi beavatkozások.
- VII.2.4. A különböző környezeti fokozatú területeken végrehajtandó műveletekre a 4. táblázat tartalmaz példákat.

⁽¹⁵⁾ E melléklet alkalmazásában a „kritikus beavatkozás” a kritikus zónába történő beavatkozást jelenti.

4. táblázat

Példák a műveletekre és a fokozatokra aszeptikus előkészítési és feldolgozási műveletek esetében

„A” fokozat	— A töltőberendezés aszeptikus összeszerelése. — Aszeptikus körülmények között kialakított csatlakozások (ahol a termékkel érintkezésbe lépő sterilizált felületek szabadon vannak) a végső sterilizáló fokozatú szűrőt követően. Ezeket a csatlakozásokat lehetőség szerint helyben végzett gőzsterilizálással kell kezelni. — Aszeptikus összeállítás és keverés. — Steril ömlesztett termékek, tárolótartályok és záróelemek újratöltése. — A védelem nélküli (például csomagolás nélküli) termékek sterilizálókból történő eltávolítása és hűtése. — A steril elsődleges csomagolóanyagok összetevőinek előkészítése és továbbítása az aszeptikus töltősoron, ameddig ezek nincsenek csomagolva. — Aszeptikus töltés, tárolótartályok, például ampullák, fiolák zárása, nyitott vagy részlegesen dugózott injekciós üvegek áthelyezése. — Liofilizáló töltése.
„B” fokozat	— Háttértámogatás az „A” fokozatú területhez (ha nem izolátorban van). — Berendezések, alkotóelemek és segédeszközök szállítása vagy előkészítése „A” fokozatú területre történő bejuttatás céljából, a környezeti hatásoktól védetten.
„C” fokozat	— Szűrendő oldatok elkészítése, beleértve a mintavételt és az adagolást is.
„D” fokozat	— Berendezések tisztítása. — Alkatrészek, berendezések és tartozékok tisztítás utáni kezelése. — Tisztított alkatrészek, berendezések és tartozékok összeszerelése HEPA-szűrt légáram mellett a sterilizálás előtt. — Zárt és sterilizált egyszer használatos rendszerek összeállítása intrinzikusan steril csatlakozóeszközökkel ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ E melléklet alkalmazásában az „intrinzikusan steril csatlakozóeszköz” olyan eszköz, amely csökkenti a szennyeződés kockázatát a csatlakozás során; ez lehet mechanikus vagy fúziós tömítés.

VII.2.5. Azon termékek esetében, amelyeknél a végső formuláció nem szűrhető, adott esetben a következő intézkedéseket kell figyelembe venni:

- használat előtt sterilizálni kell minden olyan berendezést, amely érintkezik a termékekkel és az összetevőkkel,
- minden nyersanyagot vagy intermediert sterilizálni kell, és aszeptikusan kell hozzáadni,
- a tömeges oldatokat vagy intermediereket sterilizálni kell.

VII.2.6. A sterilizált berendezések, alkotóelemek és segédeszközök kicsomagolását, összeszerelését és előkészítését — akár közvetlenül, akár közvetve érintkeznek a termékkel — aszeptikus folyamatként kell kezelni, és „A” fokozatú területen kell végezni, „B” fokozatú háttérkörnyezet mellett. A termék töltősorának beállítását és a töltést aszeptikus folyamatként kell kezelni, és „A” fokozatú területen kell végezni, „B” fokozatú háttérkörnyezet mellett. Izolátor használata esetén a háttérkörnyezetnek meg kell felelnie e melléklet III.3.3. szakaszának.

VII.2.7. Az olyan termékek előkészítését és töltését, mint például a kenőcsök, krémek, szuszpenziók és emulziók „A” fokozatú területen, „B” fokozatú háttérkörnyezet mellett kell elvégezni, ha a termék és összetevői ki vannak téve a környezetnek, és a terméket ezt követően nem szűrik (sterilizáló fokozatú szűrővel) vagy nem kerül sor végsterilizálására. Izolátor vagy korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerek használata esetén a háttérkörnyezetnek meg kell felelnie e melléklet III.3.3. szakaszának.

- VII.2.8. Az aszeptikus csatlakozásokat A" fokozatú területen, „B” fokozatú háttérkörnyezet mellett kell kialakítani, kivéve, ha ezt követően helyben történő sterilizálásra kerül sor, vagy a csatlakozás olyan intrinzikusan steril csatlakozóeszközökkel történik, amelyek minimálisra csökkentik a közvetlen környezetből származó esetleges szennyeződést. Az intrinzikusan steril csatlakozóeszközöket úgy kell kialakítani, hogy csökkentsék a szennyeződés kockázatát. Izolátor használata esetén a háttérkörnyezetnek meg kell felelnie e melléklet III.3.3. szakaszának.

Az aszeptikus csatlakozásokat megfelelően értékelni kell, és ellenőrizni kell a hatékonyságukat.

- VII.2.9. Az aszeptikus manipulációkat (beleértve a nem intrinzikusan steril csatlakozóeszközök használatát) minimalizálni kell bizonyos műszaki tervezési megoldásokat, például előre összeszerelt és sterilizált berendezéseket alkalmazva. A termékkel érintkező csővezetéseket és berendezéseket lehetőség szerint előzetesen össze kell szerelni és helyben kell sterilizálni.

- VII.2.10. Mind az inherens⁽¹⁶⁾, mind a korrekciós beavatkozások esetében össze kell állítani egy listát azon engedélyezett és minősített beavatkozásokról, amelyek gyártás során előfordulhatnak. Az inherens és korrekciós beavatkozások típusát és végrehajtásának módját először a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel és az aszeptikus folyamatszimuláció eredményeivel összhangban értékelni kell, és naprakészen kell tartani.

A beavatkozásokat gondosan meg kell tervezni annak biztosítása érdekében, hogy hatékonyan minimalizálni lehessen a környezet, a folyamat és a termék szennyeződésének kockázatát, beleértve a légáramokra, valamint a kritikus felületekre⁽¹⁷⁾ és termékekre gyakorolt hatások figyelembevételét. Ahol lehet, műszaki megoldásokat kell alkalmazni annak érdekében, hogy a beavatkozás során minimalizálni lehessen a kezelőszemélyzet általi beavatkozásokat. Mindig aszeptikus technikát kell alkalmazni, beleértve a steril eszközök használatát a műveletekhez.

Nem engedélyezett/nem minősített beavatkozásokra csak kivételes körülmények között, a beavatkozással kapcsolatos kockázatok kellő figyelembevételével és a minőségügyi osztály engedélyével kerülhet sor. Ezenkívül a végrehajtott beavatkozás részleteit fel kell jegyezni, ezeket a minőségügyi osztálynak alaposan értékelnie kell és kellően figyelembe kell venni a tételek felszabadítása során.

- VII.2.11. A beavatkozásokat és a leállásokat fel kell jegyezni a tételnilyvántartásban. A sorok minden egyes leállítását és minden egyes beavatkozást megfelelően dokumentálni kell a tételnilyvántartásokban, feltüntetve az esemény idejét, időtartamát és az érintett kezelőszemélyzetet.

- VII.2.12. Az aszeptikus előkészítés és feldolgozás minden egyes lépésének időtartamát a lehető legkisebbre kell csökkenteni, és meg kell határozni a validált maximális időtartamokat, beleértve az alábbiakat:

- a berendezések, alkotóelemek és a tárolótartályok tisztítása, szárítása és sterilizálása közötti átmeneti tárolási idő (holding time),
- a sterilizált berendezésekre, alkotóelemekre és tárolótartályokra vonatkozó, a használat előtti és a töltés/összeszerelés alatti átmeneti tárolási idő (holding time),
- a szennyeződésmentes környezetre, úgymint a korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekre vagy az izolátorra vonatkozó, használat előtti átmeneti tárolási idő (holding time),
- a termék előkészítésének megkezdése és (adott esetben) a mikroorganizmusokat visszatartó szűrőn keresztül történő sterilizálása vagy szűrése között eltelt idő az aszeptikus töltési folyamat végéig. Minden egyes termék esetében meg kell határozni a megengedett maximális időtartamot az összetételének és a tárolási módnak megfelelően,
- a sterilizált termékekre vonatkozó, töltés előtti átmeneti tárolási idő (holding time),
- az aszeptikus feldolgozás időtartama, valamint
- a töltési idő.

⁽¹⁶⁾ E melléklet alkalmazásában az „inherens beavatkozások” olyan beavatkozások, amelyek az aszeptikus folyamat szerves részét képezik, és amelyek vagy a beállításához, a rutinszerű működéshez vagy a nyomon követéshez (például aszeptikus összeszerelés, tárolótartályok újratöltése, környezeti mintavétel) szükségesek, és amelyeket a vonatkozó standard üzemeltetési eljárások/munkautasítások előírnak.

⁽¹⁷⁾ E melléklet alkalmazásában a „kritikus felület” olyan felület, amely közvetlenül érintkezhet egy termékkel, annak tárolótartályaival vagy záróelemeivel, vagy más módon közvetlenül befolyásolhatja azok sterilizálását/szennyeződésmentességét.

VII.2.13. Az aszeptikus műveleteket (beleértve az aszeptikus folyamatszimulációt) az aszeptikus feldolgozás terén speciális szakértelemmel rendelkező személyzetnek rendszeresen nyomon kell követnie a műveletek helyes végrehajtásának – a kezelőszemélyzet tisztahelyiségben való magatartására is kiterjedő – ellenőrzése, valamint az esetleges nem megfelelő gyakorlatok kezelése érdekében.

VII.3. **Befejező műveletek**

VII.3.1. A nyitott, elsődleges csomagolásra használt tárolótartályokat az „A” fokozatnak megfelelő körülmények között kell tartani, a III.3.3. szakaszban leírt, a technológia szempontjából megfelelő háttér mellett. A részben lezárt fiolák és az előretöltött fecskendők esetében a VII.7.6. szakaszban meghatározott kiegészítő szempontokat is figyelembe kell venni.

VII.3.2. A végleges tárolótartályokat megfelelően validált módszerekkel kell lezárni.

VII.3.3. Amennyiben a végleges tárolótartályokat összeolvasztással, például BFS-(fűvás/töltés/zárás) vagy FFS-(formázás/töltés/zárás) technológiával zárják le, vagy ha a végleges terméktartályok kis és nagy térfogatú parenterális tasakok vagy üveg- vagy műanyag ampullák, a zárás sértetlenségét befolyásoló kritikus paramétereket és változókat meg kell határozni, illetve ezeket a műveletek során hatékonyan ellenőrizni kell és nyomon kell követni.

Az összeolvasztással lezárt üvegampullákat, BFS-egységeket és kis térfogatú (≤ 100 ml) tárolótartályokat validált módszerek használatával 100 %-os integritástesztelésnek kell alávetni. Az összeolvasztással lezárt nagy térfogatú (>100 ml) tárolótartályok esetében a csökkentett mintavétel akkor fogadható el, ha az tudományosan indokolt, és ha olyan adatokon alapul, melyek igazolják a meglévő eljárás konzisztenciáját és a folyamatellenőrzés magas szintjét. A szemrevételezés nem elfogadható módszer a sértetlenség vizsgálatához.

VII.3.4. A nem összeolvasztásos rendszerrel készült termékekből validált módszerekkel mintát kell venni, és ellenőrizni kell az integritásukat. A vizsgálat gyakoriságának az alkalmazott tárolótartályokra és zárórendszerekre vonatkozó ismereteken és tapasztalatokon kell alapulnia. A mintavételi tervnek tudományosan indokolt, és olyan információkon kell alapulnia, mint a beszállítók menedzsmentje, a csomagolási összetevőkre vonatkozó specifikációk és a folyamattal kapcsolatos ismeretek.

VII.3.5. A vákuum alatt lezárt tárolótartályokat a minősítés/felszabadítás előtt és az eltarthatósági idő alatt megfelelő, előre meghatározott idő elteltével meg kell vizsgálni annak megállapítására, hogy továbbra is a vákuum alatt vannak-e.

VII.3.6. A tárolótartályok lezárása sértetlenségének validálása során figyelembe kell venni minden olyan szállítási követelményt, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja a tartályok sértetlenségét (például dekompresszió vagy szélsőséges hőmérsékletek).

VII.3.7. Ha a fiolák kupakjainak krimpelésére használt berendezés jelentős mennyiségű nem élő részecskét bocsáthat ki, akkor olyan, a részecskeszennyeződést megelőző intézkedéseket kell bevezetni, mint például a berendezéseknek egy fizikailag elkülönített, megfelelő léghéztartású munkaállomáson való elhelyezése.

VII.3.8. Az aszeptikusan töltött termékek fiolájának kupakolása történhet aszeptikus feldolgozásként steril kupakok alkalmazásával, vagy tiszta környezetben végzett műveletként az aszeptikus feldolgozóterületen kívül. Az utóbbi megközelítés alkalmazása esetén a fiolákat az aszeptikus feldolgozási terület elhagyásáig az „A” fokozatú területnek megfelelő körülmények biztosításával kell védeni, majd a kupakolt fiolákat az „A” fokozatú területnek megfelelő légellátással⁽¹⁸⁾ kell védeni a kupakok krimpeléséig. Az „A” fokozatnak megfelelő légellátás háttérkörnyezetének meg kell felelnie legalább a „D” fokozatra vonatkozó követelményeknek.

Amennyiben a kupakolás manuálisan történik, azt az „A” fokozatú területnek megfelelő körülmények között, vagy megfelelően megtervezett izolátorban, vagy „B” fokozatú háttérkörnyezettel rendelkező „A” fokozatú területen kell elvégezni.

⁽¹⁸⁾ E melléklet alkalmazásában az „A” fokozatnak megfelelő légellátás az „A” fokozatra vonatkozó összrészecske-határértéknek megfelelő minőségű levegő előállítására képes minősített szűrőn megszárt levegőt jelenti ott, ahol nincs szükség sem a teljes részecskeszám folyamatos nyomon követésére, sem az „A” fokozatnak megfelelő, az életképes mikroorganizmusok nyomon követésére vonatkozó határértékek teljesülésére.

- VII.3.9. Amennyiben az aszeptikusan töltött termék kupakolása tiszta környezetben, „A” fokozatú területnek megfelelő légellátással biztosított védelem mellett történik, a kupakolás előtt el kell utasítani a hiányzó vagy elmozdult dugóval rendelkező fiolákat. A dugómagasság észlelésére megfelelően minősített, automatizált módszereket kell alkalmazni.
- VII.3.10. Amennyiben a kupakolóállomáson emberi beavatkozásra van szükség, megfelelő technológiai és szervezési intézkedéseket kell alkalmazni a fiolákkal való közvetlen érintkezés megakadályozása és a szennyeződés minimalizálása érdekében. A korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerekre és az izolátorok hasznosak lehetnek az előírt feltételek biztosításában.
- VII.3.11. Minden, parenterális termékkel megtöltött tárolótartályt egyesével meg kell vizsgálni az idegen szennyeződések vagy egyéb hibák szempontjából. A minősítés során, valamint a kockázatok és a múltbeli ismeretek alapján ki kell dolgozni a hibák osztályozását, aminek ki kell terjednie azok kritikusságára is. A figyelembe veendő tényezők közé tartozik többek között, de nem kizárólagosan a hiba által a kezelt állatra gyakorolt lehetséges hatás és az alkalmazás módja. Létre kell hozni egy, az összes ismert hibatípust tartalmazó hibatárat, amelyet használni kell a gyártó- és minőségbiztosítási személyzet képzésére.

A kritikus hibákat előre kell azonosítani, nem pedig az elfogadható tárolótartályok későbbi mintavétele és vizsgálata során. A későbbiekben azonosított bármely kritikus hibát ki kell vizsgálni, mivel az az eredeti vizsgálati folyamat esetleges hibáját jelezheti.

Azokat a tételeket, amelynél a folyamat rutinhibáinak számához képest (a rutin- és trendadatok alapján) szokatlanul nagy mértékben jelentkeznek hibák, ki kell vizsgálni.

- VII.3.12. Manuális vizsgálat esetén megfelelő és ellenőrzött világítási és háttérfeltételeket kell biztosítani. A vizsgálati arányokat megfelelően ellenőrizni és minősíteni kell. A vizsgálatot végző kezelőszemélyzet esetében (szemüveg vagy kontaktlencse viselése mellett, ha normál esetben ilyeneket viselnek) legalább évente el kell végezni a vizuális vizsgálat minősítését. A minősítést a gyártó hibatárából vett megfelelő minták felhasználásával kell elvégezni, figyelembe véve a legkedvezőtlenebb forgatókönyveket (például vizsgálati idő, a szállítószalag sebessége, amennyiben a terméket szállítószalagon keresztül juttatják el a kezelőszemélyzethez, tárolótartály-méret vagy fáradtság), és annak látásvizsgálatot is magában kell foglalnia. A munkafeltételeket úgy kell kialakítani, hogy azok csökkentsék a figyelem elterelődését, és gyakori, megfelelő időtartamú szüneteket kell tartani a kezelőszemélyzet elfáradásának minimalizálása érdekében.
- VII.3.13. Automatizált vizsgálati módszerek alkalmazása esetén validálni kell a folyamatot az ismert hibák (amelyek hatással lehetnek a termék minőségére vagy biztonságosságára) észlelése érdekében. Az automatizált módszerek teljesítményének meg kell egyeznie a manuális vizsgálati módszerek teljesítményével, vagy felül kell múlnia azokat. A berendezés teljesítményét a gyártási tétel indítása előtt, valamint a tétel gyártása során rendszeres időközönként reprezentatív hibák alkalmazásával ellenőrizni kell.
- VII.3.14. A vizsgálat eredményeit rögzíteni kell, és a hibák típusát és számát trendelemzésnek kell alávetni. Az egyes hibatípusokra vonatkozó visszautasítási arányokat is statisztikai elveken alapuló trendvizsgálatnak kell alávetni. Ha kedvezőtlen trendek figyelhetők meg, értékelni kell a piacon lévő tételekre gyakorolt hatást.

VII.4. Sterilizálás

VII.4.1. Általános követelmények

- VII.4.1.1. A késztermékeket lehetőség szerint végsterilizálni kell validált és ellenőrzött sterilizálási eljárás során, mivel ez nagyobb biztosítékot nyújt a sterilításra, mint a validált és ellenőrzött steril szűrési eljárás és/vagy aszeptikus feldolgozás. Amennyiben nem lehetséges a termék végsterilizálása, mérlegelni kell az aszeptikus feldolgozást követő végleges hőkezelés⁽¹⁹⁾ és az aszeptikus feldolgozás együttes alkalmazását a jobb sterilitás biztosítása érdekében.

⁽¹⁹⁾ E melléklet alkalmazásában az „aszeptikus feldolgozást követő végleges hőkezelés” olyan, az aszeptikus feldolgozás után nedves hő használatával alkalmazott végleges eljárás, amely bizonyítottan $\leq 10^{-6}$ sterilitásbizonyossági szintet garantál, de nem teljesülnek rá a gőzsterilizálás követelményei (például $F_0 \geq 8$ perc). Ez hatékony lehet olyan vírusok elpusztításánál is, amelyek szűrővel nem távolíthatók el.

- VII.4.1.2. A sterilizáláshoz használt berendezés és ciklus/program kiválasztásának, kialakításának és elhelyezésének olyan tudományos elveken és adatokon kell alapulniuk, amelyek igazolják a sterilizálási folyamat megismételhetőségét és megbízhatóságát. Minden paramétert meg kell határozni, a kritikus paramétereket pedig ellenőrizni kell, nyomon kell követni és fel kell jegyezni.
- VII.4.1.3. Minden sterilizálási eljárást validálni kell. A validálási vizsgálatoknál figyelembe kell venni a termék összetételét, a tárolási körülményeket, valamint a sterilizálandó termék vagy anyag előkészítésének megkezdése és a sterilizálás között megengedett maximális időt. A sterilizálási eljárás végrehajtása előtt fizikai mérésekkel és adott esetben biológiai indikátorokkal⁽²⁰⁾ validálni kell az eljárás alkalmasságát a termék és a berendezés szempontjából, valamint az eljárásnak a kívánt sterilizálási feltételek következetes elérése terén mutatott hatékonyságát minden feldolgozandó rakománytípus valamennyi része tekintetében. A hatékony sterilizálás érdekében az eljárást annak biztosításával kell megtervezni, hogy az előírt kezelés kiterjedjen a termék egészére, valamint a berendezések és alkotóelemek felületeire.
- VII.4.1.4. Különös figyelmet kell fordítani arra az esetre, ha az elfogadott terméksterilizálási módszer nem szerepel a Gyógyszerkönyv aktuális kiadásában, vagy ha azt olyan termék esetében használják, amely nem egy egyszerű vizes oldat. Lehetőség szerint a hősterilizálást kell választani módszerként.
- VII.4.1.5. Valamennyi sterilizálási folyamat esetében meg kell állapítani a validált tölteti mintát, és azt rendszeresen újra kell validálni. Az általános töltetvalidálási stratégia keretében meg kell határozni a maximális és minimális töltetet is.
- VII.4.1.6. A sterilizálási eljárás validálását előre meghatározott időközönként felül kell vizsgálni a kockázatok alapján. A legkedvezőtlenebbnek tekintett tölteti minták esetében a hősterilizálási ciklusokat legalább évente újra kell validálni. A többi tölteti mintát a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében megfelelő gyakorisággal validálni kell.
- VII.4.1.7. Minden sterilizálási folyamat esetében meg kell állapítani és be kell tartani a szokásos működési paramétereket, például a fizikai paramétereket és a tölteti mintátrendet.
- VII.4.1.8. Mechanizmusokat kell bevezetni az olyan sterilizálási ciklusok észlelésére, amelyek nem felelnek meg a validált paramétereknek. Minden sikertelen sterilizálást vagy a validált eljárástól eltérő (például hosszabb vagy rövidebb fázisokkal, például fűtési ciklussal járó) sterilizálást ki kell vizsgálni.
- VII.4.1.9. Az arra alkalmas helyeken elhelyezett megfelelő biológiai indikátorokat a sterilizálási folyamat validálását támogató kiegészítő módszernek kell tekinteni. A biológiai indikátorokat a gyártó utasításainak megfelelően kell tárolni és alkalmazni. Amennyiben biológiai indikátorokat alkalmaznak a validálás támogatására és/vagy a sterilizálási folyamat nyomon követésére (például etilén-oxiddal), a pozitív kontrollokat minden sterilizálási ciklus vonatkozásában meg kell vizsgálni. Biológiai indikátorok használata esetén továbbá szigorú óvintézkedéseket kell tenni, hogy elkerülhető legyen a mikrobiológiai szennyeződés átvitele a gyártási vagy más vizsgálati folyamatokba. A biológiai indikátorok eredményei önmagukban nem használhatók fel más kritikus paraméterek és folyamatvezetési elemek felülbírálására.
- VII.4.1.10. Fontos a biológiai indikátorok megbízhatósága. A beszállítóknak ezért minősítettnek kell lenniük, a szállítási és tárolási feltételeket pedig ellenőrizni kell a minőség fenntartása érdekében. A biológiai indikátorok új tételének használata előtt ellenőrizni kell a tétel indikátororganizmusának populációját, tisztaságát és azonosságát. Más kritikus paraméterek, például D-érték⁽²¹⁾ vagy Z-érték⁽²²⁾ esetében általában a minősített beszállító által kiadott tételminősítés használható.

⁽²⁰⁾ E melléklet alkalmazásában a „biológiai indikátorok” olyan mikroorganizmus-populációt jelentenek, amelyet megfelelő tápközegbe (például oldatba, tárolótartályba vagy záróelembbe) oltanak, majd a sterilizálóba, a töltetbe vagy a helyiségbe helyeznek, hogy meghatározzák egy fizikai vagy kémiai folyamat sterilizálási vagy fertőtlenítési ciklusának hatékonyságát. A teszt mikroorganizmust az adott folyamattal szembeni rezilienciája alapján kell kiválasztani és validálni. A beérkező tétel „D”-értéke, mikrobaszáma és tisztasága határozza meg a biológiai indikátor minőségét.

⁽²¹⁾ E melléklet alkalmazásában a „D-érték” az életképes szervezetek számának az eredeti szám 10 %-ára való csökkentéséhez szükséges sterilizálási paraméter (időtartam vagy felszívódott dózis) értéke.

⁽²²⁾ E melléklet alkalmazásában a „Z-érték” az a hőmérséklet-különbség, amely a biológiai indikátorok D-értékének 10-szeres változásához vezet.

- VII.4.1.11. Azokat a termékeket, berendezéseket és alkotóelemeket, amelyeket nem vetettek alá sterilizálási eljárásnak, egyértelműen és megfelelő módon meg kell különböztetni azoktól, amelyeken ilyen eljárást végeztek. Az olyan berendezéseket, mint például a termékek szállítására használt kosarakat vagy tálcákat és az egyéb berendezéseket és/vagy alkotóelemeket egyértelműen fel kell címkézni (vagy elektronikusan nyomon kell követni), megadva a termék nevét és gyártási tételszámát, valamint feltüntetve azt, hogy sterilizálták-e vagy sem. Indikátorként adott esetben használható autokláv indikátorszalag vagy besugárzási indikátor annak jelzésére, hogy egy tétel (vagy a részétel anyaga, az alkotóelem, a berendezés) átesett-e a sterilizálási eljárás. Meg kell jegyezni, hogy ezek az indikátorok csak azt igazolják, hogy sor került a sterilizálási folyamatra, de nem utalnak a termék sterilizálására vagy az előírt sterilitásbizonyossági szint elérésére.
- VII.4.1.12. Minden sterilizálás esetében rendelkezésre kell állnia sterilizálási nyilvántartásnak. Minden ciklushoz egyedi azonosítót kell rendelni. Ezeket a nyilvántartásokat felül kell vizsgálni, és figyelembe kell venni őket a tételminősítési/-felszabadítási eljárás keretében.
- VII.4.1.13. Szükség esetén az anyagokat, berendezéseket és alkotóelemeket sterilizálni kell az adott anyagnak megfelelő validált módszerekkel. Sterilizálás után megfelelő védelmet kell biztosítani az újrafertőződés megelőzése érdekében.
- Ha a sterilizált anyagokat, berendezéseket és alkotóelemeket nem használják fel közvetlenül a sterilizálás után, megfelelően lezárt csomagolásban kell tárolni őket, és meg kell határozni a maximális átmeneti tárolási időt (hold time). Indokolt esetben a többszörös steril csomagolási réteggel csomagolt alkotóelemeket nem kell tisztahelyiségben tárolni, ha a steril csomagolás sértetlensége és konfigurációja lehetővé teszi, hogy a kezelőszemélyzet az „A” fokozatú területre való áthelyezés során könnyen fertőtlenítsen őket (például többszörös steril védőréteg használatával, amelyek minden egyes alacsonyabb osztályú térből magasabb osztályú térbe történő áthelyezéskor eltávolíthatók). Amennyiben a védelmet lezárt csomagolásban történő elszigeteléssel biztosítják, a csomagolást a sterilizálás előtt kell elvégezni.
- VII.4.1.14. A lezárt csomagolásban lévő sterilizált anyagok, berendezések, alkotóelemek és kiegészítő elemek „A” fokozatú területre való átvitelét megfelelő validált módszerekkel (például légzsílippek vagy átadónyílások segítségével) kell elvégezni, a lezárt csomagolás külsejének fertőtlenítésével. A gyors átviteli csatlakozó⁽²³⁾ technológia alkalmazása is mérlegelhető. Az alkalmazott módszereknek igazoltan hatékonyan kell kezelniük az „A” és „B” fokozatú területek szennyeződésének potenciális kockázatát, és a fertőtlenítési eljárásnak hasonlóképpen igazoltan hatékonyan a „B” és az „A” fokozatú területekre való bevitelre előírt elfogadható szintre kell csökkentenie a csomagolás szennyeződését.
- VII.4.1.15. Amennyiben az anyagok, berendezések, alkotóelemek és kiegészítő elemek sterilizálása zárt csomagolásban vagy tárolótartályokban történik, a csomagolásnak alkalmasnak kell lennie arra, hogy minimalizálja a mikrobiológiai, valamint a részecske-, endotoxin-/pirogén- vagy kémiai szennyeződés kockázatát, és kompatibilisnek kell lennie a kiválasztott sterilizálási módszerrel. A csomagolás lezárására szolgáló eljárást validálni kell. A validálás során figyelembe kell venni a steril védőbarrier-rendszer sértetlenségét, a sterilizálást megelőző maximális átmeneti tárolási időt (hold time) és a sterilizált termékek maximális eltarthatósági idejét. Használat előtt minden egyes sterilizált elem esetében ellenőrizni kell a steril védőbarrier-rendszer sértetlenségét.
- VII.4.1.16. Az aszeptikus feldolgozáshoz szükséges, de nem sterilizálható anyagok, berendezések, alkotóelemek és kiegészítő elemek esetében, amennyiben azok nem érintkeznek közvetlenül vagy közvetve a termékkel, hatékony és validált fertőtlenítési és átadási eljárást kell bevezetni. A fertőtlenítést követően védeni kell őket az újraszennyeződés megelőzése érdekében. Az említetteket, valamint a lehetséges szennyeződési útvonalnak minősülő egyéb elemeket fel kell venni a környezeti monitoringprogramba.

VII.4.2. *Hővel történő sterilizálás*

- VII.4.2.1. Minden hősterilizálási ciklust elektronikus vagy nyomtatott nyilvántartásba kell venni, megfelelő pontosságú és precizitású berendezések használatával. A használt rendszer vezérlési és felügyeleti műszereinek olyan biztonsági elemekkel és/vagy redundanciával kell rendelkeznie, amelyek képesek a validált ciklusparaméterekre vonatkozó követelményeknek nem megfelelő ciklusok észlelésére, és ilyen esetben a ciklus megszakítására vagy hibaként kezelésére (például független vezérlő- és felügyeleti rendszerekhez csatlakoztatott duplex/kettős szonda alkalmazásával).

⁽²³⁾ E melléklet alkalmazásában a „gyors átviteli rendszer/csatlakozó” olyan, a tárgyak korlátozott hozzáférést biztosító barrierrendszerbe vagy izolátorokba történő átvitelére szolgáló rendszer, amely minimalizálja a kritikus zónát érintő kockázatot. Ilyen például az alfa/béta csatlakozóval rendelkező gyors szállítótartály.

- VII.4.2.2. A validálás során az ellenőrzéshez és/vagy rögzítéshez használt hőmérsékletszondák pozícióját a rendszer kialakításának figyelembevételével kell meghatározni a ciklus szokásos körülményeinek helyes rögzítése és reprezentálása érdekében. A validálási vizsgálatoknak igazolniuk kell az ellenőrzéshez és/vagy rögzítéshez használt szondák megfelelő elhelyezését, és a validálás során ellenőrizni kell e szondák működését és elhelyezését egy ugyanazon a helyen elhelyezett független ellenőrző szondával.
- VII.4.2.3. A teljes töltetnek el kell érnie az előírt hőmérsékletet a sterilizálási időszak mérésének megkezdése előtt. A tölteten belül elhelyezett referenciaszondával ellenőrzött sterilizálási ciklusok esetében különös figyelmet kell fordítani annak biztosítására, hogy a töltetbe helyezett szonda hőmérsékletét a ciklus megkezdése előtt meghatározott hőmérséklet-tartományban szabályozzák.
- VII.4.2.4. A hősterilizálási ciklus magas hőmérsékletű szakaszának befejezését követően óvintézkedéseket kell hozni a sterilizált töltet hűtés közbeni szennyeződésének megelőzésére. A termékkel vagy sterilizált anyaggal érintkezésbe kerülő hűtőfolyadékot vagy gázt sterilizálni kell. A parametrikus felszabadítás engedélyezése esetén alkalmazandó kiegészítő követelményeket a IX. melléklet határozza meg.
- VII.4.3. *Nedves hővel történő sterilizálás*
- VII.4.3.1. A nedves hővel történő sterilizálás történhet gőzzel (közvetlen vagy közvetett érintkezés) vagy más rendszerekkel, például túlhevített vízrendszerekkel (lépcsőzetes vagy merítési ciklusok), amelyek olyan tárolótartályok esetében használhatók, amelyek más kialakítású ciklusok esetén károsodhatnak (például BFS-tartályok, műanyag tasakok).
- VII.4.3.2. A sterilizálandó tételeknek – a lezárt tárolótartályokban lévő termékek kivételével – száraznak kell lenniük, és olyan védőbarrier-rendszerben kell csomagolni őket, amely lehetővé teszi a levegő eltávolítását és a gőz behatolását, valamint megakadályozza a sterilizálást követő újrafertőződést. A sterilizálóból való kivételkor minden betöltött tételnek száraznak kell lennie. A töltet szárazságát a sterilizálási folyamat elfogadásának részeként szemrevételezéssel kell megerősíteni.
- VII.4.3.3. A porózus ciklusok (kemény tételek) esetében az idő, hőmérséklet és nyomás alapján nyomon kell követni a folyamatot, és ezek értékeit fel kell jegyezni. Az autoklávból való eltávolításkor minden sterilizált tételt meg kell vizsgálni a károsodás, a csomagolóanyag sértetlensége és a nedvesség szempontjából. A rendeltetésnek nem megfelelő összes tételt el kell távolítani a gyártóterületről, és ki kell vizsgálni a helyzetet.
- VII.4.3.4. Az elővákuumozási sterilizálási ciklusok végrehajtására képes autoklávok esetében a kamra lefolyójánál mért hőmérsékletet a sterilizálás teljes időtartama alatt fel kell jegyezni. Adott esetben töltetbe helyezett szondák is használhatók, de a vezérlőrendszernek továbbra is a töltet validálásához kell igazodnia. Beépített gőzrendszerek esetében a hőmérsékletet a sterilizálás teljes időszaka alatt fel kell jegyezni a megfelelő kondenzátum-elvezető helyeken. A porózus ciklusok validálása során ki kell számítani a kiegyenlítési időt ⁽²⁴⁾, az expozíciós időt, a nyomás és a hőmérséklet közötti korrelációt, valamint az expozíció alatti minimális/maximális hőmérséklet-tartományt is. A folyadékok ciklusainak validálásakor meg kell határozni a hőmérsékletet, az időt és/vagy az F_0 -értéket ⁽²⁵⁾. A kritikus feldolgozási paraméterek esetében meghatározott határértékeket (beleértve a megfelelő tűréshatárokat) kell alkalmazni, és azokat a sterilizálás validálása és a rutinciklusra vonatkozó elfogadási kritériumok részeként meg kell erősíteni.
- VII.4.3.5. A sterilizálón rendszeresen (általában hetente) szivárgásvizsgálatot kell végezni, ha a ciklus vákuumfázist is tartalmaz, és ha a rendszerben – a sterilizálást követően – visszaáll a sterilizátor környezeténél alacsonyabb nyomás.

⁽²⁴⁾ E melléklet alkalmazásában a „kiegyenlítési idő” az az idő, amely a sterilizálási hőmérséklet referenciamérési ponton való elérése és a sterilizálási hőmérsékletnek a töltet minden pontján történő elérése között eltelik.

⁽²⁵⁾ E melléklet alkalmazásában az „ F_0 -érték” a sterilizálandó töltetre gyakorolt letalítás mértéke, amely a referenciahőmérsékleten percben kifejezett egyenértékű időtartamot jelenti, figyelembe véve az adott elméleti z-értékkel rendelkező mikroorganizmusokat.

- VII.4.3.6. Ha a sterilizálási folyamat során légöblítésre is sor kerül (például porózus autokláv töltetek vagy liofilizáló kamrák esetében), a sterilizálás előtt és alatt megfelelően garatálni kell a levegő eltávolítását. Autoklávok esetében ennek magában kell foglalnia egy légtávolítási vizsgálati ciklust (általában napi rendszerességgel) vagy légdetektor-rendszer használatát. A sterilizálandó tölteteket úgy kell kialakítani, hogy elősegítsék a hatékony levegőeltávolítást, és biztosított legyen a kondenzátum szabad elvezetése, hogy ne kerülhessen sor annak felgyülemlésére.
- VII.4.3.7. Megfelelő ciklustervezéssel és -szabályozással (például a megfelelő nyomás, fűtési és hűtési sebesség, valamint tölteti minták meghatározásával) meg kell akadályozni a nem merev végsterilizált tárolótartályok, például a BFS- vagy FFS-technológiával előállított tárolók torzulását és károsodását.
- VII.4.3.8. Amennyiben beépített gőzrendszereket használnak a sterilizáláshoz (például rögzített csőrendszerek, tárolóedények és liofilizáló kamrák esetében), a rendszert úgy kell kialakítani és validálni, hogy megfelelően biztosítsa, hogy az előírt kezelés a rendszer minden részére kiterjedjen. A rutinszerű használat során megfelelő helyeken nyomon kell követni a rendszert a hőmérséklet, a nyomás és az idő szempontjából, ezzel biztosítva, hogy minden terület hatékonyan és reprodukálhatóan sterilizálva legyen. A kezdeti és a rutinszerű validálás során igazolni kell, hogy ezek a helyek reprezentatívak a leglassabban felmelegedő helyekre nézve, és megfeleltethetők nekik. Miután a rendszert helyben gőzrendszerrel sterilizálták, az integritását fenn kell tartani, és amennyiben az adott műveletek megkövetelik, használat előtt pozitív nyomás alatt kell tartani vagy más módon sterilizáló szellőzőszűrővel kell felszerelni.
- VII.4.3.9. A folyékony töltetek ciklusainál, ahol túlhevített vizet használnak hőátadó közegként, a fűtött víznek folyamatosan el kell érnie az összes előírt érintkezési pontot. A kezdeti minősítési vizsgálatoknak magukban kell foglalniuk a teljes töltet hőmérséklet-térképezését. A berendezéseket rendszeresen ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy a fűvókák (ahol a vizet bejuttatják) ne tömődjenek el, és a lefolyókat ne tömítse el törmelék.
- VII.4.3.10. A folyékony töltetek túlhevített vízzel működő autoklávokban való sterilizálása validálásának magában kell foglalnia a teljes töltet hőmérséklet-térképezését, valamint a hőpenetrációs és reprodukálhatósági vizsgálatokat. A töltet valamennyi részének egyenletesen fel kell melegednie és meghatározott időre el kell érnie a kívánt hőmérsékletet. A rutin hőmérséklet ellenőrző szondák elhelyezésének összhangban kell állniuk a minősítési folyamat során azonosított legrosszabb helyekkel.

VII.4.4. Száraz hővel történő sterilizálás

- VII.4.4.1. A száraz hővel történő sterilizálás során magas hőmérsékletű levegő vagy gáz sterilizálja a terméket vagy tárgyat. Ez különösen hasznos a nehezen eltávolítható, termikusan ellenálló szennyező anyagok, például az endotoxin/pirogén anyagok termikus eltávolításakor. A termékek, alkotóelemek vagy berendezések esetében alkalmazott idő-hőmérséklet-kombinációnak megfelelő és reprodukálható letalitást és/vagy az endotoxin/pirogén inaktiválását/eltávolítását kell eredményeznie a meghatározott határértékeken belül történő rutinszerű működés során. Az eljárás történhet kemencében vagy folyamatos alagút alkalmazásával, például üveg tárolótartályok sterilizálása és pirogénmentesítése céljából.
- VII.4.4.2. A száraz hővel történő sterilizálásra/pirogénmentesítésre szolgáló alagutak kialakításánál biztosítani kell, hogy a légáramlás a megfelelő nyomáskülönbség és az alagúton áthaladó légáramlás fenntartásával védje az „A” fokozatú sterilizáló zóna integritását és teljesítményét. Értékelni kell a légnyomáskülönbség-profilokat. A fűtési profil fenntartásának biztosítása érdekében értékelni kell a légáramlásban bekövetkező bármilyen változás hatását. Az alagútba táplált levegőnek legalább egy HEPA-szűrőn át kell haladnia, és (legalább évente kétszer) rendszeres vizsgálatokat kell végezni a légszűrő sértetlenségének igazolására. Ezenkívül az alagút sterilizált alkotóelemekkel érintkezésbe kerülő részeit megfelelően sterilizálni vagy fertőtleníteni kell.

A validálás és/vagy a rutinszerű kezelés során figyelembe veendő kritikus feldolgozási paraméterek közé tartoznak többek között, de nem kizárólagosan az alábbiak:

- a szállítószalag sebessége a sterilizáló zónában vagy a sterilizáló zónában töltött idő,
- a hőmérséklet – a minimális és a maximális hőmérséklet,

- az anyag/tárgy hőpenetrációja,
 - a hő eloszlása/egységessége,
 - a hőeloszlási és hőpenetrációs vizsgálatoknak megfelelő légnyomáskülönbség-profilok alapján meghatározott légáramlások.
- VII.4.4.3. Ha bármely alkotóelemmel vagy termékkel érintkezésbe kerülő berendezés/anyag esetében a pirogénmentesítés keretében hőkezelési eljárásra kerül sor, validálási vizsgálatokat kell végezni annak igazolására, hogy a folyamat megfelelő F_h -értéket ⁽²⁶⁾ biztosít, és az endotoxin-koncentráció legalább 3 $\log_{10}$ mértékű csökkenéséhez vezet. Ilyen esetben a sterilizálást nem kell további követelmények alapján igazolni.
- VII.4.4.4. A validálás során endotoxinnal dúsított tárolótartályokat kell alkalmazni, és a minták teljes körű elszámolását el kell végezni. A tárolótartályoknak reprezentatívnak kell lenniük a bennük szokásosan kezelt anyagokra nézve (a csomagolóanyagok összetétele, a porozitás, a méret és a névleges térfogat tekintetében). Igazolni kell az endotoxin mennyiségi meghatározását és visszanyerési hatékonyságát is.
- VII.4.4.5. A száraz hővel működő kemencéket általában az elsődleges csomagolás elemeinek, a kiindulási anyagoknak vagy a hatóanyagoknak a sterilizálására vagy depirogénezésére használják, de más folyamatokban is alkalmazhatók. A sterilizálási és utósterilizálási folyamat során mindvégig pozitív nyomáson kell tartani őket az alacsonyabb fokozatú tisztaterekhez képest, kivéve ha biztosítva van a csomagolás sértetlensége. A kemencébe belépő levegőnek egy HEPA-szűrőn kell áthaladnia. A minősítés és/vagy a rutinszerű kezelés során figyelembe veendő kritikus feldolgozási paraméterek közé kell tartozniuk többek között, de nem kizárólagosan az alábbiaknak:
- hőmérséklet,
 - expozíciós időszak/idő,
 - kamranyomás (a túlnyomás fenntartására),
 - a levegő sebessége,
 - a kemence levegőjének minősége,
 - az anyag/tárgy hőpenetrációja (lassan felmelegedő helyek),
 - a hő eloszlása/egységessége,
 - a sterilizálandó/depirogénezendő tárgyak elhelyezési rendje és konfigurációja, beleértve a minimális és maximális töltetet.
- VII.4.5. *Sugársterilizálás*
- VII.4.5.1. A sugársterilizálás elsősorban hőérzékeny anyagok és termékek sterilizálására használatos. Az ultraibolya besugárzás nem elfogadható sterilizálási módszer. Az ionizáló sugárzással történő sterilizálásra vonatkozó egyedi követelményeket a VII. melléklet tartalmazza.
- VII.4.5.2. A validálási eljárásoknak biztosítaniuk kell a termék és a csomagok sugárelnyelő képességében bekövetkező eltérések hatásának figyelembevételét.
- VII.4.6. *Etilén-oxiddal történő sterilizálás*
- VII.4.6.1. Ez a módszer csak akkor alkalmazható, ha semmilyen más módszer nem kivitelezhető. A folyamat validálása során igazolni kell, hogy nincs káros hatása a termékre, és a gáztalanításra vonatkozóan engedélyezett feltételek és idő megfelelőek ahhoz, hogy az etilén-oxid-maradékok és reakciótermékek az adott termékre vagy anyagra vonatkozóan meghatározott elfogadható határértékre csökkenjenek.

⁽²⁶⁾ E melléklet alkalmazásában az „ F_h -érték” a sterilizálandó töltetre gyakorolt letalitás mértéke, amely a referenciahőmérsékleten percben kifejezett egyenértékű időtartamot jelenti, figyelembe véve az adott elméleti z-értékkel rendelkező mikroorganizmusokat.

- VII.4.6.2. A gáz és a mikrobiológiai sejtek közötti közvetlen kapcsolat alapvető fontosságú. Ezért óvintézkedéseket kell tenni az olyan organizmusok jelenlétének megakadályozására, amelyek hajlamosak betokozódni az anyagokba, például a kristályokba vagy száraz fehérjékbe. A csomagolóanyagok jellege, porozitása és mennyisége is jelentősen befolyásolhatja a folyamatot.
- VII.4.6.3. A gáznak való expozíció előtt az anyagokat egyensúlyba kell hozni a folyamat által megkövetelt páratartalommal és hőmérséklettel. Amennyiben gőzt használnak a töltet sterilizálás előtti kondicionálására, annak megfelelő minőségűnek kell lennie. Az ehhez a művelethez szükséges időt azzal összhangban kell meghatározni, hogy a sterilizálás előtti időnek a lehető legkisebbnek kell lennie.
- VII.4.6.4. Minden sterilizálási ciklust nyomon kell követni megfelelő biológiai indikátorokkal a megfelelő számú, a töltetben olyan meghatározott pontokon elhelyezett vizsgálati egység felhasználásával, amelyek a validálás során a legkedvezőtlenebb helyszínek bizonyultak.
- VII.4.6.5. A sterilizálási folyamat validálása és/vagy a rutinszerű nyomon követés során figyelembe veendő kritikus folyamatparaméterek közé tartoznak többek között, de nem kizárólagosan az alábbiak:
- az etilén-oxid gáz koncentrációja,
 - a nyomás,
 - a felhasznált etilén-oxid gáz mennyisége,
 - a relatív páratartalom,
 - a hőmérséklet,
 - az expozíciós idő.
- VII.4.6.6. A sterilizálást követően a töltetet levegőztetni kell, hogy a csomagolt termékből az etilén-oxid gáz és/vagy a reakciótermékei az előre meghatározott szintre deszorbeálódhassanak. A levegőztetés történhet sterilizáló kamrában és/vagy egy külön levegőztető kamrában vagy levegőztető helyiségben. A levegőztetési fázist validálni kell az etilén-oxiddal történő teljes sterilizálási folyamat validálásának részeként.
- VII.4.7. *A végleges tárolótartályukban nem sterilizálható termékek szűréssel történő sterilizálása*
- VII.4.7.1 A végleges tárolótartályukban nem sterilizálható oldatokat vagy folyadékokat (legfeljebb 0,22 µm névleges pórusméretű és a steril szűrlet elérése érdekében megfelelően validált) steril, sterilizáló fokozatú szűrőn átszűrve kell sterilizálni, majd aseptikusan kell betölteni az előzetesen sterilizált tárolótartályba. Az alkalmazott szűrőt úgy kell kiválasztani, hogy kompatibilis legyen a termékkel, és megfeleljen a forgalombahozatali engedélynek.
- VII.4.7.2. A gyártási folyamat során több ponton megfelelő bioterhelés-csökkentő előszűrők és/vagy sterilizáló fokozatú szűrők használhatók a folyadék alacsony és ellenőrzött bioterhelésének biztosítására a végső sterilizáló szűrő használata előtt. A steril szűrési folyamatnak a többi sterilizálási eljáráshoz képest lehetséges további kockázata miatt az átfogó szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében mérlegelni kell a steril, sterilizáló fokozatú szűrőn keresztül történő további szűrést a töltési ponthoz lehető legközelebbi helyen.
- VII.4.7.3. A szűrőrendszer alkotóelemeinek kiválasztásának, valamint a szűrőrendszeren belüli összekapcsolásának és elrendezésének, beleértve az előszűrőket, a termék kritikus minőségi jellemzőin kell alapulnia, és a kiválasztást indokolni és dokumentálni kell. A szűrőrendszernek minimalizálnia kell a szálak és részecskék képződését, nem okozhat elfogadhatatlan mértékű szennyeződést, illetve nem járulhat hozzá ilyen mértékű szennyeződéshez, továbbá nem rendelkezhet olyan jellemzőkkel, amelyek más módon megváltoztatják a termék minőségét vagy hatásosságát. Hasonlóképpen, a szűrő jellemzőinek kompatibilisnek kell lenniük a folyadékkal, és a szűrendő termék nem befolyásolja hátrányosan azokat. Értékelni kell a termék összetevőinek adszorpcióját és a szűrőkomponensek extrakcióját/kimosódását.
- VII.4.7.4. A szűrőrendszert úgy kell kialakítani, hogy
- lehetővé tegye a validált folyamatparamétereken belüli működést,
 - fenntartsa a szűrlet sterilitását,

- minimalizálja a végső sterilizáló fokozatú szűrő és a termék végső töltése között szükséges aszeptikus csatlakozások számát,
 - lehetővé tegye a tisztítási eljárások szükség szerinti elvégzését,
 - lehetővé tegye a sterilizálási eljárások szükség szerinti elvégzését, beleértve a helyben történő sterilizálást,
 - lehetővé tegye a 0,22 µm-es végső sterilizáló fokozatú szűrő – lehetőleg zárt rendszerként történő – helyszíni integritástesztelését, szükség esetén a szűrés előtt és után is. A termék minőségére gyakorolt kedvezőtlen hatások elkerülése érdekében lehetőleg helyszíni integritástesztelési módszereket kell alkalmazni.
- VII.4.7.5. A folyadékok steril szűrését a vonatkozó gyógyszerkönyvi követelményeknek megfelelően validálni kell. A validálás elvégezhető a termék különböző hatóanyag-tartalmai vagy változatai szerinti csoportok szerint, de a legkedvezőtlenebb körülmények között kell lefolytatni. A csoportosítást indokolni és dokumentálni kell.
- VII.4.7.6. Amennyiben a szűrő validálása során lehetséges, a sterilizáló fokozatú szűrő bakteriális retenciós vizsgálatához ⁽²⁷⁾ a szűrendő terméket kell használni. Amennyiben a szűrendő termék nem alkalmas a bakteriális retenciós vizsgálatokban való felhasználásra, meg kell indokolni a megfelelő helyettesítő termék használatát a vizsgálatához. A bakteriális retenciós vizsgálatban használt tesztorganizmus kiválasztását is indokolni kell.
- VII.4.7.7. A validálás során figyelembe veendő és megállapítandó szűrési paraméterek közé tartoznak többek között, de nem kizárólagosan az alábbiak:
- a) a szűrő integritásteszteléséhez használt nedvesítő folyadék:
 - ennek kiválasztása a szűrő gyártójának ajánlásán vagy a szűrendő folyadékon alapul. Meg kell határozni az integritástesztelési értékre vonatkozó megfelelő specifikációt,
 - ha a rendszert a helyszínen a terméktől eltérő folyadékkal öblítik át vagy a terméktől eltérő folyadékkal tesztelik az integritását, megfelelő intézkedéseket kell tenni a termék minőségére gyakorolt káros hatások elkerülése érdekében,
 - b) a szűrési folyamat körülményei, beleértve az alábbiakat:
 - a folyadék szűrése előtti átmeneti tárolási idő (holding time) és a bioterhelésre gyakorolt hatás,
 - a szűrő kondicionálása, szükség esetén folyadékkal,
 - a szűrés maximális ideje/a szűrő folyadékkal való érintkezésének teljes időtartama,
 - maximális üzemi nyomás,
 - áramlási sebesség,
 - maximális szűrési térfogat,
 - hőmérséklet,
 - az ismert mennyiségű tömeges oldat szűréséhez szükséges idő és a szűrőnél alkalmazandó nyomáskülönbség.

⁽²⁷⁾ E melléklet alkalmazásában a „bakteriális retenciós vizsgálat” az annak validálására irányuló vizsgálat, hogy a szűrő képes-e eltávolítani a baktériumokat egy gázból vagy folyadékból. A vizsgálat általában standard organizmus, például *Brevundimonas diminuta* használatával történik, legalább 10⁷ telepképző egység/cm² koncentrációban.

- VII.4.7.8. A validált szűrési paraméterek betartásának biztosítása érdekében a folyamatot rutinellenőrzéseknek kell alávetni. A kritikus folyamatparaméterekkel kapcsolatos eredményeket fel kell tüntetni a tételnylévi tártartásban, beleértve – de nem kizárólagosan – az ismert mennyiségű tömeges oldat szűréséhez szükséges minimális időt és a szűrőnél alkalmazandó nyomáskülönbséget. A gyártás során a kritikus paraméterektől való minden jelentős eltérést dokumentálni kell és ki kell vizsgálni.
- VII.4.7.9. A sterilizált szűrőegység integritását használat előtt integritástereszteléssel kell ellenőrizni (használat előtti, sterilizálás utáni integritástereszt, PUPSIT) annak megállapítása érdekében, hogy a használat előtti szűrő-előkészítésnél történt-e károsodás, illetve csökkent-e az integritás. Elismert tény azonban, hogy a folyamat korlátai miatt (például nagyon kis mennyiségű oldat szűrésére kerül sor) a sterilizálást követően nincs mindig lehetőség a PUPSIT elvégzésére. Ilyen esetekben alternatív megközelítés alkalmazható, feltéve, hogy alapos kockázattertelékelésre kerül sor, és a nem integrált szűrőrendszerekkel járó kockázatok csökkentését célzó megfelelő ellenőrzések végrehajtásával biztosított a megfelelés.

Az ilyen kockázattertelékelés során figyelembe veendő tényezők közé tartoznak többek között, de nem kizárólagosan az alábbiak:

- a szűrő sterilizálási folyamatának alapos ismerete és ellenőrzése annak biztosítása érdekében, hogy a szűrő esetleges károsodása a lehető legkisebb legyen,
- az ellátási lánc alapos ismerete és ellenőrzése, beleértve a szerződéses sterilizáló létesítményeket, a meghatározott szállítási feltételeket és a sterilizált szűrő csomagolását (a szállítás és tárolás során a szűrő károsodásának megelőzése érdekében),
- a folyamat alapos ismerete, beleértve például az adott terméktípust, többek között a részecsketerhelést, és azt, hogy fennáll-e a szűrők integritási értékeire gyakorolt hatás kockázata (például az integritásteresztelési értékek módosításának és így annak lehetősége, hogy a nem integrált szűrő nem mutatható ki a szűrők használat utáni integritásteresztelése során), valamint a végső sterilizáló fokozatú szűrőt megelőző olyan előszűrési vagy feldolgozási lépések végrehajtása, amelyek a steril szűrés előtt megszüntetik a részecsketerhelést.

Ezenkívül a folyadékok sterilizálására használt sterilizáló fokozatú szűrőt használat után roncsolásmentes integritásteresztelésnek kell alávetni, mielőtt eltávolítanák a szűrőt a házából. Az integritásteresztelési folyamatot validálni kell, és a vizsgálati eredményeknek összhangban kell lenniük a szűrőnek a validálás során megállapított mikrobiológiai retenciós képességével. Az alkalmazott tesztek közé tartozik például a buborékpontteszt, a diffúziós áramlási teszt, a vízbehatolás- vagy a nyomásvisszatartás-teszt.

- VII.4.7.10. A kritikus steril gáz- és légkivezető szűrők (amelyek közvetlenül kapcsolódnak a termék sterilizálásához) integritását használat után tesztelés útján ellenőrizni kell úgy, hogy a szűrő a szűrőegységben vagy a házában van.
- VII.4.7.11. A nem kritikus lég- vagy gázkivezető szűrők integritását megfelelő időközönként meg kell erősíteni és fel kell jegyezni. Amennyiben a gázszűrőket hosszabb ideig használják, a beszereléskor és a cserét megelőzően integritásteresztelést kell végezni. A használat maximális időtartamát a kockázatok alapján kell meghatározni és nyomon követni (például figyelembe véve a felhasználások maximális számát és adott esetben az engedélyezett hőkezelési/sterilizációs ciklusokat).
- VII.4.7.12. Gázszűrés esetén kerülni kell a szűrő vagy szűrőberendezés nem szándékos benedvesítését.
- VII.4.7.13. Ha a sterilizáló szűrési eljárást egy adott folyadék sterilizását biztosító, több szűrőből álló rendszerként validálták, a szűrőrendszer egyetlen sterilizáló egységnek tekintendő, és a rendszeren belüli összes szűrőnek meg kell felelnie használat után az integritásteresztlen.
- VII.4.7.14. Redundáns szűrőrendszerben (ahol tartalékként jelen van egy második redundáns sterilizáló minőségű szűrő, de a sterilizálási eljárás a validálás szerint csak egy szűrőre van szükség), el kell végezni az elsődleges sterilizáló fokozatú szűrő használat utáni integritásteresztelését, és ha bebizonyosodik, hogy integritása nem sérült, akkor nincs szükség a redundáns (tartalék) szűrő használat utáni integritásteresztelésére. Az elsődleges szűrőn végzett, használat utáni integritástereszt sikertelensége esetén azonban használat utáni integritásteresztet kell végezni a másodlagos (redundáns) szűrőn, melynek során vizsgálatot és kockázattertelékelést is kell végezni, hogy meghatározzák az elsődleges szűrőteszt sikertelenségének okát.

- VII.4.7.15. Bioterhelési mintákat kell venni az ömlesztett termékből, illetve közvetlenül a végső steril szűrés előtt. Redundáns szűrőrendszer alkalmazása esetén a mintákat az első szűrő előtt kell venni. A mintavételezési eljárásokat úgy kell megtervezni, hogy ne okozzanak szennyeződést.
- VII.4.7.16. A folyadékok esetében használt sterilizáló fokozatú szűrőket egyetlen tétel feldolgozása után ki kell dobni, és ugyanaz a szűrő nem használható folyamatosan egy munkanapnál hosszabb ideig, kivéve, ha validálták az ilyen felhasználást.
- VII.4.7.17. Amennyiben egy termék kampányszerű gyártását a szennyeződés-ellenőrzési stratégiában megfelelően megindokolták és validálták, a gyártónak:
- a) értékelnie és dokumentálnia kell az adott folyadék steril szűrési eljárása esetében a szűrő használatának időtartamával kapcsolatos kockázatokat;
 - b) hatékony validálási és minősítési vizsgálatokat kell végeznie és ezeket dokumentálnia kell annak igazolására, hogy egy adott steril szűrési folyamat és egy adott folyadék esetében a szűrő használatának időtartama nem veszélyezteti a végső sterilizáló fokozatú szűrő teljesítményét vagy a szűrlet minőségét;
 - c) dokumentálnia kell a szűrő használatának maximális validált időtartamát, és ellenőrzéseket kell végrehajtania annak biztosítására, hogy a szűrőket ne használják a validált maximális időtartamon túl. Az ilyen ellenőrzésekről nyilvántartást kell vezetni;
 - d) ellenőrzéseket kell végeznie annak biztosítására, hogy a folyadékkal vagy tisztítószer-maradékokkal szennyezett vagy más okból hibásnak minősülő szűrőket eltávolítsák a használatból.
- VII.5. **FFS (formázás-töltés-zárás) ⁽²⁸⁾**
- VII.5.1. A végsterilizált termékekhez használt FFS-gépeknek meg kell felelniük az e melléklet VII.1.3. szakaszában meghatározott környezeti követelményeknek, az aszeptikus gyártásban használt FFS-gépeknek pedig az e melléklet 4. táblázatában meghatározott környezeti követelményeknek.
- VII.5.2. Az FFS-eljárás során használt csomagolófóliák szennyeződését minimalizálni kell az összetevőkre, a szállításra és a kezelésre vonatkozó megfelelő ellenőrzések elvégzésével. A csomagolófóliák kritikus jellege miatt eljárások bevezetésével kell biztosítani, hogy a fóliák megfeleljenek a meghatározott specifikációknak és megfelelő minőségűek legyenek, beleértve adott esetben az anyag vastagságát és szilárdságát, a mikrobiológiai szennyezettséget és a részecskeszennyeződést, a nyomtatott információk sértetlenségét és a csomagolás kialakítását. A csomagolófóliák és a kapcsolódó elemek esetében a mintavétel gyakoriságával, a bioterheléssel és adott esetben az endotoxin-/pirogénszinttel a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében kell foglalkozni.
- VII.5.3. A berendezés működését, beleértve a beállítási, töltési, lezárási és vágási folyamatokat, értékelni kell, hogy a kritikus folyamatparaméterek megfelelően azonosíthatók, validálhatók, ellenőrizhetők és nyomon követhetők legyenek.
- VII.5.4. A termékkel érintkező gázokat (például a tárolótartályok felfújására használt vagy a termékek védőrétegeként alkalmazott gázokat) megfelelően szűrni kell a felhasználás helyéhez a lehető legközelebb. A felhasznált gázok minőségét és a gázszűrő rendszerek hatékonyságát is rendszeresen ellenőrizni kell e melléklet V.4. szakaszának megfelelően.
- VII.5.5. Az FFS-eljárások minősítése során meghatározandó ellenőrzések, amelyeknek a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részét kell képezniük, többek között, de nem kizárólagosan a következőket foglalják magukban:
- a kritikus zóna határainak megállapítása,
 - környezeti ellenőrzés és monitoring, mind a gép, mind a gépnek helyet adó háttérkörnyezet tekintetében,

⁽²⁸⁾ E melléklet alkalmazásában az „FFS (Form-Fill-Seal, vagyis formázás-töltés-zárás)” olyan, jellemzően végsterilizált termékekhez használt automatizált töltési folyamat, amely az elsődleges tárolótartályt egy folytonos, sík csomagolófólia-tekercsből állítja össze, miközben a formázott csomagolást megtölti termékkel, és a megtöltött csomagolást egy megszakítás nélküli folyamat során lezárja. Az FFS-eljárások során egyrétegű fóliarendszer (amikor egyetlen sík fóliatekercsét saját magára hajtva alakítanak ki üreget) vagy kétrétegű fóliarendszer (amikor két különálló sík fóliatekercsből alakítják ki az üreget) használható, gyakran vákuumformázók vagy nyomás alatt lévő gázok segítségével. A kialakított üreget megtöltik, lezárják és darabokra vágják. A fóliák általában polimer anyagból, polimerrel bevont fóliából vagy más alkalmas anyagból állnak.

- a személyzet ruházatára vonatkozó követelmények,
- a termék töltősorainak és a szűrőrendszereknek az integritástesztelése (adott esetben),
- a tétel vagy a töltési kampány időtartama,
- a csomagolófóliák ellenőrzése, beleértve a fóliák fertőtlenítésére vagy sterilizálására vonatkozó követelményeket,
- szükség esetén a berendezés helyszíni tisztítása és sterilizálása,
- a gép üzemeltetése, beállításai és riasztáskezelése (adott esetben).

VII.5.6. Az FFS-eljárás kritikus folyamatparamétereit a berendezés minősítése során kell meghatározni, és azoknak többek között, de nem kizárólagosan a következőket kell magukban foglalniuk:

- a csomagolás egységes méreteire és a darabolásra vonatkozó beállítások a validált paramétereknek megfelelően,
- a validált formázási hőmérséklet (beleértve az előmelegítést és a hűtést), a formázási idő és a nyomás beállítása, fenntartása és nyomon követése, amennyiben szükséges,
- a validált zárási hőmérséklet, az egyenletes zárási hőmérséklet, a zárási idő és a nyomás beállítása, fenntartása és nyomon követése, amennyiben szükséges,
- a környezet és a termék hőmérséklete,
- a csomagolás zárásának szilárdságára és homogenitására vonatkozó, tételspecifikus vizsgálat,
- a helyes töltési térfogatra, sebességre és homogenitásra vonatkozó beállítások,
- a kiegészítő nyomtatásra (tételkódolás), a dombornyomásra vagy a mélynyomásra vonatkozó beállítások annak biztosítása érdekében, hogy az egység integritása ne sérüljön,
- a megtöltött tárolótartályok integritástesztelési módszerei és paraméterei.

VII.5.7. A gyártás során megfelelő eljárásokat kell alkalmazni az FFS-eljárás kritikus folyamatparamétereinek és a berendezések működésének ellenőrzésére, nyomon követésére és nyilvántartására.

VII.5.8. Az üzemeltetési eljárásoknál ismertetni kell, hogy miként észlelik és orvosolják a formázási és zárási problémákat. Az elutasított egységeket, illetve a zárási problémákat fel kell jegyezni és ki kell vizsgálni.

VII.5.9. Megfelelő, kockázatokon alapuló karbantartási eljárásokat kell kidolgozni, amelyeknek magukban kell foglalniuk az egységek hatékony zárása szempontjából kritikus fontosságú szerszámokra vonatkozó karbantartási és ellenőrzési terveket. Minden olyan azonosított problémát, amely potenciálisan aggályokat vet fel a termék minőségével kapcsolatban, dokumentálni kell és ki kell vizsgálni.

VII.6. **BFS (fúvás-töltés-zárás) ⁽²⁹⁾**

VII.6.1. A végsterilizált termékek gyártásához használt BFS-gépet legalább „D” fokozatú környezetben kell telepíteni. A töltési ponton fennálló körülményeknek meg kell felelniük az e melléklet VII.1.3. szakaszában meghatározott környezeti követelményeknek.

⁽²⁹⁾ E melléklet alkalmazásában a „BFS (Blow-Fill-Seal, vagyis fúvás-töltés-zárás)” olyan technológia, amelynek során a tárolótartályokat hőre lágyuló granulátumból állítják elő, megtöltik a termékkel, majd folyamatos, integrált és automatikus művelettel lezárják. A BFS-gépek két legelterjedtebb típusa a transzfér típusú (nyitott, előformázott tárolóval) és a rotációs típusú (zárt, előformázott tárolóval) gép.

- VII.6.2. Amennyiben BFS-gépet használnak az aszeptikus feldolgozáshoz, a következő követelmények alkalmazandók:
- a) Az aszeptikus töltéshez használt, transzfer típusú berendezések esetében a nyitott, előformázott tároló ⁽³⁰⁾ érintkezik a környezettel, ezért azoknak a területeknek, ahol sor kerül az előformázott tároló extrudálására, a fúvásra és a zárásra, meg kell felelniük az „A” fokozatra vonatkozó feltételeknek a kritikus zónákban. Ezenkívül a töltési környezetet úgy kell megtervezni és fenntartani, hogy az életképes és teljes részecske-határértékekre vonatkozóan mind nyugalmi állapotban, mind üzem közben megfeleljen az „A” fokozatra előírt feltételeknek.
 - b) Az aszeptikus töltéshez használt, rotációs típusú berendezések esetében az előformázott tároló a kialakítását követően általában nem érintkezik a környezettel, ezért az előformázott tárolón belüli töltési környezetet úgy kell kialakítani és fenntartani, hogy az életképes és teljes részecske-határértékekre vonatkozóan mind nyugalmi állapotban, mind üzem közben megfeleljen az „A” fokozatra előírt feltételeknek.
 - c) A berendezést legalább „C” fokozatú környezetben kell telepíteni, feltéve, hogy a kezelőszemélyzet az „A/B” fokozatú területeknek megfelelő ruházatot visel. A „C” fokozatú területen az „A/B” fokozatú területnek megfelelő ruházatot viselő kezelőszemélyzet mikrobiológiai ellenőrzését (beleértve a határértékek és az alkalmazott gyakoriság meghatározását) a kockázatkezelési elvekkel összhangban kell elvégezni.
- VII.6.3. A polimer extrudálásából és a működés közbeni vágásból származó részecskék keletkezése, valamint a BFS-berendezések kritikus töltési zónáinak korlátozó mérete miatt nincs szükség a teljes részecskeszám üzem közbeni nyomon követésére. Ugyanakkor rendelkezésre kell állniuk olyan adatoknak, amelyek igazolják, hogy a berendezés tervezése biztosítja, hogy a töltési folyamat környezetének kritikus zónái üzem közben megfeleljenek az „A” fokozatra vonatkozó feltételeknek.
- VII.6.4. A BFS-folyamatok során az életképes részecskék környezeti monitoringjának kockázatalapon kell történnie, és összhangban kell állnia e melléklet VIII. szakaszával. Az életképes részecskék üzem közbeni nyomon követését a kritikus feldolgozás teljes időtartama alatt el kell végezni, többek között a berendezések összeszerelése során, kivéve a rotációs típusú berendezéseket, amelyek esetében nincs lehetőség a kritikus töltési zóna nyomon követésére.
- VII.6.5. A környezeti ellenőrzési és monitoringprogramnak figyelembe kell vennie a mozgó alkotóelemeket és a BFS-folyamat által generált légáramlási útvonalakat, valamint a folyamat nagy hőteljesítményének hatását (például légáram-vizualizációs vizsgálat és/vagy más egyenértékű vizsgálatok alkalmazásával). A környezeti monitoringprogramoknak olyan tényezőket is figyelembe kell venniük, mint a légszűrő konfigurációja, a légszűrő integritása, a hűtőrendszerek integritása, valamint a berendezések tervezése és minősítése.
- VII.6.6. A formázott tárolótartály extrudálása, formázása vagy zárása során a tárolótartály kritikus felületeivel érintkező levegőt vagy más gázokat megfelelő szűrésnek kell alávetni. A használt gázok minőségét és a gázsűrő rendszerek hatékonyságát rendszeresen ellenőrizni kell e melléklet V.4. szakaszának megfelelően.
- VII.6.7. A polimergranulátum részecskeszennyeződését és mikrobiológiai szennyeződését a polimergranulátum tárolására, mintavételére és elosztására szolgáló rendszerek megfelelő tervezésével, ellenőrzésével és karbantartásával kell megelőzni.
- VII.6.8. Validálni kell, hogy az extrudáló rendszer képes-e megfelelő bizonyosságot nyújtani a formázott tárolótartály sterilizálására. Meg kell határozni és ellenőrizni kell a nyers polimer mintavételi gyakoriságát, bioterhelését és adott esetben endotoxin-/pirogénszintjét.
- VII.6.9. A töltés és/vagy az extrudálás, a formázás és a lezárás megszakítását, valamint szükség esetén a töltőgép újristilizálását igénylő beavatkozásokat egyértelműen meg kell határozni és ismertetni kell a töltési eljárásban, és adott esetben fel kell venni az aszeptikus folyamat szimulációjába.

⁽³⁰⁾ E melléklet alkalmazásában az „előformázott tároló” a BFS-gép által extrudált polimercső, amelyből a tárolótartályokat formázzák.

- VII.6.10. A BFS-berendezések minősítése során azonosított ellenőrzéseknek összhangban kell állniuk a gyártóhely szennyeződés-ellenőrzési stratégiájával. Többek között, de nem kizárólag az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:
- a kritikus zóna határainak megállapítása,
 - környezeti ellenőrzés és monitoring, mind a gép, mind a gépnek helyet adó háttérkörnyezet tekintetében,
 - a személyzet ruházatára vonatkozó követelmények,
 - a termék töltősorainak és a szűrőrendszereknek az integritástesztelése (adott esetben),
 - a tétel vagy a töltési kampány időtartama,
 - a polimergranulátum ellenőrzése, beleértve az elosztórendszereket és a kritikus extrudálási hőmérsékleteket,
 - szükség esetén a berendezés helyszíni tisztítása és sterilizálása,
 - a gép üzemeltetése, beállításai és riasztáskezelése (adott esetben).
- VII.6.11. A BFS-berendezés minősítése során meg kell határozni a vonatkozó kritikus folyamatparamétereket, amelyek többek között, de nem kizárólagosan a következőket foglalják magukban:
- a termékcsővezeték és a töltőtűk (mandrelek) helyszíni tisztítása és sterilizálása,
 - az extrudálási paraméterek beállítása, fenntartása és nyomon követése, beleértve a hőmérsékletet, a sebességet és az előformázott tároló vastagsága tekintetében a töltőnyílás beállításait,
 - a formázási hőmérséklet beállítása, fenntartása és nyomon követése, beleértve a hűtési sebességet, amennyiben a termék stabilitása érdekében szükséges,
 - a formázott egységhez hozzáadott kiegészítő összetevők, például a kupakok előkészítése és sterilizálása,
 - adott esetben a kritikus extrudálási, áthelyezési és töltési területek környezeti ellenőrzése, tisztítása, sterilizálása és nyomon követése,
 - a csomagolás vastagságának tétel-specifikus vizsgálata a tárolótartály kritikus pontjain,
 - a helyes töltési térfogatra, sebességre és homogenításra vonatkozó beállítások,
 - a kiegészítő nyomtatásra (tételkódolás), a dombornyomásra vagy a mélynyomásra vonatkozó beállítások annak biztosítása érdekében, hogy az egység integritása és minősége ne sérüljön,
 - integritástesztelési módszerek és paraméterek az összes (100 %) megtöltött tárolótartályra vonatkozóan,
 - a megtöltött egységeket körülvevő műanyag hulladék eltávolítására szolgáló vágógépek vagy lyukasztók beállításai.
- VII.6.12. A gyártás során megfelelő eljárásokat kell alkalmazni a BFS-eljárás kritikus folyamatparamétereinek és a berendezések működésének ellenőrzésére, nyomon követésére és nyilvántartására.
- VII.6.13. Az üzemeltetési eljárásoknál ismertetni kell, miként észlelik és orvosolják a fúvással, a formázással és a zárással kapcsolatos problémákat. Az elutasított egységeket, illetve a zárási problémákat fel kell jegyezni és ki kell vizsgálni.

- VII.6.14. Amennyiben a BFS-eljárás során további elemeket adnak hozzá a formázott tárolótartályokhoz (ilyen például a nagy térfogatú parenterális palackok kupakolása), ezeket az alkotóelemeket megfelelően fertőtleníteni kell, és tiszta, ellenőrzött eljárás során kell bevezetni a folyamatba. A következők alkalmazandók:
- a) Aszeptikus gyártás esetén az elemek hozzáadását az „A” fokozatra vonatkozó feltételeknek megfelelően kell elvégezni a kritikus felületek sterilizálásának biztosítása érdekében, elősterilizált elemek felhasználásával.
 - b) Végsterilizált termékek esetében a végsterilizálási folyamatok validálásának biztosítania kell az alkotóelem és a formázott tárolótartály közötti valamennyi kritikus termékútvonal sterilizását, beleértve a sterilizálás során be nem nedvesített területeket.
 - c) Vizsgálati eljárásokat kell kidolgozni és ezeket validálni kell az alkotóelemek és a formázott tárolótartályok hatékony zárásának biztosítása érdekében.
- VII.6.15. Megfelelő, kockázatokon alapuló karbantartási eljárásokat kell kidolgozni, amelyeknek magukban kell foglalniuk az egységek zárása, integritása és sterilizása szempontjából kritikus fontosságú eszközökre vonatkozó karbantartási és ellenőrzési terveket.
- VII.6.16. A tárolótartályok kialakításához használt öntőformák kritikus berendezéseknek minősülnek. Ezért az öntőformákat érintő bármilyen változás vagy módosítás megköveteli a késztermék tárolótartálya sértetlenségének értékelését, amit adott esetben az értékelés eredményének figyelembevételével validálással kell alátámasztani. Minden olyan azonosított problémát, amely potenciálisan aggályokat vet fel a termék minőségével kapcsolatban, dokumentálni kell és ki kell vizsgálni.

VII.7. **Liofilizálás** ⁽³¹⁾

- VII.7.1. A liofilizálás a folyamat kritikus lépése, és minden olyan tevékenységet, amely befolyásolhatja a termék vagy anyag sterilizását, az aszeptikus feldolgozás kiterjesztésének kell tekinteni. A liofilizáló berendezést és a liofilizálási eljárásokat úgy kell megtervezni, hogy a liofilizálás során a termék vagy anyag sterilizálásának megőrzése azáltal, hogy meggátolják a mikrobiológiai szennyeződést és a részecskeszennyeződést a liofilizálásra szánt termékek betöltése és a liofilizálási folyamat befejezése között. Az ellenőrzési intézkedéseknek a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részét kell képezniük.
- VII.7.2. A liofilizáló és a kapcsolódó eszközök (például tálca és a fiolák tartógyűrűi) sterilizálását validálni kell, és az aszeptikus folyamatszimuláció során megfelelő módon tesztelni kell a sterilizálási ciklus és a felhasználás közötti átmeneti tárolási időt (holding time). A liofilizálót a rendszer kialakításának megfelelően rendszeres időközönként sterilizálni kell. Emellett a sterilizálást a karbantartást vagy tisztítást követően újra el kell végezni. A sterilizált liofilizálókat és a kapcsolódó eszközöket sterilizálás után védeni kell a szennyeződéstől.
- VII.7.3. A liofilizálókat és a kapcsolódó termékáthelyezési, valamint ki- és berakodási területeket úgy kell kialakítani, hogy a lehető legkisebbre csökkenjen a kezelőszemélyzet beavatkozása. A liofilizáló sterilizálásának gyakoriságát a rendszer kialakításának megfelelően és a rendszer használat közbeni szennyeződésével kapcsolatos kockázatok alapján kell meghatározni. Minden egyes betöltés előtt sterilizálni kell azokat a liofilizálókat, amelyeknél a be- és kirakodás manuálisan, barrierrendszer alkalmazása nélkül történik. Az automatizált rendszerekkel be- és kirakodott vagy zárt barrierrendszerekkel védett liofilizálók esetében a sterilizálás gyakoriságát a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében indokolni és dokumentálni kell.
- VII.7.4. A sterilizálást követően és a liofilizálás során fenn kell tartani a liofilizáló integritását. A liofilizáló integritásának fenntartására használt szűrőt a rendszer minden egyes használata előtt sterilizálni kell, és az integritásteresztelési eredményeknek a tételminősítés/-felszabadítás részét kell képezniük. Emellett dokumentálni kell a kamra vákuum-/szivárgásintegritás-tesztelésének gyakoriságát, és minden ciklus elején meg kell határozni és ellenőrizni kell a liofilizálóba jutó levegő megengedett legnagyobb mennyiségét.

⁽³¹⁾ E melléklet alkalmazásában a „liofilizálás” olyan fizikai-kémiai szárítási eljárás, amelynek célja az oldószerek szublimáció útján történő eltávolítása mind a vizes, mind a nem vizes rendszerekből, elsősorban a termék vagy az anyag stabilitásának elérése érdekében. A liofilizálás a fagyaszta szárítás szinonimája.

- VII.7.5. A liofilizáló tálcákat rendszeresen ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy ne deformálódjanak el, illetve ne sérüljenek meg.
- VII.7.6. A berakodás (és – amennyiben a liofilizált anyagok még nincsenek lezárva és érintkeznek a környezettel – a kirakodás) tervezésekor többek között, de nem kizárólagosan a következőket kell figyelembe venni:
- meg kell határozni és dokumentálni kell a liofilizálón belüli tölteti mintát,
 - a részlegesen lezárt tárolótartályok liofilizálóba történő elhelyezését és kezelést mindig az „A” fokozatra vonatkozó körülmények között kell végezni, a kezelőszemélyzet közvetlen beavatkozásának minimalizálása mellett. A részlegesen lezárt tárolótartályok mozgására használt rendszer tisztaságának megőrzése érdekében olyan technológiákat kell alkalmazni, mint például a szállítószalagok vagy a hordozható átviteli rendszerek (például tisztalevegős transzferkocsi vagy hordozható, egyirányú légáramú munkaállomások). Alternatív megoldásként – amennyiben a validálás alátámasztja – a dugóval részlegesen lezárt fiolák védelmére az „A” fokozatú területen lezárt és a „B” fokozatú területen fel nem nyitott tálcák (például megfelelően zárt dobozok) is használhatók,
 - a szállítóeszközök és a rakodási zóna szellőztetése nem befolyásolhatja hátrányosan a légáramlási mintákat,
 - a lezárt tárolótartályokat (például a részlegesen dugózott fiolákat) az „A” fokozatra vonatkozó körülmények között kell tartani, és általában egy fizikai gátat alkalmazó technológiával vagy bármely más megfelelő intézkedéssel el kell különíteni a kezelőszemélyzettől,
 - ha a liofilizáló kamra kinyitása előtt nem fejeződik be a dugók behelyezése, a liofilizálóból eltávolított terméket a későbbi kezelés során az „A” fokozatra vonatkozó körülmények között kell tartani,
 - a liofilizáló be- és kirakodása során steril eszközöket (például steril tálcákat, zacskókat, behelyező eszközöket és csipeszeket) kell használni.
- VII.8. **Zárt rendszerek**
- VII.8.1. A zárt rendszerek használata csökkentheti a szomszédos környezetből származó mikrobiológiai szennyeződés, illetve részecske- és kémiai szennyeződés kockázatát. A zárt rendszereket úgy kell kialakítani, hogy csökkentsék a manuális beavatkozások szükségességét és a kapcsolódó kockázatokat.
- VII.8.2. Alapvető fontosságú biztosítani az aszeptikus feldolgozáshoz használt zárt rendszerek összes olyan felületének sterilitását, amely érintkezik a termékkel. Ezért az aszeptikus feldolgozás során használt zárt rendszerek kialakításának és kiválasztásának biztosítania kell a sterilitás fenntartását. A végső sterilizáló fokozatú szűrőt követően használt steril berendezéseket (például a csővezetéseket) aszeptikusan kell csatlakoztatni (például intrinzikusan steril csatlakozóeszközökkel).
- VII.8.3. Megfelelő intézkedéseket kell hozni az aszeptikus csatlakozásokhoz használt alkotóelemek integritásának biztosítására. A szennyeződés-ellenőrzési stratégiában meg kell határozni ennek módját. Különösen is mérlegelni kell megfelelő rendszerintegritási vizsgálatok elvégzését, ha fennáll annak a kockázata, hogy a termék elveszti sterilitását. A beszállító általi értékelésnek ki kell terjednie az olyan lehetséges meghibásodási módokkal kapcsolatos adatok összegyűjtésére, amelyek a rendszer sterilitásának elvesztéséhez vezethetnek.
- VII.8.4. A zárt rendszereknek helyet adó háttérkörnyezetet a rendszer kialakításának és az alkalmazott folyamatoknak a figyelembevételével kell meghatározni. Aszeptikus feldolgozás esetén, és amennyiben fennáll annak a kockázata, hogy a rendszer integritása sérülhet, a rendszert „A” fokozatú területen kell elhelyezni. Ha bizonyítható (például nyomásvizsgálattal és/vagy nyomon követéssel), hogy a rendszer integritása minden használatnál változatlan marad, alacsonyabb fokozatú terület is használható. A besorolt területek közötti átvitelét e melléklet III.2. szakaszával összhangban részletesen értékelni kell. A zárt rendszer nyitásakor (például az ömlesztett termékek gyártósorának karbantartása esetén) ezt az anyagnak megfelelő fokozatú területen kell elvégezni (például végsterilizálás esetén „C” fokozatú területen, aszeptikus feldolgozás esetén „A” fokozatú területen), vagy további tisztításnak és fertőtlenítésnek (illetve aszeptikus folyamatok esetén sterilizálásnak) kell alávetni.

VII.9. Egyszer használatos rendszerek ⁽³²⁾

- VII.9.1. Az újrafelhasználható berendezések alternatívájaként egyszer használatos rendszerek is használhatók a steril termékek gyártása során. Az egyszer használatos rendszerek lehetnek egyéni összetevők, vagy több összetevőből – például tasakokból, szűrőkből, csővezetékekből, csatlakozókból, szelepekből, tárolópalackokból és szenzorokból – is állhatnak. Az egyszer használatos rendszereket úgy kell megtervezni, hogy csökkentsék a beavatkozások szükségességét és a manuális beavatkozások összetettségét.
- VII.9.2. Az egyszer használatos rendszerekkel kapcsolatban felmerülhetnek olyan konkrét kockázatok, amelyeket a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként értékelni kell, ideértve többek között, de nem kizárólagosan a következőket:
- a termék és a termékkel érintkező felület közötti kölcsönhatás (például adszorpció, kioldható anyagok ⁽³³⁾ és extrahálható anyagok ⁽³⁴⁾),
 - a rendszer törékeny jellege a fix, újrafelhasználható rendszerekhez képest,
 - a manuális műveletek (beleértve a rendszer ellenőrzését és kezelését) és a csatlakozások számának és összetettségének növekedése,
 - az összeszerelés komplexitása,
 - a sterilizáló fokozatú szűrők használat előtti és utáni integritástesztelése,
 - a lyukak és a szivárgás kockázata,
 - a rendszer potenciális veszélyeztetése a külső csomagolás felnyitási pontján,
 - a részecskeszennyeződés kockázata.
- VII.9.3. Az egyszer használatos rendszerek sterilizálási folyamatait validálni kell, és igazolni kell, hogy nem befolyásolják hátrányosan a rendszer teljesítményét.
- VII.9.4. Az egyszer használatos rendszerek beszállítóinak értékelése, beleértve a sterilizálást, döntő fontosságú e rendszerek kiválasztása és használata szempontjából. Ezért a steril, egyszer használatos rendszerek esetében a beszállító minőségének részeként ellenőrizni kell a sterilitás garantálását, és átvételkor ellenőrizni kell minden egység esetében a sterilizálásukról kiadott bizonyítékokat.
- VII.9.5. A folyamatra jellemző körülmények között értékelni kell a termék és a termékkel érintkező felületek viszonyában az adszorpciót és reakcióképességet.
- VII.9.6. Értékelni kell az egyszer használatos rendszerek extrahálási és kioldási profiljait, valamint a termék minőségére gyakorolt hatásokat, különösen akkor, ha a rendszer polimeralapú anyagokból áll. Minden összetevő esetében értékelni kell az extrahálható anyagok profiladatait. A kioldható anyagok miatt magas kockázatúnak tekintett komponensek esetében – beleértve azokat is, amelyek abszorbeálhatják a feldolgozott anyagokat vagy azokat, amelyek hosszabb ideig érintkeznek az anyaggal – figyelembe kell venni a kioldási profilra vonatkozó vizsgálatok értékelését, beleértve a biztonsági aggályokat. Szimulált feldolgozási feltételek alkalmazása esetén ezeknek pontosan tükrözniük kell a tényleges feldolgozási feltételeket, és tudományos indoklason kell alapulniuk.

⁽³²⁾ E melléklet alkalmazásában az „egyszer használatos rendszerek” olyan rendszerek, amelyekben a termékkel érintkező alkotóelemeket csak egyszer használják az újrafelhasználható berendezések, például a rozsdamentes acélból készült szállítósorok vagy ömlesztettárutárólótartályok helyett.

⁽³³⁾ E melléklet alkalmazásában a „kioldható anyagok” olyan vegyi anyagok, amelyek a rendeltetésszerű használat vagy a tárolás során a feldolgozó berendezésnek vagy tárolótartálynak a termékkel érintkező felületéről a feldolgozott termékbe vagy anyagba kerülnek.

⁽³⁴⁾ E melléklet alkalmazásában az „extrahálható anyagok” olyan vegyi anyagok, amelyek szélsőséges körülmények között megfelelő oldószer hatására a feldolgozó berendezés felületéről a feldolgozott termékbe vagy anyagba kerülnek.

- VII.9.7. Az egyszer használatos rendszereket úgy kell megtervezni, hogy a feldolgozás során mindvégig megőrizték integritásukat a tervezett üzemi körülmények között. Figyelmet kell fordítani az egyszer használatos alkotóelemek szerkezeti integritására, ha azok a rutinszerű feldolgozás vagy szállítás során szélsőséges körülményeknek (például fagyasztásnak és olvasztásnak) lehetnek kitéve, beleértve annak ellenőrzését is, hogy az intrinzikusan steril (mind hővel, mind mechanikusan lezárt) csatlakozóeszközök integritása biztosított-e ilyen körülmények között.
- VII.9.8. Elfogadási kritériumokat kell megállapítani és végrehajtani az egyszer használatos rendszerekre vonatkozóan, amelyeknek a termékek és a kapcsolódó folyamatok kockázatain vagy kritikusságán kell alapulniuk. Átvételkor az egyszer használatos rendszerek minden elemét ellenőrizni kell, és meg kell győződni arról, hogy azokat a jóváhagyott specifikációnak megfelelően gyártották és szállították le. Használat előtt el kell végezni és dokumentálni kell a külső csomagolás szemrevételezését (például külső kartoncsomagolás, terméktasakok), a címkenyomtatást és a csatolt dokumentumok (például a megfelelőségi tanúsítvány és a sterilizálási igazolás) áttekintését.
- VII.9.9. Az egyszer használatos rendszerek kritikus manuális kezelési műveleteit, például az összeszerelést és a csatlakozásokat megfelelően ellenőrizni kell, és az aszeptikus folyamatszimuláció során igazolni kell.

VIII. SZAKASZ

KÖRNYEZETI MONITORING ÉS A FOLYAMATOK NYOMON KÖVETÉSE

VIII.1. Általános követelmények

- VIII.1.1. Minden gyártóhelynek rendelkeznie kell a környezeti nyomon követésre és a folyamatok nyomon követésére szolgáló programmal a mikrobiológiai szennyeződés és a részecskeszennyeződés kockázatának minimalizálását célzó ellenőrzések nyomon követése céljából. A programnak, amelynek az általános szennyeződés-ellenőrzési stratégia részét kell képeznie, rendszerint a következő elemekre kell kiterjednie:
- környezeti monitoring – teljes részecskeszám,
 - környezeti és személyzeti monitoring – életképes részecskék,
 - hőmérséklet, relatív páratartalom és egyéb sajátos jellemzők,
 - aszeptikus folyamatszimuláció (csak aszeptikusan gyártott termékek esetében).
- VIII.1.2. A nyomonkövetési rendszer egyes elemeinek megbízhatósága önmagában korlátozott. Ezért a fent leírt egyes elemek ellenőrzésének eredménye nem tekinthető önmagában az aszepszis indikátorának. A program valamennyi elemére vonatkozó összesített eredmények azonban segítenek megerősíteni az ellenőrzött rendszer tervezésének, validálásának és működésének megbízhatóságát.
- VIII.1.3. A programból származó információkat fel kell használni a tételek rutinszerű minősítéséhez/felszabadításához, valamint a folyamat felülvizsgálata vagy a kivizsgálások során végzett rendszeres értékeléshez. Ez a végsterilizálásra és az aszeptikus folyamatokra egyaránt vonatkozik, de elismert tény, hogy a hatás kritikussága a terméktől és a folyamat típusától függően eltérő lehet.

VIII.2. Környezeti monitoring és a folyamatok nyomon követése

- VIII.2.1. A környezeti monitoringprogram kettős célt szolgál:
- annak garantálása, hogy a tisztahelyiségek és a tisztalevegő-berendezések a tervezési és szabályozási követelményekkel összhangban továbbra is megfelelő levegőtisztaságú környezetet biztosítsanak,
 - a környezeti határértékektől való eltérések hatékony észlelése, aminek a termék minőségét érintő kockázatok vizsgálatát és értékelését kell maga után vonnia.

Kockázatértékelést kell végezni az átfogó környezeti monitoringprogram kidolgozása érdekében, beleértve a mintavételi helyszíneket, a monitoring gyakoriságát és módszereit, valamint az inkubációs körülményeket (például idő, hőmérséklet(ek), aerob és/vagy anaerob körülmények). A kockázatértékelésnek ki kell terjednie különösen a kritikus megfigyelési helyek, vagyis azon helyek meghatározására, ahol a mikroorganizmusok feldolgozás alatti jelenléte kihathat a termék minőségére (például „A” fokozatú területek, aszeptikus feldolgozási területek és az „A” fokozatú területekkel közvetlenül érintkező „B” fokozatú területek).

A kockázatértékelést a folyamat alapanyagainak és a végterméknek a sajátosságai, a létesítmény, a berendezések, az egyes folyamatok és lépések kritikussága, az érintett műveletek, a rutinszerű ellenőrző adatok, a minősítés során kapott ellenőrző adatok, valamint a környezettől elkülönített tipikus mikrobiológiai flóra ismerete alapján kell elvégezni. A környezeti monitoringprogram kidolgozásához tehát részletesen ismerni kell ezeket a szempontokat. Az egyéb releváns információkat, például a levegővizualizációs vizsgálatokat is figyelembe kell venni.

A kockázatértékeléseket rendszeresen felül kell vizsgálni annak érdekében, hogy megerősítésre kerüljön a gyártóhely környezeti monitoringprogramjának hatékonysága.

- VIII.2.2. A tisztahelyiségeket, a tisztalevegő-berendezéseket és a személyzetet rutinszerűen monitoringozni kell üzem közben a feldolgozás valamennyi kritikus szakaszában, beleértve a berendezések beállítását is.
- VIII.2.3. Az egyéb jellemzőket, például a hőmérsékletet és a relatív páratartalmat olyan tartományokon belül kell szabályozni, amelyek megfelelnek a termékre/feldolgozásra/személyzetre vonatkozó követelményeknek, és támogatják a meghatározott tisztasági standardok (például az „A” vagy „B” fokozat) fenntartását.
- VIII.2.4. Az „A” fokozat monitoringja során igazolni kell az aszeptikus feldolgozás körülményeinek fenntartását a kritikus műveletek során. A monitoringot a steril berendezések felületeinek, a tárolótartályoknak, a záróelemeknek és a terméknek a szennyeződése szempontjából legnagyobb kockázatú helyeken kell elvégezni. A megfigyelési helyeket megfelelően kell kiválasztani, illetve a mintavételi eszközöket megfelelően kell tájolni és elhelyezni ahhoz, hogy megbízható adatokat lehessen szerezni a kritikus zónákból.
- VIII.2.5. A mintavételi módszerek nem jelenthetnek szennyeződési kockázatot a gyártási műveletek szempontjából.
- VIII.2.6. Az életképes részecskékre és a teljes részecskeszámra vonatkozó monitoring eredményei tekintetében megfelelő riasztási szinteket és beavatkozási határértékeket kell megállapítani. A maximális teljes részecskeszámra vonatkozó beavatkozási határértékeket az 5. táblázat, a maximális életképes részecskeszámra vonatkozó beavatkozási határértékeket pedig a 6. táblázat ismerteti. Szigorúbb beavatkozási határértékekre lehet azonban szükség az adattrendek, a folyamat jellege vagy a szennyeződés-ellenőrzési stratégiában meghatározottak alapján. Mind az életképes, mind a teljes részecskeszámra vonatkozó riasztási szinteket a tisztahelyiség-minősítési vizsgálatok eredményei alapján kell megállapítani, és rendszeresen felül kell vizsgálni az aktuális trendadatok alapján.
- VIII.2.7. Az „A” (csak a teljes részecskeszám esetében), „B”, „C” és „D” fokozatra vonatkozó riasztási szinteket úgy kell meghatározni, hogy a káros trendek (például a környezeti ellenőrzés romlására utaló események vagy egyedi események száma) észlelhetők és kezelhetők legyenek.
- VIII.2.8. A monitoring során használt eljárások során kell meghatározni a trendek megközelítését. A trendek közé tartozhatnak többek között, de nem kizárólagosan az alábbiak:
- a beavatkozási határértékektől vagy riasztási szintektől való eltérések számának növekedése,
 - a riasztási szintektől való, egymást követő eltérések,
 - a beavatkozási határértékektől való rendszeres, de elszigetelt eltérések, amelyeknek közös oka lehet (például olyan egyszeri eltérések, amelyek mindig a tervezett megelőző karbantartást követően fordulnak elő),
 - a mikrobiológiai flóra típusában és számában bekövetkező változások, valamint bizonyos organizmusok túlsúlya. Különös figyelmet kell fordítani az olyan visszanyert organizmusokra, amelyek az ellenőrzés hiányára vagy a tisztaság romlására utalhatnak, vagy az olyan organizmusokra, amelyeket nehéz távol tartani, például a spóráképző mikroorganizmusokra és a penészgombákra.

VIII.2.9. A „C” és „D” fokozatú, üzemben lévő tisztahelyiségek nyomon követését a minősítés során gyűjtött adatok és a rutinadatok alapján kell elvégezni a hatékony trendelemzés lehetővé tétele érdekében. A riasztási szintekre és a beavatkozási határértékekre vonatkozó követelmények az elvégzett műveletek jellegétől függenek. A beavatkozási határértékek az 5. és 6. táblázatban felsoroltaknál szigorúbbak is lehetnek.

VIII.2.10. A beavatkozási határértékek túllépése esetén el kell végezni a kiváltó okok vizsgálatát és a termékre gyakorolt lehetséges hatás értékelését (beleértve a monitoring és a jelentéstétel között eltelt időben előállított tételeket), valamint (adott esetben) korrekciós és megelőző intézkedéseket kell végrehajtani.

A riasztási szintek túllépése esetén kötelező az értékelés és a nyomon követés, többek között mérlegelni kell egy kivizsgálás elvégzését és/vagy a környezet további romlásának elkerülését célzó korrekciós intézkedések bevezetését.

A fentiek tükröződnek a műveleti eljárásokban.

VIII.3. Környezeti monitoring – teljes részecskeszám

VIII.3.1. Ki kell dolgozni egy a teljes részecskeszám monitoringjára irányuló programot, hogy rendelkezésre álljanak a lehetséges szennyeződési kockázatok értékeléshez szükséges adatok, valamint biztosítva legyen a steril/aszéptikus műveletek környezetének minősített állapotban történő fenntartása.

VIII.3.2. A levegőben lévő részecskék koncentrációjának környezeti nyomon követésére vonatkozó határértékeket az egyes területfokokokra nézve az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat

A monitoring tekintetében megengedett legnagyobb teljes részecskekoncentráció

Fokozat	A teljes részecskekoncentráció felső határértékei ≥ 0,5 µm/m ³		A teljes részecskekoncentráció felső határértékei ≥ 5 µm/m ³	
	nyugalmi állapot	üzemi állapot	nyugalmi állapot	üzemi állapot
„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	Előre nem meghatározott ⁽¹⁾	29 300	Előre nem meghatározott ⁽¹⁾

(¹) A „D” fokozat esetében az üzemi határértékek nincsenek előre meghatározva. A gyártónak kockázatértékelés és adott esetben rutinadatok alapján meg kell állapítania az üzemi határértékeket.

1. megjegyzés: A táblázatban a nyugalmi állapotra vonatkozóan megadott részecske-határértékeket a minősítés során meghatározott rövid (az irányérték szerint 20 percnél rövidebb), személyzet nélküli „tisztítási” időszakot követően, a műveletek befejezése után kell elérni.

2. megjegyzés: Elképzelhető, hogy az „A” fokozatú területeken a makrorészecskék számának esetenkénti kijelzése – különösen ≥ 5 µm nagyság esetén – az elektronikus zaj, a kóbor fények, a véletlen veszteség stb. miatt hamisnak tekinthető. Az egymást követő vagy rendszeres alacsony szintek azonban lehetséges szennyeződési eseményre utalhatnak, ezért ki kell vizsgálni őket. Az ilyen események a helyiség légellátó szűrőrendszerének korai meghibásodására vagy egy berendezés meghibásodására utalhatnak, vagy akár arra, hogy a gépek beállítása és rutinszerű üzemeltetése során helytelen gyakorlatokra kerül sor.

VIII.3.3. Az „A” fokozat esetében a részecskék nyomon követésének ki kell terjednie a kritikus feldolgozás teljes időtartamára, beleértve a berendezések összeszerelését is.

VIII.3.4. Az „A” fokozatú területeket (≥ 0,5 és ≥ 5 µm nagyságú részecskék esetében) folyamatosan nyomon kell követni egy megfelelő (legalább 28 liter [1ft³]) / perc) mintaaáramlási sebességgel, hogy minden beavatkozás, tranziens esemény és rendszerminőség-romlás észlelhető legyen. A rendszernek rendszeresen össze kell hasonlítania az egyes minták eredményeit a riasztási szintekkel és a beavatkozási határértékekkel, olyan gyakorisággal, hogy bármely lehetséges eltérés azonosítható legyen, és időben reagálni lehessen rá. A riasztási szintek túllépésénél a rendszernek riasztást kell kiadnia. Az eljárásoknak meg kell határozniuk a riasztásokra adott válaszhintézkedéseket, beleértve a további mikrobiológiai monitoring mérlegelését.

- VIII.3.5. Ajánlott hasonló rendszert alkalmazni a „B” fokozatú területeken, bár a mintavétel gyakorisága csökkenthető. A „B” fokozatú területeket olyan gyakorisággal és megfelelő mintamérettel kell nyomon követni, hogy a program során észlelni lehessen a szennyezettség szintjének növekedését és a rendszerminőség-romlást. A riasztási szintek túllépése esetén a rendszernek riasztania kell.
- VIII.3.6. A monitoringrendszer kiválasztása során figyelembe kell venni a gyártási művelet során felhasznált anyagok (például az élő organizmusokat tartalmazó termékek, a portermékek vagy a radiofarmakonok) által jelentett minden olyan kockázatot, amely biológiai, kémiai vagy sugárzási veszélyt jelenthet.
- VIII.3.7. Abban az esetben, ha az érintett folyamatokból kifolyólag szennyező anyagok vannak jelen, és potenciálisan károsíthatják a részecskeszámlálót vagy veszélyt jelenthetnek (például élő organizmusok, portermékek vagy sugárzási veszély), olyan gyakoriságot és stratégiát kell alkalmazni, amely megfelelő a környezeti osztályozás biztosításához, mind a kockázatnak való kitettség előtt, mind pedig azt követően. A folyamat átfogó monitoringja érdekében adott esetben mérlegelni kell az életképes részecskék fokozott nyomon követését. Ezenkívül a szimulált műveletek során megfelelő időközönként nyomon követésre van szükség. Az alkalmazott megközelítés a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részét képezi.
- VIII.3.8. Az automatizált rendszerek segítségével vett a monitoringhoz vett minták mérete általában az alkalmazott rendszer mintavételi gyakoriságától függ. Nem szükséges, hogy a minta térfogata megegyezzen a tisztahelyiségek és a tisztalevegő-berendezések hivatalos osztályozásához használt térfogattal. A monitoringhoz használt minta térfogatát indokolni kell.

VIII.4. **Környezeti és személyzeti monitoring – életképes részecskék**

- VIII.4.1. Aszeptikus műveletek esetén gyakori mikrobiológiai monitoringot kell végezni olyan módszerek kombinációjával, mint a szedimentációs lemezek, a levegőből történő térfogati mintavétel, valamint a kesztyűről, az öltözetről és a felületről (például mintavevő tamponokkal és kontaktlemezekkel) való mintavétel. Nevezetesen:

- Monitoringozni kell az életképes részecskék számát a tisztahelyiségekben, amikor nem kerül sor szokásos gyártási műveletekre (például a fertőtlenítést követően, a gyártás megkezdése előtt, a gyártási tétel befejezésekor és a leállítási időszak után), valamint a kapcsolódó, használaton kívüli helyiségekben annak érdekében, hogy fel lehessen deríteni a tisztahelyiségeken belüli ellenőrzéseket esetlegesen befolyásoló szennyeződési eseményeket. Váratlan esemény esetén további mintavételi helyek is használhatók a korrekciós intézkedés (például tisztítás és fertőtlenítés) hatékonyságának ellenőrzésére.
- „A” fokozat esetében folyamatosan nyomon kell követni a levegőben az életképes részecskéket (például levegőmintavétellel vagy szedimentációs lemezekkel) a kritikus feldolgozás teljes időtartama alatt, beleértve a berendezések összeszerelését (aszeptikus telepítés) és a kritikus feldolgozást is. A „B” fokozatú tisztahelyiségek esetében hasonló megközelítést kell mérlegelni az aszeptikus feldolgozásra gyakorolt hatás kockázata alapján. A monitoringot úgy kell elvégezni, hogy minden beavatkozást, átmeneti eseményt és rendszerminőség-romlást feltárjon, és elkerülhető legyenek a nyomonkövetési műveletek során történő beavatkozások okozta kockázatok.

Az alkalmazott mintavételi módszert a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként indokolni kell, és igazolni kell, hogy nincs káros hatása az „A” és „B” fokozat légáramlási mintáira. A tisztahelyiségek és a berendezések felületeit a művelet végén monitoringozni kell.

- VIII.4.2. A személyzet monitoringját kockázatértékelés alapján kell elvégezni, amelynek az elvégzett tevékenységek és a kritikus zónákhoz való közelség alapján értékelnie kell a monitoring helyszínét, típusát és gyakoriságát. Az „A” és „B” fokozatú területeken alapvető fontosságú a személyzet mikrobiológiai monitoringja. Amennyiben a műveletek manuális jellegűek (például aszeptikus összeállítás vagy töltés), nagyobb hangsúlyt kell fektetni a ruházat mikrobiológiai monitoringjára, és a végrehajtott monitoringintézkedéseket a szennyeződés-ellenőrzési stratégia keretében meg kell indokolni.

- VIII.4.3. A monitoringnak magában kell foglalnia a személyzetet érintő rendszeres mintavételt a folyamat során. A személyzetet érintő mintavételét úgy kell elvégezni, hogy ne veszélyeztesse a folyamatot. Különös figyelmet kell fordítani a személyzet monitoringjára a kritikus beavatkozásokban való részvételt követően (legalább a kesztyűket monitoringozni kell, de a folyamattól függően elképzelhető, hogy a ruházat más részeit is), valamint a „B” fokozatú tisztahelyiségből való minden egyes kilépéskor (kesztyűk és ruházat).
- VIII.4.4. Amennyiben a kritikus beavatkozásokat követően sor kerül a kesztyűk monitoringjára, a tevékenység folytatása előtt a külső kesztyűt le kell cserélni. Amennyiben a kritikus beavatkozások után monitoringozni kell a ruházatot, azt a tisztahelyiségben végzett további tevékenység előtt le kell cserélni.
- VIII.4.5. Amennyiben a monitoringot rutinszerűen a gyártó személyzet végzi, a minőségügyi osztálynak rendszeresen felügyelnie kell ennek folyamatát.
- VIII.4.6. A gyártók mérlegelhetik megfelelő alternatív monitoringrendszerek, például gyors módszerek elfogadását a mikrobiológiai szennyezettségi problémák észlelésének felgyorsítása és a termékkel kapcsolatos kockázatok csökkentése érdekében. Ezek a gyors és automatizált mikrobiológiai monitoringmódszerek azt követően alkalmazhatók, hogy a validálás igazolta, hogy egyenértékűek a bevált módszerekkel vagy hatékonyabbak azoknál.
- VIII.4.7. Eljárásokat kell kidolgozni a megfelelő intézkedések értékelésére és értelmezésére (szükség esetén) a mintavétel során kapott eredmények fényében. Rendelkezésre kell állniuk a választott mintavételi módszerek visszanyerési hatékonyságát alátámasztó adatoknak. Az életképes részecskék általi szennyeződésre vonatkozó beavatkozási határértékeket a 6. táblázat tartalmazza.

6. táblázat

Az életképes részecskék általi szennyeződésre vonatkozó maximális beavatkozási határértékek

Fokozat	Levegőminta CFU /m ³	Szedimentációs lemez (átmérő: 90 mm) CFU/4 óra ⁽¹⁾	Kontaktlemezek (átmérő: 55 mm), CFU /lemez ⁽²⁾	Kesztyűlenyomat, beleértve mindkét kéz 5 ujját, CFU/kesztyű
„A”	Nincs növekedés ⁽³⁾			
„B”	10	5	5	5
„C”	100	50	25	–
„D”	200	100	50	–

⁽¹⁾ — A szedimentációs lemezek expozícióját „A” és „B” fokozatú területeken kell elvégezni a műveletek időtartama alatt (beleértve a berendezések beállítását is), és szükség szerint legfeljebb 4 óra elteltével cserélni kell őket (az expozíciós időnek validáláson kell alapulnia, beleértve a visszanyerési vizsgálatokat is, és az nem befolyásolhatja károsan az alkalmazott közeg alkalmasságát).

— A „C” és „D” fokozatú területeken az expozíciós időnek (legfeljebb 4 óra) és gyakoriságnak a minőségügyi kockázatkezelési elveken kell alapulnia.

— Az egyes szedimentációs lemezek expozíciója 4 óránál rövidebb ideig is tarthat.

⁽²⁾ A kontaktlemez-határértékek az „A” és „B” fokozatú területeken belüli berendezések, helyiségek és öltözet felületére vonatkoznak. A „C” és „D” fokozatú területeken a rendeltetésüktől függően általában nincs szükség a ruházat rutinszerű monitoringjára.

⁽³⁾ Az „A” fokozat esetében minden növekedés ki kell vizsgálni.

1. megjegyzés: A fenti táblázatban felsorolt típusú monitoringmódszerek példaként szolgálnak, és más módszerek is alkalmazhatók, feltéve, hogy képesek információt szolgáltatni a teljes kritikus folyamat során azon a ponton, ahol a termék szennyeződhet (például az aszeptikus gyártósor beállítása, aszeptikus feldolgozás, töltés és a liofilizáló betöltése).

2. megjegyzés: A határértékek a dokumentum egészében a CFU használatán alapulnak. Ha olyan eltérő vagy új technológiákat alkalmaznak, amelyek a CFU-tól eltérő módon adják meg az eredményt, a gyártónak tudományosan indokolnia kell az alkalmazott határértékeket, és azokat lehetőség szerint meg kell feleltetnie a CFU-nak.

VIII.4.8. Az „A” és „B” fokozatú területeken kimutatott mikroorganizmusokat fajsinten kell azonosítani, és értékelni kell az ilyen mikroorganizmusok lehetséges hatását a termék minőségére (minden érintett tétel esetében) és az ellenőrzés általános helyzetére. A „C” és „D” fokozatú területen kimutatott mikroorganizmusok azonosítását mérlegelni kell adott esetben a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként (például a beavatkozási határértékek vagy a riasztási szintek túllépése esetén) vagy az olyan organizmusok izolálását követően, amelyek nem hatékony ellenőrzésre vagy a tisztaság romlására utalhatnak, vagy az olyan, potenciálisan nehezen kontrollálható organizmusok izolálását követően, mint például a spóráképző mikroorganizmusok és a penészgombák, és mindezt kellő gyakorisággal kell végezni, hogy folyamatosan megítélhető legyen ezen területek mikrobiológiai flórája.

VIII.5. **Aszeptikus folyamatszimuláció (más néven tápközegetöltés) ⁽³⁵⁾**

VIII.5.1. Az aszeptikus feldolgozásra vonatkozó ellenőrzések hatékonyságának rendszeres ellenőrzése magában foglalja a steril tápközegek és/vagy a terméket helyettesítő anyag használatával zajló aszeptikus folyamatszimulációt. A tápközegeket és/vagy a helyettesítő anyagokat annak alapján kell kiválasztani, hogy a tápközegek és/vagy a helyettesítő anyag képes-e utánozni olyan fizikai termékjellemzőket, amelyek kockázatot jelentenek a termék sterilizálására az aszeptikus gyártás során. Ha a feldolgozási szakaszok közvetve befolyásolhatják az adott mikrobiológiai szennyezettség életképességét (például aszeptikusan előállított félszilárd anyagok, porok, szilárd anyagok, mikrogömbök, liposzómák és egyéb olyan készítmények, ahol a terméket lehűtik, hevítik vagy liofilizálják), a műveleteket a lehető leginkább reprezentáló alternatív eljárásokat kell kidolgozni. Ha helyettesítő anyagokat, például puffereket használnak az aszeptikus folyamatszimuláció egyes lépéseinél, a helyettesítő anyag nem gátolhatja a potenciális szennyeződés növekedését.

Az aszeptikus folyamatszimuláció nem az elsődleges eszköz az aszeptikus folyamat egészének vagy egyes szempontjainak validálásához. Az aszeptikus folyamat hatékonyságát folyamattervezéssel és folyamatellenőrzéssel, képzéssel és a nyomkövetési adatok értékelésével kell meghatározni.

VIII.5.2. Az aszeptikus folyamatszimulációnak a lehető legjobban le kell képeznie a rutinszerű aszeptikus gyártási folyamatot, és tartalmaznia kell az összes kritikus gyártási lépést, különösen a következőket:

- a) az aszeptikus folyamatszimulációnak értékelnie kell a folyamat során felhasznált anyagok sterilizálási és szennyeződésmentesítési ciklusát követően a tárolótartály lezárásáig végzett valamennyi aszeptikus műveletet;
- b) a nem szűrhető készítmények esetében minden további aszeptikus lépést értékelni kell;
- c) amennyiben az aszeptikus gyártás inert gázközegben történik, az inert gázt a folyamatszimuláció során levegővel kell helyettesíteni, kivéve ha anaerob szimulációt terveznek;
- d) a steril porok hozzáadását igénylő folyamatok során elfogadható helyettesítő anyagot ugyanolyan tárolótartályokban kell használni, mint amelyeket az értékelés tárgyát képező folyamat során használnak;
- e) kerülni kell az egyedi egységműveletek (például a steril por szárításával, elegyítésével, őrlésével és szétosztásával járó folyamatok) külön szimulációját. Az egyedi szimulációk használatát dokumentált indokolással kell alátámasztani, és biztosítani kell, hogy az egyedi szimulációk összessége továbbra is teljes mértékben lefedje a teljes folyamatot;
- f) a liofilizált termékekre vonatkozó folyamatszimulációs eljárásnak a teljes aszeptikus feldolgozási láncot le kell fednie, beleértve az olyan meghatározott, dokumentált és indokolt körülmények között történő töltést, szállítást, berakodást, a kamrában töltött reprezentatív időtartamot, a kirakodást és a lezárást, amelyek a legrosszabb forgatókönyvnek megfelelő működési paramétereket reprezentálják;

⁽³⁵⁾ E melléklet alkalmazásában az „aszeptikus folyamatszimuláció” a teljes aszeptikus gyártási folyamat szimulációja annak ellenőrzésére, hogy a folyamat megfelelően biztosítja-e a sterilizációt, illetve megfelelően akadályozza-e meg a szennyeződést a gyártás során. Magában foglalja a rutinszerű gyártáshoz kapcsolódó valamennyi műveletet, például szükség szerint a berendezések összeszerelését, az összeállítás, a töltést, a liofilizálást és a zárási eljárást.

- g) a liofilizálási folyamat szimulációjának a folyamat minden aspektusát hűen le kell képeznie, kivéve azokat, amelyek befolyásolhatják a szennyező anyagok életképességét vagy visszanyerését. Kerülni kell például az oldat túlhevítését vagy tényleges fagyasztását. Az aszeptikus folyamatszimuláció tervezésénél adott esetben a következő tényezőket kell figyelembe venni:
- nitrogén vagy más technológiai gázok helyett levegő használata a vákuum megszüntetésére,
 - a liofilizáló sterilizálása és használata között eltelt maximális idő reprodukálása,
 - a szűrés és a liofilizálás között eltelt maximális idő reprodukálása,
 - a legkedvezőtlenebb helyzetek mennyiségi szempontjai, például a legtöbb tálca betöltése, a leghosszabb betöltési idő reprodukálása, ha a kamra nyitott a környezet felé.
- VIII.5.3. Az aszeptikus folyamatszimulációnak figyelembe kell vennie a szokásos gyártás során ismerten előforduló aszeptikus műveleteket és beavatkozásokat, a legrosszabb forgatókönyveket, valamint a következőket:
- a) a szokásos folyamatra jellemző inherens és korrekciós beavatkozásokat a rutinszerű aszeptikus folyamathoz hasonló módon és gyakorisággal kell elvégezni;
 - b) az aszeptikus folyamatszimuláció során a beavatkozások bevonásának és gyakoriságának a felmért, a termék sterilitását fenyegető kockázatokon kell alapulnia.
- VIII.5.4. Az aszeptikus folyamatszimuláció nem használható a szükségtelen szennyeződési kockázatot jelentő gyakorlatok igazolására.
- VIII.5.5. Az aszeptikus folyamatszimulációs terv kidolgozása szempontjából a következők relevánsak:
- a) a releváns változókra – például a tárolótartályok méretére és a gyártósor sebességre – kiterjedő legkedvezőtlenebb körülmények és folyamatra gyakorolt hatásuk azonosítása. Az értékelés eredményének igazolnia kell a kiválasztott változókat;
 - b) a validáláshoz használandó tárolótartály/záróelem-kombinációk reprezentatív méretének azonosítása. Ha a folyamat egyenértékűsége tudományosan indokolt, mérlegelni lehet a szélsőérték-alapú megközelítés (bracketing) vagy a mátrixalapú megközelítés alkalmazását különböző termékek ugyanazon tárolótartály/záróelem konfigurációjának validálásához;
 - c) a termékre és az aszeptikus gyártás során a környezetnek kitett berendezésekre vonatkozó, megengedett maximális átmeneti tárolási idő (holding time) meghatározása;
 - d) az egyes tárolótartályokba töltött, ahhoz elegendő térfogat meghatározása, hogy a tápközeg érintkezzen a berendezés és alkotóelemek minden olyan felületével, amely közvetlenül szennyezheti a terméket. Az alkalmazott volumennek emellett elegendő fejteret kell biztosítania a potenciális mikrobiológiai növekedéshez, és garantálnia kell, hogy a vizsgálat során észlelhető legyen a turbiditás;
 - e) a rutinszerű aszeptikus gyártási folyamat során használt inert gáz levegővel történő helyettesítése, kivéve anaerob szimuláció esetén. Ilyenkor adott esetben mérlegelni kell alkalmi anaerob szimulációk bevonását az átfogó validálási stratégiába;
 - f) a kiválasztott tápközegeknek képesnek kell lenniük arra, hogy – a vonatkozó gyógyszerkönyv által ismertetettek szerint – a referencia-mikroorganizmusok kijelölt csoportját szaporítsák, valamint megfelelő reprezentatív helyi izolátumokat ⁽³⁶⁾ szaporítsanak;
 - g) a mikrobiológiai szennyezettség kimutatására szolgáló módszernek tudományosan indokoltnak kell lennie annak biztosítása érdekében, hogy a szennyeződés megbízhatóan kimutatható legyen;

⁽³⁶⁾ E melléklet alkalmazásában a „helyi izolátumok” a gyártóhelyre kellően reprezentatív mikroorganizmusok, amelyeket az osztályozott zónákon/területeken – különösen az „A” és „B” fokozatú területeken – végzett környezeti nyomon követés, a személyzet monitoringja vagy a pozitív sterilítási vizsgálati eredmények révén gyakran visszanyernek.

- h) a folyamatszimulációnak elegendő ideig kell tartania ahhoz, hogy ellenőrizhető legyen a folyamat, a beavatkozásokat végrehajtó kezelőszemélyzet, a műszakváltások és a feldolgozási környezet alkalmassága;
- i) amennyiben a gyártó eltérő vagy hosszabb műszakokat alkalmaz, az aseptikus folyamatszimulációt úgy kell megtervezni, hogy felmérje az ilyen műszakokra jellemző olyan tényezőket, amelyek potenciális kockázatot jelenthetnek a termék sterilítésére nézve, például azt a maximális időtartamot, amely során a kezelőszemélyzet a tisztahelyiségben tartózkodhat;
- j) a szokásos aseptikus gyártási megszakítások, vagyis a folyamat állásának (például műszakváltáskor, az elosztó tárolóedények feltöltésekor, kiegészítő berendezések használatának megkezdésekor) szimulálása;
- k) annak biztosítása, hogy a környezeti monitoringra a rutinszerű gyártáshoz szükséges módon és a folyamatszimuláció teljes időtartama alatt sor kerüljön;
- l) amennyiben kampányszerű gyártásra kerül sor, például védőgát-technológiák használata vagy steril hatóanyagok gyártása során, mérlegelni kell a folyamatszimuláció oly módon történő megtervezését és elvégzését, hogy a kampány kezdetével és befejezésével kapcsolatos kockázatokat egyaránt szimulálja, és igazolja, hogy a kampány időtartama nem jelent kockázatot;
- m) a „gyártás vagy a kampányszerű gyártás befejezésekor végzett aseptikus folyamatszimuláció” kiegészítő biztosítékként használható, de ez a megközelítés nem helyettesítheti a rutinszerű aseptikus folyamatszimulációt.

VIII.5.6. Steril hatóanyagok esetében a tételeméretnek elég nagyoknak kell lennie ahhoz, hogy reprezentatív legyen a rutinszerű műveletre nézve, szimulálja a legrosszabb körülmények között történő működést, és magába foglalja az összes olyan felületet, amellyel a steril termék érintkezésbe kerülhet. Ezenkívül valamennyi szimulált anyagot (helyettesítő anyagot vagy tápközeget) mikrobiológiai értékelésnek kell alávetni. A szimulációs anyagoknak elegendőnek kell lenniük ahhoz, hogy biztosítsák a szimulált folyamat értékelésének megbízhatóságát, és nem veszélyeztethetik a mikroorganizmusok visszanyerését.

VIII.5.7. Az aseptikus folyamatszimulációt a kezdeti validálás részeként, legalább három egymást követő kielégítő szimulációs vizsgálattal kell elvégezni, amelyeknek le kell fedniük az összes olyan műszakot, amelyben az aseptikus gyártásra sor kerülhet. Ezenkívül kötelező az aseptikus folyamatszimuláció az üzemeltetési gyakorlatok, létesítmények, szolgáltatások vagy berendezések minden olyan jelentős módosítása után is, amely hatással lehet a termék sterilítésének garantálására (például a HVAC-rendszer vagy a berendezések módosításai, a folyamatok, a műszakok számának vagy a személyzet létszámának változásai vagy egy nagyobb létesítmény bezárását követően). Emellett az aseptikus folyamatszimulációt (rendszeres revalidálás) általában évente kétszer (körülbelül hathavonta) meg kell ismételni minden aseptikus folyamat, minden töltősor és minden műszak esetében. A kezelőszemélyzet minden tagjának részt kell vennie évente legalább egy sikeres aseptikus folyamatszimulációban. Mérlegelni kell az aseptikus folyamatszimuláció elvégzését a leállást megelőző utolsó tételt követően, valamint a hosszú inaktivitási időszakok, illetve a gyártósor leszerelése (azaz a gyártási folyamatból való végleges kivonása) vagy áthelyezése előtt.

VIII.5.8. Manuális műveletek (például aseptikus összeállítás vagy töltés) esetén minden egyes tárolótartályt, záróelemet és berendezéssort először kezdeti validálásnak kell alávetni, amelyben a kezelőszemélyzet valamennyi tagjának legalább három egymást követő sikeres aseptikus folyamatszimulációban részt kell vennie, és azokat kezelőnként körülbelül hathavonta 1 aseptikus folyamatszimulációval újra kell validálni. Az aseptikus folyamatszimuláció során használt tételeméretnek meg kell egyeznie a rutinszerű aseptikus gyártási folyamat során használt tételemérettel.

VIII.5.9. Az aseptikus folyamatszimuláció céljából feldolgozott (töltött) egységek számának kellően nagyoknak kell lennie ahhoz, hogy hatékonyan szimulálják az aseptikus gyártási folyamat szempontjából reprezentatív összes tevékenységet. A megtöltendő egységek számát a szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként meg kell indokolni. Jellemzően legalább 5 000–10 000 egységet kell megtölteni. Kis (például 5 000 egység alatti) tételek esetében az aseptikus folyamatszimulációhoz használt tárolótartályok számának legalább el kell érnie a gyártási tétel méretét.

- VIII.5.10. Az aszeptikus folyamatszimuláció során feltöltött egységeket inkubálás előtt fel kell rázni, körkörös mozgatni kell vagy fejfel lefelé kell fordítani annak biztosítása érdekében, hogy a tápközeg a tárolótartály teljes belső felületével érintkezzen. Az aszeptikus folyamatszimuláció valamennyi ép egységet inkubálni és értékelni kell, beleértve azokat az egységeket is, amelyek hibái nem befolyásolják kritikusán a tárolótartály épségét (például szépséghibák), illetve azokat, amelyek gyártás közbeni roncsolásmentes ellenőrzésen mentek keresztül.

Ha a folyamatszimuláció során az egységeket inkubálás helyett kiselejtezik, azoknak összehasonlíthatóknak kell lenniük a rutinszerű töltés során kiselejtezett egységekkel, ugyanakkor csak abban az esetben, ha a gyártásra vonatkozó standard működési eljárások előírják, hogy az egységeket ugyanilyen körülmények (a beavatkozás típusa, a gyártósor elhelyezkedése, a kiselejtezett egységek konkrét száma) esetén ki kell selejtezni. A tápközegetöltési beavatkozás során semmilyen körülmények között nem lehet több egységet kiselejtezni, mint a gyártás során. Idetartozhatnak például azok, amelyeket a beállítási folyamatot követően vagy egy adott beavatkozástípust követően a rutinszerű gyártás során ki kell selejtezni.

- VIII.5.11. Amennyiben a gyártási folyamat olyan anyagokat tartalmaz, amelyek érintkeznek a termék felületével, de ezt követően kiselejtezik őket (például terméköblítők), a kiselejtezett anyagot tápközeggel kell szimulálni, majd inkubálni kell az aszeptikus folyamatszimuláció részeként, kivéve, ha egyértelműen bizonyítható, hogy ez a hulladékgyűjtési eljárás nincs hatással a termék sterilítésére.

- VIII.5.12. A mikrobiológiai növekedés vizuális észlelése érdekében a feltöltött aszeptikus folyamatszimulációs egységeket átlátszó tárolótartályokban kell inkubálni. Ha a termék tárolótartálya nem tiszta (például sárgásbarna üveg vagy nem átlátszó műanyag), akkor azonos kialakítású átlátszó tárolótartályok használhatók helyettük a szennyeződés észlelésének megkönnyítésére. Ha nem használható azonos kialakítású átlátszó tárolótartály helyettesíthető tartályként, megfelelő módszert kell kidolgozni és validálni a mikrobiológiai növekedés kimutatására. A szennyezett egységekből izolált mikroorganizmusokat lehetőség szerint fajsztint kell azonosítani, hogy könnyebben meghatározható legyen a szennyező anyag valószínű forrása.

- VIII.5.13. A megtöltött aszeptikus folyamatszimulációs egységeket szükségtelen késedelem nélkül inkubálni kell a lehetséges szennyeződés lehető leghatékonyabb visszanyerése érdekében. Az inkubációs feltételek és időtartam kiválasztását tudományosan indokolni és validálni kell, hogy megfelelő érzékenységet biztosítson a mikrobiológiai szennyezettség kimutatásához.

- VIII.5.14. Az inkubálás befejezését követően a megtöltött aszeptikus folyamatszimulációs egységeket a mikrobiológiai szennyezettség kimutatására megfelelően képzett és képesített személyzetnek kell ellenőriznie. Ezt az ellenőrzést olyan körülmények között kell elvégezni, amelyek megkönnyítik a mikrobiológiai szennyezettség azonosítását. Emellett a megtöltött egységek mintáit pozitív kontrollnak kell alávetni megfelelő referenciaorganizmusokkal és kellően reprezentatív helyi izolátumokkal történő beoltással.

- VIII.5.15. A cél a nulla növekedés. Minden szennyezett egységet sikertelen aszeptikus folyamatszimulációnak kell tekinteni, és a következő intézkedéseket kell megtenni:

- vizsgálatot kell indítani a legvalószínűbb kiváltó ok(ok) meghatározására;
- megfelelő korrekciós intézkedéseket kell meghatározni és végrehajtani;
- elegendő számú (általában legalább 3) sikeres, egymást követő aszeptikus folyamatszimulációt kell végezni annak igazolására, hogy a folyamat állapota ismét ellenőrzött;
- haladéktalanul felül kell vizsgálni az aszeptikus gyártással kapcsolatos valamennyi megfelelő, a legutóbbi sikeres aszeptikus folyamatszimuláció óta készült nyilvántartást. A felülvizsgálat keretében el kell végezni a legutóbbi sikeres aszeptikus folyamatszimuláció óta gyártott tételek kockázatértékelését a potenciális szabálytalanságok felderítése érdekében. Ezenkívül a vizsgálatot ki kell terjeszteni minden más, forgalomba nem hozott tételre. A felszabadítási státuszukra vonatkozó döntések meghozatalakor figyelembe kell venni a vizsgálat eredményét;
- a sikertelen folyamatszimulációt követően a gyártósoron gyártott valamennyi terméket zárlat alá kell helyezni a folyamatszimulációs hiba sikeres elhárításáig;

- f) amennyiben a kiváltó ok vizsgálata azt mutatja, hogy a hiba összefügg a kezelőszemélyzet tevékenységével, intézkedésekkel korlátozni kell a részt vevő kezelő tevékenységét a személy átképzésig és újbóli minősítésig;
 - g) a gyártást csak a sikeres újvalidálást követően lehet folytatni.
- VIII.5.16. Minden aszeptikus folyamatszimulációs menetet teljeskörűen dokumentálni kell, továbbá el kell számolni a feldolgozott egységeket (például megtöltött, inkubált és nem inkubált egységek). A dokumentációban ezenfelül indokolni kell a megtöltött és a nem inkubált egységeket. Az aszeptikus folyamatszimuláció során végrehajtott valamennyi beavatkozást fel kell jegyezni, beleértve az egyes beavatkozások kezdő és záró időpontját, valamint a részt vevő személy(ek)e)t. Minden mikrobiológiai monitoringadatot és egyéb tesztadatot rögzíteni kell az aszeptikus folyamatszimuláció tételnylvántartásában.
- VIII.5.17. Egy aszeptikus folyamatszimuláció csak akkor szakítható meg, ha az írásbeli eljárások előírják, hogy a kereskedelmi tételek esetében hasonlóképpen kell eljárni. Az ilyen eseteket ki kell vizsgálni, és dokumentálni kell.
- VIII.5.18. Az aszeptikus gyártás validálását meg kell ismételni, ha az adott aszeptikus gyártásra hosszabb ideig nem került sor, vagy ha a folyamatban, berendezésben, eljárásokban vagy környezetben olyan változás következik be, amely hatással lehet az aszeptikus gyártásra, vagy ha új tárolótartályokat vagy tárolótartály/záróelem-kombinációkat vezetnek be.

IX. SZAKASZ

MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

- IX.1. A személyzetnek megfelelő mikrobiológiai és sterilitásbiztosítási képzettséggel és tapasztalattal kell rendelkeznie, valamint megfelelően ismernie kell a gyártási folyamatokat, ezzel segítve a gyártási tevékenységek tervezését, a környezeti monitoringrendszer működtetését és a mikrobiológiailag összefüggő események által a steril termék biztonságosságára gyakorolt hatást értékelő vizsgálatot.
- IX.2. A nyersanyagokra, összetevőkre és termékekre vonatkozó specifikációknak tartalmazniuk kell a mikrobiológiai határértékekre, valamint a részecskékre és az endotoxinra/pirogénre vonatkozó határértékekkel kapcsolatos követelményeket, amennyiben erre az ellenőrző adatok és az általános szennyeződés-ellenőrzési stratégia alapján szükségesnek tűnik.
- IX.3. A bioterhelési vizsgálatot mind az aszeptikusan töltött termékek, mind a végsterilizált termékek minden tételén el kell végezni, és az eredményeket figyelembe kell venni a végleges tétel-felülvizsgálat során. Meg kell határozni a közvetlenül a végső sterilizáló fokozatú szűrő használata vagy a végsterilizálási eljárás előtti bioterhelésre vonatkozó határértékeket, figyelembe véve az alkalmazandó módszer hatékonyságát. A mintákat úgy kell venni, hogy azok reprezentatívak legyenek a legkedvezőtlenebb esetre (például az átmeneti tárolási idő végén). Amennyiben a végsterilizált termékek esetében „overkill” sterilizálási ⁽³⁷⁾ paramétereket állapítanak meg, megfelelően ütemezett időközönként ellenőrizni kell a bioterhelést.
- IX.4. A parametrikus felszabadításra engedélyezett termékek esetében a sterilizálási ciklus megkezdése előtt a megtöltött termékre vonatkozó sterilizálás előtti bioterhelés-ellenőrzési programot kell kidolgozni, és minden egyes tétel esetében el kell végezni a bioterhelés vizsgálatát. A megtöltött egységek sterilizálás előtti mintavételi helyeinek a legrosszabb forgatókönyvön kell alapulniuk, és reprezentatívnak kell lenniük a tételre nézve. Azonosítani kell a bioterhelési vizsgálat során észlelt organizmusokat, és meg kell határozni a sterilizálási eljárás hatékonyságára gyakorolt hatásukat. Adott esetben az endotoxin/pirogén szintjét is nyomon kell követni.
- IX.5. A késztermék esetében alkalmazott sterilítási vizsgálatot validálni kell az érintett termék vonatkozásában. Ez a vizsgálat pusztán a legutolsó azon kritikus ellenőrző intézkedések sorában, amelyek a sterilítást garantálják, és nem használható olyan termék sterilitásának biztosítására, amely nem felel meg a vonatkozó tervezési, eljárási vagy validálási paramétereknek.

⁽³⁷⁾ E melléklet alkalmazásában az „overkill” sterilizálás olyan eljárást jelent, amely elegendő a legalább 1 perc D-értékű mikroorganizmusok számának legalább 12 log₁₀ mértékű csökkentéséhez.

- IX.6. A sterilítási vizsgálatot aszeptikus körülmények között kell elvégezni. Emellett a sterilítási vizsgálat céljából vett mintáknak reprezentatívnak kell lenniük a teljes tételre, ugyanakkor különösen a tétel olyan részeiből vett mintákat kell tartalmazniuk, amelyek meginkább ki vannak téve a szennyeződés kockázatának, például:
- az aszeptikusan töltött termékek esetében a mintavételnek ki kell terjednie a tétel elején és végén töltött tárolótartályokra. A további mintavételt a kockázat alapján kell mérlegelni (például kritikus beavatkozások után),
 - a végleges tárolótartályukban hősterilizált termékek esetében a mintáknak reprezentatívnak kell lenniük a legkedvezőtlenebb esetek helyszíneire nézve (például az egyes töltetek esetlegesen leghidegebb vagy leglassabban felmelegedő része),
 - liofilizált termékek esetében különböző liofilizációs töltetekből kell mintát venni.
- Megjegyzés: Amennyiben a gyártási folyamat részleteket eredményez (például végsterilizált termékek esetében), minden részletből mintát kell venni, és minden részlet esetében el kell végezni a sterilítási vizsgálatot. Adott esetben mérlegelni kell, hogy a késztermék egyéb vizsgálataihoz kell-e külön vizsgálatokat végezni.
- IX.7. Ha a sterilítási vizsgálat eredménye nem érhető el a felszabadítás előtt, mivel a termék eltarthatósági ideje túl rövid, az azonosított kockázatok csökkentése érdekében alkalmazott további folyamatellenőrzéseket és monitoringot és/vagy alternatív vizsgálati módszereket tudományosan meg kell indokolni és dokumentálni kell.
- IX.8. A vizsgálat előtt a sterilítási minták külső felületének szennyeződésmentesítésére használt eljárások (például párologtatott hidrogén-peroxid, UV-sugárzás) nem befolyásolhatják kedvezőtlenül a vizsgálati módszer érzékenységét vagy a minta megbízhatóságát.
- IX.9. A termékvizsgálathoz használt tápközegeket használat előtt a Gyógyszerkönyv szerinti minőség-ellenőrzésnek kell alávetni. A környezeti monitoringhoz és az aszeptikus folyamatszimulációhoz használt tápközegeket használat előtt meg kell vizsgálni a növekedésserkentő képesség szempontjából, referencia-mikroorganizmusok tudományosan indokolt és kijelölt csoportjának felhasználásával, kellően reprezentatív helyi izolátumok alkalmazásával. A tápközegek minőség-ellenőrzését általában a végfelhasználónak kell elvégeznie. A tápközegek kiszervezett vizsgálatát vagy beszállítói vizsgálatát indokolni kell, és megfelelően figyelembe kell venni a szállítási feltételeket.
- IX.10. A terméktétel minősítésének/felszabadításának keretében felül kell vizsgálni a minősített területekre vonatkozóan generált környezeti monitoringadatokat és trendadatokat. Rendelkezésre kell állnia olyan írásbeli eljárásnak, amely ismerteti az akkor meghozandó intézkedéseket, ha a környezeti monitoringadatok eltérnek a trendtől vagy túllépik a megállapított határértékeket. A rövid eltarthatósági idejű termékek esetében, amennyiben nem állnak rendelkezésre a gyártás idejére vonatkozó környezeti adatok, a legfrissebb rendelkezésre álló adatokat kell felülvizsgálni. Emellett mérlegelni lehet gyors/alternatív módszerek alkalmazását.
- IX.11. Amennyiben a gyártás során gyors és automatizált mikrobiológiai módszereket alkalmaznak, ezeket a módszereket validálni kell az érintett termék(ek) vagy folyamatok tekintetében.

II. MELLÉKLET

BIOLÓGIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI TERMÉKEK

I. HATÁLY

- I.1. Az ebben a mellékletben meghatározott további követelmények a biológiai és immunológiai állatgyógyászati készítmények gyártására, ellenőrzésére és vizsgálatára vonatkoznak, kivéve az olyan inaktivált immunológiai állatgyógyászati készítményeket, amelyeket egy járványügyi egységbe tartozó egy vagy több állatból származó kórokozókból és antigénekből állítanak elő, és amelyeket ugyanazon járványügyi egységbe tartozó egy vagy több állatnak, illetve megerősített járványügyi kapcsolattal rendelkező más egységben lévő egy vagy több állatnak a kezelésére használnak.

A mellékletben a „biológiai állatgyógyászati készítmények” vagy „biológiai készítmények” kifejezés az immunológiai készítményeket is magában foglalja.

- I.2. Az antibiotikumok általában nem minősülnek biológiai készítményeknek. Mindazonáltal a gyártóknak tanácsos megfelelniük az ebben a mellékletben meghatározott követelményeknek az ilyen állatgyógyászati készítmények gyártása során alkalmazott, ebben a dokumentumban leírt gyártási eljárások tekintetében.

- I.3. Az 1. táblázat bemutatja azokat a gyártási tevékenységeket, amelyek általában e melléklet hatálya alá tartoznak.

1. táblázat

Az anyag típusa és forrása	Példa a termékre	Az e melléklet hatálya alá tartozó gyártási lépéseket szürke szín mutatja A helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó követelmények a korábbi lépésektől (például begyűjtés) a gyártás végső szakaszáig (összeállítás, töltés) emelkednek. A gyártás korábbi szakaszaiban legalább a helyes gyártási gyakorlat elveit be kell tartani.			
		Az anyag begyűjtése ⁽¹⁾	Keverés és/vagy kezdeti feldolgozás	Izoláció és tisztítás	Összeállítás, töltés
Emberi forrás	Vizeletből származó enzimek, hormonok				
Állati vagy növényi források (nem géntechnológiával módosított/szerkesztett)	Heparinok, inzulin, enzimek, fehérjék, allergénkivonat és immunológiai szérumok	Növényi vagy állati eredetű anyagok begyűjtése ⁽²⁾	Darabolás, keverés és/vagy kezdeti feldolgozás	Izoláció és tisztítás	Összeállítás, töltés
Vírusok vagy baktériumok/fermentáció/sejtkultúra stb.	Vírusokból vagy baktériumokból származó vakcinák; enzimek, proteinek	MCB, WCB, MSL, WSL létrehozása és karbantartása ⁽³⁾	Sejtkultúra és/vagy fermentáció	Inaktiválás (adott esetben), izoláció és tisztítás	Összeállítás, töltés
Biotechnológia – fermentáció/sejtkultúra	Rekombináns termékek, MAb, allergének, vakcinák	MCB, WCB, MSL, WSL létrehozása és karbantartása ⁽⁴⁾	Sejtkultúra és/vagy fermentáció	Izoláció, tisztítás, módosítás	Összeállítás, töltés
Állati források (géntechnológiával módosított/szerkesztett)	Rekombináns fehérjék	Törzssejtbank és szaporító (géntechnológiával módosított/szerkesztett) sejtkultúra	Begyűjtés, darabolás, keverés és/vagy kezdeti feldolgozás	Izoláció, tisztítás, módosítás	Összeállítás, töltés

Az anyag típusa és forrása	Példa a termékre	Az e melléklet hatálya alá tartozó gyártási lépéseket szürke szín mutatja A helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó követelmények a korábbi lépésektől (például begyűjtés) a gyártás végső szakaszáig (összeállítás, töltés) emelkednek. A gyártás korábbi szakaszaiban legalább a helyes gyártási gyakorlat elveit be kell tartani.			
Növényi források: (géntechnológiával módosított/szerkesztett)	Rekombináns fehérjék, vakcinák, allergének	Törzssejtbank és szaporító (géntechnológiával módosított/szerkesztett) sejtbank	Termesztés, betakarítás ^(*)	Első extrahálás, izoláció, tisztítás, módosítás	Összeállítás, töltés

⁽¹⁾ Követni kell a helyes gyártási gyakorlat elveit.

⁽²⁾ A helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó elvek alkalmazásának mértékét lásd a IV. szakaszban.

⁽³⁾ A helyes gyártási gyakorlat alkalmazásának mértékét lásd a VI. szakaszban.

⁽⁴⁾ A helyes gyártási gyakorlat alkalmazásának mértékét lásd a VI. szakaszban. A szaporító sejtbank karbantartására várhatóan a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelő környezetben kerül sor.

⁽⁵⁾ A növényi eredetű kiindulási anyagokra vonatkozó helyes mezőgazdasági és gyűjtési gyakorlatra (GACP) vonatkozó standardok alkalmazandók.

I.4. Azokban az esetekben, amikor a hatóanyag biológiai forrásból történő beszerzésétől vagy izolációjától a késztermék (például sejtekből, vírusalapú vakcinákból vagy fágokból álló állatgyógyászati készítmények) gyártásáig egy megszakítás nélküli folyamat zajlik, e rendelet követelményei a teljes gyártási folyamatra vonatkoznak.

II. SZEMÉLYZET

II.1. A biológiai termékek gyártására és vizsgálatára szolgáló területeken dolgozó személyzet (beleértve a tisztítással és karbantartással foglalkozókat) az előállított termékekre és a feladataikra vonatkozó alapképzésben és rendszeres továbbképzésben részesül, beleértve a termék, a személyzet és a környezet védelmére irányuló intézkedéseket, valamint adott esetben mikrobiológiai képzésben vesz részt.

II.2. A személyzetet védeni kell a gyártás során használt biológiai ágensekkel való esetleges megfertőződéstől. Az embereknek ismert betegeket okozó biológiai ágensek esetében megfelelő intézkedéseket kell hozni az ágenssel vagy a kísérleti állatokkal dolgozó személyzet megfertőződésének megakadályozására. Adott esetben megfelelő vakcinázást és egészségügyi ellenőrzést kell biztosítani, figyelembe véve az előállított termék (például BCG vakcina ⁽¹⁾, veszettség, *brucella*, *leptospira* elleni termékek, tuberkulintermékek) sajátos jellemzőit és a személyzet feladatait.

II.3. Ha az érintett személyzet olyan egészségügyi állapotról számol be, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja a termék minőségét vagy ez az állapot más módon nyilvánvalóvá válik, a gyártóterületre vagy az ellenőrzési területre való belépést meg kell tiltani számára.

II.4. Amennyiben a keresztszennyeződés lehetőségének minimalizálása érdekében szükséges, minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján korlátozni kell a személyzet valamennyi tagjának (beleértve a minőség-ellenőrzést, karbantartást és takarítást végző személyzetet) ⁽²⁾ mozgását. A személyzet általában nem mehet át élő mikroorganizmusoknak, géntechnológiával módosított/genomszerkesztett organizmusoknak, toxinoknak vagy állatokkal való érintkezésnek kitett területekről olyan területekre, ahol más termékeket vagy eltérő organizmusokat kezelnek. Ha az ilyen áthaladás elkerülhetetlen, megfelelő, a kockázatokkal arányos szennyeződés-ellenőrzési intézkedéseket kell végrehajtani.

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

⁽²⁾ Az olyan elzárt területre belépő személyzet, ahol a megelőző tizenkét órában nem kezeltek organizmusokat nyitott rendszerben, nem tekinthető úgy, hogy ki van téve a szennyeződés kockázatának, kivéve, ha az érintett organizmus biológiai ágens, és a kapcsolódó betegség nem létezik az adott országban vagy földrajzi területen, vagy az adott betegség az érintett országban vagy földrajzi területen megelőző intézkedések vagy mentesítési program tárgyát képezi.

- II.5. Megfelelő intézkedéseket kell hozni annak megakadályozására, hogy a személyzet hordozóként a gyártóüzemen kívülre juttassa a biológiai ágenseket. A biológiai ágens típusától függően ezek az intézkedések magukban foglalhatják a teljes ruhacserét és a kötelező zuhanyzást a gyártóterület elhagyását megelőzően.

III. HELYISÉGEK ÉS BERENDEZÉSEK

III.1. Helyiségek

- III.1.1. A helyiségeket oly módon kell kialakítani, hogy ellenőrizni lehessen a terméket és a környezetet érő kockázatokat. Ez elszigetelt területek, tisztaterek vagy ellenőrzött területek használatával biztosítható. Különösen az alábbiakat kell figyelembe venni:

- a) A magas patogenitású élő biológiai ágenseket elzárt területeken kell kezelni (beleértve a minőség-ellenőrzési műveleteket, a kutatási és diagnosztikai szolgáltatásokat stb.). Az elszigetelés mértékét az ágens patogenitásához kell igazítani.
- b) Az egyes biológiai organizmusok esetében az a) pontban előírt esetlegesen kötelező elszigetelési intézkedések sérelme nélkül, a biológiai ágensek előállítására általában sor kerülhet ellenőrzött területeken, feltéve, hogy azt teljesen zárt és sterilizált berendezésekben végzik, és minden releváns csatlakozás megfelel az I. mellékletben meghatározott követelményeknek.
- c) Az inaktivált biológiai ágenseket tisztaterekben kell kezelni. Tisztatereket kell használni a többsejtű organizmusokból elkülönített, nem fertőzött sejtek és adott esetben a szűrővel sterilizált tápközegek kezelése során is.
- d) Az utána nem sterilizált termékeket vagy összetevőket érintő nyitott rendszerű műveleteket adott esetben az I. mellékletben meghatározott követelményeknek megfelelően kell elvégezni.
- e) Az elegyítési és az azt követő töltési műveletek (vagy zárt rendszerek használata) kivételével egy adott területen egy adott időpontban csak egy biológiai ágens kezelhető.
- f) Az olyan előállítási műveleteket, mint a sejtek fenntartása, a tápközeg előkészítése, a víruskultúra stb., amelyek valószínűleg szennyeződést okoznak, külön területeken kell végezni, kivéve, ha megfelelő szervezeti és technikai intézkedések hozhatók a szennyeződés megelőzésére.
- g) Azokat a gyártóterületeket, ahol a fertőtlenítéssel szemben különösen rezisztens biológiai ágenseket (például spóráképző baktériumokat) kezelnek, el kell különíteni, és a biológiai ágens inaktiválásáig erre a konkrét célra kell használni, kivéve, ha megfelelő szervezeti és technikai intézkedések hozhatók a szennyeződés megelőzésére.

- III.1.2. A szennyeződés-ellenőrzési stratégia részeként a gyártási helyiségekben a részecskeszennyeződés és a mikrobiológiai szennyeződés környezeti ellenőrzésének mértékét hozzá kell igazítani a hatóanyaghoz, az intermedierhez vagy a késztermékhez, valamint a gyártási lépéshez, szem előtt tartva a kiindulási anyagok lehetséges szennyezettségi szintjét és a terméket érintő kockázatokat. Adott esetben a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel összhangban a környezeti monitoringprogramot ki kell egészíteni meghatározott mikroorganizmusok (gazdaszervezetek, élesztő, penészgombák, anaerobok stb.) jelenlétének kimutatására szolgáló módszerekkel.

- III.1.3. A gyártó- és tárolólétesítményeket, a folyamatokat és a környezeti osztályozást úgy kell megtervezni, hogy megakadályozzák a termékek idegen szennyeződését. Amennyiben a folyamatok nem zártak, és ezért a termék érintkezik a helyiség közvetlen környezetével (például a kiegészítő anyagok, tápközegek, pufferoldatok vagy gázok hozzáadása során), megfelelő ellenőrző intézkedéseket kell hozni, beleértve a műszaki és környezeti ellenőrzéseket. Az I. mellékletben tárgyalt releváns szempontokat alkalmazni kell, beleértve az előírt környezeti fokozatokkal és a kapcsolódó ellenőrzésekkel kapcsolatos szempontokat.

- III.1.4. A légkezelő egységeket úgy kell megtervezni, megépíteni és karbantartani, hogy minimalizálják a különböző gyártóterületek közötti keresztszennyeződés kockázatát, adott esetben megfelelő elszigetelést biztosítsanak, és elképzelhető, hogy egy adott terület igényeinek kell megfelelniük. A minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján mérlegelni kell a keringtetés nélküli légellátó rendszerek használatát.

- III.1.5. A steril termékek feldolgozása pozitív nyomású területeken történik, de bizonyos területeken a patogének expozíciójának helyén elszigetelési okokból negatív nyomás is elfogadható. Amennyiben a különös kockázatot jelentő anyagok (például patogének) aszeptikus feldolgozása negatív nyomású területeken vagy biztonsági szekrényekben történik, azokat megfelelő fokozatú, pozitív nyomású tisztazónával kell körülvenni. Ezeket a nyomáslépcsőket egyértelműen meg kell határozni, és megfelelő riasztási beállításokkal folyamatosan ellenőrizni kell őket.
- III.1.6. A légtelenítő szűrők víztaszítók, és a megfelelő minőségügyi kockázatkezelési elveken alapuló megfelelő időközönként végzett integritástesztelés során validálni kell a tervezett élettartamukat.
- III.1.7. Amennyiben a szennyeződés kockázatának kezelése érdekében szükséges, az átadó zsilipek és az öltözők blokkolómechanizmussal vagy más olyan megfelelő rendszerrel rendelkeznek, amely megakadályozza egynél több ajtó egyidejű nyitását. Az öltözőket a munkaterület vonatkozásában előírt minősítésű szűrt levegővel kell ellátni, és olyan légelszívó berendezésekkel kell felszerelni, amelyek megfelelő, a munkaterületétől független levegőkeringtetést biztosítanak. Az átadó zsilipeket általában ugyanúgy kell szellőztetni, de a nem szellőztetett vagy csak befűjt levegővel ellátott zsilipek is elfogadhatók lehetnek.
- III.1.8. A vízelvezető rendszereket úgy kell kialakítani, hogy a szennyvizet hatékonyan semlegesíteni vagy fertőtleníteni lehessen a keresztszennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében. A külső környezet szennyeződési kockázatának minimalizálása érdekében követni kell a helyi szabályozást a hulladéanyagok biológiai veszélyességéhez kapcsolódó kockázatnak megfelelően.

Elszigetelés

- III.1.9. Az elszigetelésre használt helyiségeket úgy kell kialakítani, hogy könnyen fertőtleníthetők legyenek, és a következő jellemzőkkel rendelkeznek:
- a) a kívültre irányuló közvetlen légelvezetés hiánya;
 - b) negatív nyomású levegővel történő szellőztetés: a levegőt HEPA-szűrőkön keresztül kell kivezetni, és csak ugyanarra a területre forgatható vissza, feltéve, hogy további HEPA-szűrésre kerül sor (ez a feltétel általában akkor teljesül, ha a visszaforgatott levegőt átvezetik az adott területen szokásosan használt HEPA-szűrőkön). A levegő egyes területek közötti újrahaznosítása csak akkor fogadható el, ha két kimeneti HEPA-szűrőn halad át, amelyek közül az első folyamatosan ellenőrzik az integritás szempontjából, és megfelelő intézkedések vannak érvényben a levegő biztonságos kivezetésére, ha ez a szűrő meghibásodna.
Amennyiben a különös kockázatot jelentő anyagok aszeptikus feldolgozása során elszigetelési célokra negatív nyomású területeket használnak, azokat megfelelő fokozatú, pozitív nyomású tisztazónával (nyomásbuborék vagy elszívó légzsilip) kell kombinálni. Ezeket a nyomáslépcsőket egyértelműen meg kell határozni, és megfelelő riasztási beállításokkal folyamatosan ellenőrizni kell őket;
 - c) a b) ponttól eltérve, az egzotikus organizmusok ⁽³⁾ kezelésére használt gyártóterületekről származó levegőt egymás után két HEPA-szűrőn kell kivezetni, és a gyártóterületekről származó levegő nem forgatható vissza;
 - d) létre kell hozni a folyékony szennyvíz, beleértve a sterilizálókából, biogenerátorokból stb. származó szennyezett kondenzátumot, összegyűjtésére és fertőtlenítésére szolgáló rendszert. Emellett a szilárd hulladékot, beleértve az állati tetemeket, szükség szerint fertőtleníteni vagy sterilizálni kell, vagy el kell égetni. A szennyezett szűrőket biztonságos módszerrel kell eltávolítani;
 - e) az öltözőket légzsilipként kell kialakítani és használni, és adott esetben mosási és zuhanyzási lehetőséget kell biztosítani. A légnyomáskülönbségeket úgy kell szabályozni, hogy a munkaterület és a külső környezet között ne legyen levegőáramlás, illetve ne álljon fenn a területen kívül viselt külső ruházat szennyeződésének kockázata;

⁽³⁾ E melléklet alkalmazásában az „egzotikus organizmus” olyan biológiai ágens, amelynél a kapcsolódó betegség nincs jelen az érintett országban vagy földrajzi területen, vagy ahol a betegség az érintett országban vagy földrajzi területen megelőző intézkedések vagy mentesítési program tárgyát képezi.

- f) a berendezések áthaladására szolgáló légzsiliprendszert úgy alakították ki, hogy a szennyezett levegő ne áramolhasson a munkaterület és a külső környezet között, illetve a zsilipen belül ne álljon fenn a berendezés szennyeződésének kockázata. A légzsilip megfelelő méretű ahhoz, hogy lehetővé tegye a rajta áthaladó anyagok hatékony felületi szennyeződésmentesítését. Mérlegelni kell egy időzítő berendezés elhelyezését az ajtóblokkolón, hogy elegendő idő álljon rendelkezésre a hatékony szennyeződésmentesítési eljárásához;
- g) adott esetben gátként kétajtós autoklávot kell használni a hulladékanyagok biztonságos eltávolítására és a steril tárgyak bejuttatására.

III.1.10. A kezelőszemélyzet és a környezet biztonsága érdekében alkalmazott elszigetelési intézkedések és eljárások nem ütköznek a termékminőség biztosításához szükséges intézkedésekkel és eljárásokkal.

Többtermékes létesítmény

III.1.11. Többtermékes létesítményben akkor fogadható el a biológiai készítmények előállítása, ha megfelelő intézkedéseket hajtanak végre a keresztszennyeződés megelőzése érdekében, például az alábbiakat:

- a nem kapcsolódó területek vagy berendezések keresztszennyeződésének megakadályozására irányuló intézkedések (például egyszer használatos komponensek, valamint műszaki intézkedések, például zárt rendszerek);
- validált tisztítási és szennyeződésmentesítési eljárások más termékek gyártása előtt, többek között a fűtő-, szellőztető- és légkondicionáló (HVAC) rendszer tekintetében;
- a szomszédos területek környezeti monitoringja – a gyártás során, valamint a tisztítást és szennyeződésmentesítést követően – a gyártott mikroorganizmus vonatkozásában. Az élő és/vagy spóráképző organizmusokat kezelő területeken bizonyos ellenőrző (például a levegőben lévő részecskék megfigyelésére szolgáló) berendezések használatából eredő kockázatokat megfelelően figyelembe kell venni;
- a termékek, berendezések, a (például kalibrálásra és validálásra szolgáló) segédberendezések és az eldobható tárgyak mozgatásának/eltávolításának ellenőrzése más területek, más termékek vagy különböző termékszakaszok szennyeződésének megakadályozása érdekében (például az inaktivált termékek vagy az inaktivált toxint tartalmazó termékek nem inaktivált termékekkel való szennyeződésének megakadályozása);
- kampányszerű gyártás.

Amennyiben az előállítás különböző kiindulási anyagokból több kis tétel gyártásával jár, a párhuzamos munka elfogadásának mérlegelésekor figyelembe kell venni olyan tényezőket, mint a donorok egészségi állapota és a termék teljes elvesztésének kockázata.

III.1.12. Annak értékelése során, hogy a befejezési műveletek (formuláció, töltés és csomagolás) esetében szükség van-e külön létesítményekre, figyelembe kell venni az érintett biológiai termék sajátos jellemzőit és az ugyanazon létesítményben kezelt egyéb termékek, köztük a nem biológiai termékek jellemzőit is.

A befejezési műveletekre vonatkozó egyéb ellenőrző intézkedések közé tartozhat a konkrét hozzáadási szekvenciák szükségessége, a keverési sebességek, az idő és a hőmérséklet szabályozása, a fénynek való kitettség korlátozása, valamint a kiömlés esetén alkalmazandó elszigetelési és tisztítási eljárás.

III.2. **Berendezések**

III.2.1. Az élő organizmusok és sejtek kezelése során használt berendezések, beleértve a mintavételre használt berendezéseket, alkalmasak arra, hogy megakadályozzák a szennyeződést a feldolgozás során, megkönnyítsék a szennyeződésmentesítést és (adott esetben) a sterilizálást, valamint elkerüljék a különböző organizmusok vagy termékek keveredését.

Különös figyelmet kell fordítani a berendezések nem rögzített részeiből, például a csövekből, szelepekből és szűrőkből származó keresztszennyeződés elkerülésére irányuló ellenőrző intézkedésekre (például a funkciójuk megfelelő azonosítása).

- III.2.2. A biológiai ágensek vagy termékek tárolására megfelelő berendezéseket kell használni úgy, hogy megakadályozzák az esetleges keveredést. Valamennyi tárolt ágenszt vagy terméket világosan és egyértelműen fel kell címkézni, és szivárgásmentes tárolótartályban kell tartani.
- III.2.3. Adott esetben a berendezéseket (például a hőmérséklet-szabályozást igénylő berendezéseket) fel kell szerelni adatrögzítő és/vagy riasztórendszerekkel. A meghibásodások elkerülése érdekében megelőző karbantartási rendszert kell bevezetni a rögzített adatok trendelemzésével együtt.
- III.2.4. Az elsődleges elszigeteléshez használt zárt berendezéseket úgy kell kialakítani és rendszeresen megvizsgálni, hogy megakadályozzák a biológiai ágensek közvetlen munkakörnyezetbe való kijutását. A gázok be- és kimeneti nyílásait a megfelelő elszigetelés érdekében védeni kell, például sterilizáló hidrofób szűrők használatával. Az anyagok bejuttatását vagy eltávolítását sterilizálható zárt rendszerben vagy lehetőség szerint megfelelő lamináris légáram mellett kell végezni.
- III.2.5. A berendezéseket szükség esetén validált módszer alkalmazásával megfelelően sterilizálni kell. A tisztításhoz, elválasztáshoz vagy koncentrációhoz használt berendezéseket legalább a különböző termékek esetében történő minden használat között sterilizálni vagy fertőtleníteni kell. A sterilizálási módszereknek a berendezés hatékonyságára és validálására gyakorolt hatását tanulmányozni kell a berendezés élettartamának meghatározása érdekében.
- III.2.6. Adott esetben „helyben tisztítási” ⁽⁴⁾ és „helyben gőzölési” ⁽⁵⁾ („helyben történő sterilizálás”) rendszereket kell alkalmazni. A fermentációs tartályok szelepei teljes mértékben sterilizálhatók gőzzel.
- III.2.7. A liofilizálókba történő berakodáshoz megfelelő tisztatérre/elzárt területre van szükség. A liofilizálók kirakodása szennyezi a közvetlen környezetet. Az egyajtós liofilizálók esetében a tisztatér ezért szennyeződésmentesíteni kell, mielőtt egy újabb gyártási tétel kerül a területre, kivéve, ha ez a tétel ugyanazzal az egy vagy több organizmussal kapcsolatos. A kétajtós liofilizálókat minden ciklus után sterilizálni kell, kivéve, ha tisztatérben nyitották ki őket. A liofilizálókat az I. mellékletnek megfelelően kell sterilizálni. Kampányszerű működés esetén legalább minden kampány után sterilizálni kell őket.

IV. ÁLLATOK

Az állatoknak vagy állati eredetű anyagoknak az állatgyógyászati készítmények gyártása során történő felhasználására egyedi kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) A biológiai eredetű anyagoknak és termékeknek meg kell felelniük az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak humán gyógyszereken és állatgyógyászati készítményeken keresztül történő átvitele kockázatának minimalizálásáról szóló útmutató feljegyzés legújabb változatának.
- b) Az állati eredetű anyagokra vonatkozó specifikációknak olyan szempontokat is figyelembe kell venniük a forgalombahozatali engedély feltételeivel összhangban, mint adott esetben az állatok életkora, súlya és egészségi állapota.
- c) Adott esetben be kell tartani a gyógyszerkönyvi követelményeket, beleértve a meghatározott szakaszokban végzett egyedi vizsgálatok szükségességét.
- d) Egészségügyi programot kell kidolgozni az aggodalomra okot adó véletlen ágensek (zoonotikus betegségek, a donorállatok betegségei) nyomon követésére. Az ilyen program kidolgozásához szakértői tanácsot kell kérni. A kockázati és mérséklési tényezők értékelésekor figyelembe kell venni különösen a megbízható forrásokból származó, a betegségek nemzeti prevalenciájáról szóló jelentéseket. E források közé tartozik az Állategészségügyi Világszervezet (WOAH) ⁽⁶⁾, valamint a nemzeti és helyi szintű egészségügyi monitoring- és ellenőrzési program(ok)ra vonatkozó információk.

⁽⁴⁾ E melléklet alkalmazásában a „helyben tisztítás” olyan, általában automatizált módszer, amelyet a berendezések, csővezetékek, tartályok és kapcsolódó szerelvények belső felületeinek szétszerelés nélküli tisztítására használnak.

⁽⁵⁾ E melléklet alkalmazásában a „helyben gőzölés” olyan, általában automatizált módszer, amelyet a berendezések, csővezetékek, tartályok és kapcsolódó szerelvények belső felületének gőzzel, a berendezés szétszerelése nélkül történő sterilizálására használnak.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) A donorállatok rossz egészségi állapotát ki kell vizsgálni, tekintettel az alkalmasságukra és arra, hogy a velük együtt tartott állatok alkalmasak-e a további felhasználásra (a gyártás során, kiindulási és nyersanyagforrásként, a minőség-ellenőrzés és a biztonsági vizsgálatok során). A döntéseket dokumentálni kell.

Visszakeresési (look back) eljárást kell alkalmazni annak a biológiai eredetű hatóanyagnak vagy gyógyszernek a további alkalmasságára vonatkozó döntéshozatal megkönnyítése érdekében, amelyben az állati eredetű kiindulási anyagokat vagy nyersanyagokat felhasználták vagy amelybe bedolgozták. Ez a döntéshozatali eljárás magában foglalhatja (adott esetben) az ugyanazon donorállattól származó, korábbi begyűjtésekből megőrzött minták újbóli vizsgálatát az utolsó negatív donáció megállapítása céljából.

A donorállatok kezelésére használt terápiás ágensek élelmezés-egészségügyi várakozási idejét dokumentálni kell, és fel kell használni az említett állatoknak a programból meghatározott időre való kizárásához.

- f) Különös figyelmet kell fordítani a donorállatok fertőzéseinek megelőzésére és nyomon követésére, beleértve a beszerzéssel, létesítményekkel, állattartással, biológiai biztonsági eljárásokkal, vizsgálati eljárásokkal, illetve az alom és a takarmányok ellenőrzésével kapcsolatos szempontok mérlegelését. Ez különösen fontos a meghatározott kórokozóktól mentes⁽⁷⁾ állatok esetében, ahol meg kell felelni az Európai Gyógyszerkönyv monográfiai követelményeinek. Meg kell határozni az állatok egyéb kategóriáira (például az egészséges állományokra) vonatkozó állattartási és egészségügyi nyomonkövetési intézkedéseket.
- g) A géntechnológiával módosított vagy genomszerkesztett állatokból előállított termékek esetében az ilyen állatoknak a donorállatokból történő előállítása során fenn kell tartani a nyomonkövethetőséget.
- h) A biológiai hatóanyagok és gyógyszerek előállításához és ellenőrzéséhez használt állatok tartására szolgáló területek elkülönülnek a termelési és ellenőrzési területektől. Az ilyen területek esetében megfelelő elszigetelési és/vagy tisztatéri intézkedéseket kell alkalmazni, és el kell különíteni őket a többi állat elhelyezésére szolgáló területtől. Különösen fontos az olyan állattartó épületek megfelelő elszigetelésének biztosítása, ahol a kórokozó biológiai ágensek felhasználásával járó minőség-ellenőrzésre használt állatokat tartják.
- i) Az előállítási helyen az állatokat, a biológiai ágenseket és az azokon végzett vizsgálatokat megfelelően azonosítani kell az összetévesztés kockázatának elkerülése és az összes azonosított veszély ellenőrzése érdekében.
- j) Megfelelő intézkedéseket kell alkalmazni a vágóhidakról származó állati eredetű anyagok minőségének és nyomonkövethetőségének biztosítására. A vágóhíddal kötött szerződésnek/beszerzési megállapodásnak ki kell térnie különösen a beszerzett anyagok nyomonkövethetőségének biztosításához szükséges intézkedésekre, valamint a vágóhídon a megfelelő higiéniai és egyéb szükséges ellenőrző intézkedések végrehajtására.
- k) Az ellátási láncban, valamint az állatgyógyászati készítmények gyártásához használt állatok vagy állati eredetű anyagok szállítása során megfelelő (minőségügyi kockázatkezelési elveken alapuló) ellenőrzéseket kell végezni, beleértve a nyomonkövethetőséget biztosító részletes dokumentációt. Biztosítani kell a nyomonkövethetőséget, beleértve az anyagok szállítását a kezdeti gyűjtési helyek, a részleges és végleges tisztítás(ok)ra szolgáló területek, a tárolóhelyek, a központok, a konszolidátorok és a közvetítők között. Az ilyen megállapodások részleteit rögzíteni kell, a jogsértéseket pedig fel kell jegyezni, ki kell vizsgálni, és intézkedéseket kell hozni.

⁽⁷⁾ E melléklet alkalmazásában a „meghatározott kórokozóktól mentes” a meghatározott kórokozóktól mentes állatokat jelenti. Az ilyen állományok környezete közös, és saját gondozóik vannak, akik nincsenek kapcsolatban nem meghatározott kórokozóktól mentes csoportokkal.

V. KIINDULÁSI ANYAGOK ÉS NYERSANYAGOK

- V.1. A biológiai kiindulási anyagok és nyersanyagok (például krioprotektánsok, tápláló sejtek, reagensek, tápközegek, pufferoldatok, szérumok, enzimek, citokinek, növekedési tényezők) forrását, eredetét és alkalmasságát írásbeli specifikáció formájában egyértelműen meg kell határozni. A specifikációk tartalmazzák az anyagok rendeltetésszerű felhasználásra való alkalmasságának biztosításához és a változékonyság minimalizálásához szükséges minőségi követelményeket (a gyártás és az ellenőrzés releváns szempontjaira kiterjedően). A mikrobiológiai ellenőrzések különösen fontosak. A specifikációk megfelelnek a forgalombahozatali engedély feltételeinek. A kiindulási anyagokat és a nyersanyagokat a termelés különböző szakaszaiban megfelelően azonosítani kell.
- V.2. Amennyiben a kiindulási anyagok felszabadításához szükséges egy vagy több vizsgálat eredményei hosszú időt vesznek igénybe (például a sterilitási vizsgálat), megengedhető a kiindulási anyagok feldolgozása még a vizsgálati eredmények rendelkezésre állása előtt, feltéve, hogy a potenciálisan nem megfelelő anyag használatának kockázatát és annak más tételekre gyakorolt lehetséges hatását megértik és értékelik a minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján. Ilyen esetekben a késztermék felszabadításának feltétele e vizsgálatok kielégítő eredménye.
- V.3. Értékelni kell az ellátási lánc mentén történő haladásuk során a kiindulási anyagok és a nyersanyagok szennyeződésének kockázatát, különös tekintettel a TSE-re. Figyelembe kell venni azokat az anyagokat is (például a tápközegek-kísérletekben használt közegeket és a termékkel esetlegesen érintkező kenőanyagokat), amelyek közvetlen érintkezésbe kerülnek a gyártóberendezéssel vagy a termékkel.
- V.4. Az I. mellékletben meghatározott elvek alapján ellenőrzési stratégiát kell alkalmazni a termékek védelme, valamint az oldatok, pufferoldatok és egyéb hozzáadott anyagok elkészítése érdekében. A kiindulási anyagok és a nyersanyagok minősége, valamint az aseptikus gyártási folyamat tekintetében szükséges ellenőrzések különösen fontosak az olyan termékek esetében, amelyek esetében nem lehetséges a végsterilizálás.
- V.5. Amennyiben a kiindulási anyagokat és a nyersanyagokat sterilizálni kell, azt lehetőség szerint hővel kell elvégezni. Szükség esetén más megfelelő módszerek is alkalmazhatók a biológiai anyagok inaktíválására (például besugárzás és szűrés).
- V.6. Általában kerülni kell az antibiotikumok használatát a gyártás korai szakaszában a bioterhelés (például az élő szövetek és sejtek gyűjtéséhez kapcsolódó bioterhelés) csökkentése érdekében. Az alkalmazásukat megfelelően indokolni kell. Ilyen esetekben a jelen lévő antibiotikumokat el kell távolítani a gyártási folyamat forgalombahozatali engedélyben meghatározott szakaszában.
- V.7. Az ellátási lánc egészében megfelelő intézkedéseket kell végrehajtani az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált állati és emberi eredetű kémiai anyagok nyomonkövethetőségének biztosítása érdekében.

A visszahívási eljárások során figyelembe kell venni azokat a(z) (emberi vagy állati) donorokra vonatkozó egészségügyi információkat, amelyek hatással vannak az állatgyógyászati készítmény minőségére, és amelyek a beszerzést követően válnak elérhetővé.

VI. OLTÓCSÍRATÉTEL- ÉS SEJTBANKRENDSZER

- VI.1. A tulajdonságokban az ismételt átoltások vagy több generáció során esetlegesen bekövetkező nem kívánt módosulások megakadályozása érdekében a biológiai eredetű anyagok és a mikrobiológiai tenyésztett, sejt kultúrával vagy embriókban és állatokban történő szaporítással nyert termékek előállítására a törzs- és szaporító oltócsíratételek ⁽⁸⁾ és/vagy törzs- és szaporító sejtbankok ⁽⁹⁾ rendszerén alapul.

⁽⁸⁾ E melléklet alkalmazásában a „törzs-oltócsíratétel” egy mikroorganizmus olyan kultúráját jelenti, amelyet egyetlen ömlesztett tételből osztanak szét tárolótartályokba, és egyetlen művelet keretében együtt dolgoznak fel oly módon, hogy biztosítsák az egységességet és a stabilitást, valamint megakadályozzák a szennyeződést.

E melléklet alkalmazásában a „szaporító oltócsíratétel” egy törzs-oltócsíratételből származó mikroorganizmus-kultúrát jelent, amelyet gyártási célokra szánunk.

⁽⁹⁾ E melléklet alkalmazásában a „törzssejtbank” olyan sejt kultúrát jelent, amelyet egyetlen műveletben tárolótartályokba osztanak szét, együtt dolgoznak fel és tárolnak olyan módon, hogy biztosítsák az egységességet és a stabilitást, valamint megakadályozzák a szennyeződést.

E melléklet alkalmazásában a „szaporító sejtbank” a törzssejtbankból származó és a gyártás során használt sejt kultúrák elkészítésének céljára szánt sejt kultúrát jelenti. A géntechnológiával módosított/genomszerkesztett szaporító bankot ugyanezzel a jelentéssel használják, de olyan növények vagy állatok esetében, amelyeket géntechnológiával módosítottak, vagy amelyek genomját szerkesztették.

- VI.2. Az oltócsíra vagy a sejtbank, az aktív biológiai anyag és a késztermék közötti generációk számának (sejtosztódások, átoltságok) meg kell felelnie a forgalombahozatali engedélyben szereplő specifikációknak.
- VI.3. A termék életciklus-kezelésének részeként az oltócsírákat és a sejtbankokat, beleértve a törzs- és szaporító generációkat, bizonyíthatóan megfelelő körülmények között kell létrehozni, beleértve az oltócsíratétel, a sejtbank és az azt kezelő személyzet védelmére alkalmas ellenőrzött környezetet. Ezenkívül az oltócsíra és a sejtbank létrehozása során ugyanazon a területen vagy ugyanazon személyek nem kezelhetnek egyidejűleg más élő vagy fertőző anyagot (például vírust, sejtvonalakat vagy sejttörzseket).
- VI.4. A törzsoltócsíra vagy törzssejtbank létrehozását megelőző szakaszok esetében, amennyiben csak a helyes gyártási gyakorlat elveinek alkalmazására van lehetőség, a nyomonkövethetőség érdekében rendelkezésre kell állnia a dokumentációnak, beleértve a fejlesztés során használt, a termékbiztonságra potenciálisan hatást gyakorló összetevőket (például a biológiai eredetű reagenseket), kezdve a kezdeti beszerzéstől és adott esetben a genetikai fejlesztéstől. Oltóanyagok esetében meg kell felelni az Európai Gyógyszerkönyvben található, az állatgyógyászati felhasználásra szánt oltóanyagok monográfiájában (01/2023:0062) foglalt követelményeknek.
- VI.5. A törzs- és szaporító sejtbankok, valamint a törzs- és szaporító oltócsíratételek létrehozását követően a karantén alá helyezési és felszabadítási eljárásokat kell követni, beleértve a szennyező anyagok megfelelő jellemzését és vizsgálatát. A használatra való folyamatos alkalmasságukat az egymást követő terméktételek jellemzőinek és minőségének konzisztenciája is igazolja. Az oltócsírák és a sejtbankok stabilitásának és visszanyerésének bizonyítékait dokumentálni kell, és a nyilvántartásokat a trendek értékelését lehetővé tevő módon kell vezetni.
- VI.6. Az oltócsírákat és a sejtbankokat úgy kell tárolni és felhasználni, hogy minimálisra csökkenjen a szennyeződés vagy módosulás kockázata (például folyékony nitrogén gőzfázisában, lezárt tárolótartályokban kell tárolni őket). A különböző oltócsírák és/vagy sejtek ugyanazon területen vagy berendezésben történő tárolására vonatkozó ellenőrző intézkedések megakadályozzák a keveredést, és a keresztszennyeződés megakadályozása érdekében figyelembe veszik az anyagok fertőző jellegét.
- VI.7. A tárolótartályokat le kell zárni, egyértelműen kell címkézni, és megfelelő hőmérsékleten kell tartani. Készletnyilvántartást kell vezetni. A tárolási hőmérsékletet folyamatosan fel kell jegyezni, és adott esetben ellenőrizni kell a folyékony nitrogén szintjét. A megállapított határértékektől való eltérést, valamint a meghozott korrekciós és megelőző intézkedéseket fel kell jegyezni.
- VI.8. A teljes veszteség kockázatának minimalizálása érdekében ajánlott a készleteket felosztani és különböző helyszíneken tárolni. Az ilyen helyszíneken végzett ellenőrzések az előző bekezdésekben vázolt biztosítékokat nyújtanak.
- VI.9. A készletek tárolási és kezelési feltételeit ugyanazoknak az eljárásoknak és paramétereknek megfelelően kell meghatározni. Miután a tárolótartályokat eltávolították az oltócsíratétel/sejtbank irányítási rendszeréből, azok nem juttathatók vissza a készletbe.
- VII. GYÁRTÁS
- VII.1. A folyamat változékonyságának minimalizálása és a reprodukálhatóság fokozása érdekében a biológiai állatgyógyászati készítmények gyártásának valamennyi szakaszában minőségügyi kockázatkezelési elveket kell alkalmazni. A végrehajtott intézkedések hatékonyságát a termékminőségi felülvizsgálatok során újra kell értékelni.
- VII.2. A termékminőséget befolyásoló kritikus működési (folyamat-) paramétereket és egyéb bemeneti paramétereket azonosítani, validálni és dokumentálni kell, és igazolni kell, hogy azok megfelelnek az előírásoknak.
- VII.3. A gyártási folyamatban bevezetett változtatások megfelelnek a 26. cikk (3) bekezdésében foglalt követelményeknek. Ezenkívül rendszeres időközönként értékelni kell a gyártási folyamatban bevezetett változtatásoknak a késztermék minőségére, biztonságosságára és hatásosságára gyakorolt kumulatív hatását.

- VII.4. Amennyiben különböző donoroktól származó kiindulási anyagokat használnak, megfelelő ellenőrzéseket kell végrehajtani a keresztszennyeződés vagy a keveredés kockázatának minimalizálása érdekében.
- VII.5. A (például szűréssel) nem sterilizálható biológiai anyagok esetében a feldolgozást aszeptikusan kell végezni a szennyező anyagok behurcolásának minimalizálása érdekében. Alkalmazni kell az aszeptikus gyártásra vonatkozóan az I. mellékletben meghatározott követelményeket.
- VII.6. A forgalombahozatali engedély feltételeiben vagy – adott esetben – a gyógyszerkönyvi monográfiákban meg kell határozni, hogy a biológiai állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált kémiai anyagok és anyagok jelenthetnek-e meghatározott mértékű bioterhelést, és ha igen, mely szakaszig, vagy sterilnek kell-e lenniük. A meghatározott határértékek betartásának biztosítása érdekében megfelelő ellenőrzéseket kell végrehajtani.
- VII.7. A nem kívánt bioterhelés, valamint a kapcsolódó metabolitok és endotoxinok előfordulásának megakadályozása vagy minimalizálása érdekében megfelelő intézkedéseket kell végrehajtani az előállítás valamennyi szakaszában és az ellenőrzések során.
- VII.8. Minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján ellenőrzési stratégiát kell alkalmazni a tárgyak és anyagok termelési területekre történő belépésére vonatkozóan. Adott esetben a következőket kell végrehajtani:
- a) az aszeptikus feldolgozás esetében a tisztatérbe/elzárt területre ⁽¹⁰⁾ belépő hőstabil tárgyakat és anyagokat lehetőleg kétajtós autoklávon vagy kemencén keresztül kell bejuttatni. A hőlabilis tárgyakat és anyagokat biztonsági ajtókkal ellátott légzsilipen keresztül kell bejuttatni, ahol hatékony felületfertőtlenítési eljárásoknak kell alávetni őket. A tárgyak és anyagok máshol történő sterilizálása elfogadható, feltéve, hogy többrétegű védőcsomagolást használnak, a tisztatérbe való belépés szakaszai számának megfelelően, és légzsilipen keresztül, a megfelelő felületfertőtlenítési óvintézkedések mellett történik;
 - b) a berendezéseket, üvegedényeket, a termékeket tartalmazó tárolótartályok külső felületeit és más hasonló anyagokat validált módszerrel fertőtleníteni kell, mielőtt eltávolítják őket egy elzárt területről. A területre csak az abszolút minimális mennyiségű anyag kerülhet be vagy vihető ki onnan;
 - c) a folyékony vagy szilárd hulladékokat, például a sejtek betakarítása utáni törmeléket, a kultúrákat tartalmazó eldobható üvegeket, a nem kívánt tenyészeteket vagy a biológiai ágenseket lehetőleg sterilizálni vagy fertőtleníteni kell, mielőtt eltávolítják őket egy elzárt területről. Bizonyos esetekben azonban megfelelőek lehetnek olyan alternatívák, mint a lezárt tárolótartályok vagy csővezetékek használata;
 - d) amennyiben a releváns/kritikus fontosságú nyersanyagok (például tápközegek és pufferoldatok) tömegét vagy egyéb jellemzőit mérni kell a gyártási folyamat során (például a változékonysággal kapcsolatos aggályok miatt), e nyersanyagok kis készletei meghatározott kritériumok alapján meghatározott ideig (például a gyártási tétel gyártása során vagy a kampány időtartama alatt) a gyártóterületen tárolhatók.
- VII.9. A tápközegek növekedésserkentő tulajdonságai bizonyítottan alkalmasak a rendeltetésszerű felhasználás tekintetében. Ha lehetséges, a tápközeget *in situ* kell sterilizálni.
- VII.10. Az anyagoknak vagy kultúráknak az erjesztőkhöz és más tárolóedényekhez való hozzáadását és a mintavételt gondosan ellenőrzött körülmények között kell elvégezni a szennyeződés, illetve – élő mikroorganizmusok esetében – a kijutás megakadályozása érdekében. Ellenőrizni kell, hogy a tárolóedények a hozzáadáskor vagy a mintavételkor megfelelően vannak-e csatlakoztatva. A steril biogenerátorokba bevezetett gázoknak, közegeknek, savaknak vagy lúgoknak, habzágatólagó ágenseknek és egyéb anyagoknak adott esetben sterilnek kell lenniük.
- VII.11. Szükség lehet egyes termelési folyamatok, például a fermentáció folyamatos nyomon követésére (például az olyan paraméterek folyamatos nyomon követésére, mint a hőmérséklet, a pH, a PO₂, a szén-dioxid, valamint a tápanyag vagy a szénforrás adagolásának üteme a sejtek növekedéséhez képest), és az ilyen adatok a tételnylvántartás részét képezik. Különös figyelmet kell fordítani a folyamatos kultúra használata esetén szükséges minőség-ellenőrzésekre.

⁽¹⁰⁾ E melléklet alkalmazásában a „tisztatér/elzárt terület” olyan területet jelent, amelyet úgy alakítottak ki és működtetnek, hogy egyszerre feleljen meg a tisztatér és az elzárt terület célkitűzéseinek.

- VII.12. A gyártás során kerülni kell vagy a lehető legkisebbre kell csökkenteni a cseppek és a hab képződését. A termékek centrifugálása és elegyítése aeroszol képződéshez vezethet. Ezeket a tevékenységeket a keresztszennyeződés kockázatának vagy adott esetben a kezelőket vagy a környezetet érintő kockázatoknak a minimalizálása érdekében ezért megfelelően elszigetelve kell végezni.
- VII.13. A véletlen kiömléseket, különösen az élő szervezetek esetében, gyorsan és biztonságosan kell kezelni. Minden organizmusra vagy a kapcsolódó organizmusok csoportjaira vonatkozóan validált szennyeződésmentesítési intézkedések állnak rendelkezésre. Egyetlen baktériumfaj különböző törzsei vagy nagyon hasonló vírusok esetében a szennyeződésmentesítési eljárás egy reprezentatív törzssel is validálható, kivéve, ha okkal feltételezhető, hogy az érintett ágensekkel szembeni rezisztenciájuk jelentősen eltérhet.
- VII.14. A nyilvánvalóan – például kiömléssel vagy aeroszollal – szennyezett gyártási és ellenőrzési anyagokat, beleértve a papíralapú dokumentációt, vagy ha potenciális veszélyes organizmusról van szó, megfelelően szennyeződésmentesíteni kell vagy az információkat más módon kell továbbítani.
- VII.15. Az inkubáció során a szennyeződés vagy az összetévesztés elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell alkalmazni. Külön inkubátorokat kell használni a fertőzött és nem fertőzött tárolótartályokhoz, valamint általában a különböző organizmusokhoz vagy sejtekhez is. Az egynél több organizmus- vagy sejtípust tartalmazó inkubátorok csak akkor használhatók, ha megfelelő lépéseket tesznek a lezárásukra, a felületük szennyeződésmentesítésére és a tárolótartályok elkülönítésére. A tenyészedényeket és minden más tárolótartályt gondosan és egyértelműen kell címkézni. Külön tisztítási/szennyeződésmentesítési eljárásokat kell meghatározni az inkubátorok esetében.
- VII.16. Amikor a gyártás során vírusinaktiválásra vagy eltávolítási eljárásra kerül sor, intézkedéseket kell hozni, hogy elkerülhető legyen a kezelt termékek nem kezelt termékekkel való újraszennyeződésének kockázata. Az inaktivált termékeket tartalmazó tárolóedények nem nyithatók ki és nem mintavételezhetők élő biológiai ágenseket tartalmazó területeken. A steril termékek és az aszeptikus gyártás esetében a kezelést az I. mellékletnek megfelelően kell végezni.
- VII.17. Az élő organizmusokra vonatkozó inaktiválási eljárást validálni kell. A reagens (például az oltóanyagok gyártása során mikroorganizmusok) hozzáadásával inaktivált termékek esetében a folyamat biztosítja az élő organizmus teljes inaktiválását, és megakadályozza a berendezések bármely felületéről történő későbbi szennyeződést.
- VII.18. Amennyiben a kampányszerű gyártás során és a többtermékes környezetben kromatográfiás berendezések használatára kerül sor, megfelelő (kockázatkezelési elveken alapuló) ellenőrzési stratégiát kell alkalmazni a mátrixokra, burkolatokra és kapcsolódó berendezésekre vonatkozóan. Nem tanácsos ugyanazt a mátrixalapú megközelítést újrafelhasználni a feldolgozás különböző szakaszaiban. Ha mégis sor kerül rá, az ilyen újrafelhasználást megfelelő validálási adatokkal kell alátámasztani. Meg kell határozni a kromatográfiás oszlopok elfogadhatósági kritériumait, működési feltételeit, regenerálási módszereit, élettartamát, valamint fertőtlenítési vagy sterilizálási módszereit.
- VII.19. A besugárzott berendezések és anyagok használata esetén alkalmazandó követelményeket a VII. melléklet határozza meg.
- VII.20. A töltést a gyártást követően a lehető leghamarabb el kell végezni. Az ömlesztett termék tárolótartályait töltés előtt lezártnak, megfelelően felcímkézve és meghatározott hőmérsékleten kell tárolni.
- VII.21. Amennyiben a végleges tárolótartályok töltése, illetve címkézése és csomagolása között időbeli eltérés van, az összetévesztések elkerülése és a megfelelő tárolási feltételek biztosítása érdekében eljárásokat kell megállapítani a címkézetlen tárolóedények tárolására. Különös figyelmet kell fordítani a hőlabilis vagy fényérzékeny termékek tárolására. Meg kell határozni a tárolási hőmérsékleteket.
- VII.22. Amennyiben a végtermékek vagy intermedierek különleges kockázatot jelentenek, a tárolótartályok töltés utáni sértetlenségét és lezárását biztosító rendszert kell alkalmazni, és eljárásokat kell kidolgozni az esetleges szivárgások vagy kiömlések kezelésére. A töltési és csomagolási műveletekre vonatkozóan is eljárásokat kell bevezetni annak érdekében, hogy a termék megfeleljen a meghatározott határértékeknek (például idő és/vagy hőmérséklet).

VII.23. Az élő biológiai ágenseket tartalmazó fiolák kezelését (beleértve a kupakolásukat) úgy kell végezni, hogy megelőzhető legyen más termékek szennyeződése vagy az élő ágenseknek a munkakörnyezetbe vagy a külső környezetbe történő kijutása. Az ilyen kockázatok kezelése során figyelembe kell venni az ilyen organizmusok életképességét és biológiai besorolását.

VII.24. Biztosítani kell az elsődleges csomagolóanyagok alkalmasságát, tekintettel a termék jellemzőire és a tárolási feltételekre (például ha egy terméket ultraalacsony hőmérsékleten kell tárolni). Ellenőrizni kell, hogy a címkék használhatók-e ultraalacsony tárolási hőmérsékleten, amennyiben ilyen hőmérsékleten használják őket.

VIII. MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

VIII.1. Mivel a biológiai termékek ellenőrzése általában biológiai analitikai technikák alkalmazásával jár, amelyek általában nagyobb változékonyságot mutatnak, mint a fizikai-kémiai meghatározások, különös figyelmet kell fordítani a folyamat közbeni ellenőrzésekre. A folyamat közbeni ellenőrzéseket a késztermék minősége szempontjából fontos feltételek ellenőrzése érdekében a gyártás megfelelő szakaszaiban kell elvégezni. Különös figyelmet kell fordítani a folyamatos kultúrák használata esetén szükséges minőség-ellenőrzésekre.

VIII.2. A gyártási folyamat során szükség lehet az adatok folyamatos nyomon követésére, például a fermentáció során a fizikai paraméterek nyomon követésére.

VIII.3. Szükség lehet arra, hogy a tételellenőrzés megismétléséhez vagy megerősítéséhez elegendő mennyiségben és megfelelő tárolási körülmények között megőrizték az intermediér termékek mintáit.

VIII.4. Amennyiben az intermedierek hosszabb ideig (napokig, hetekig vagy hosszabb ideig) tárolhatók, mérlegelni kell az olyan készterméktételek bevonását a folyamatos stabilitási programba, amelyeket a megengedett tárolási ideig tárolt alapanyagokból gyártottak.

VIII.5. A folyamatos stabilitási ellenőrzéshez állatkísérletekre lehet szükség. Ilyen esetekben, amennyiben nem állnak rendelkezésre alternatív vizsgálati módszerek, illetve az állatok kísérleti célú felhasználásának csökkentése érdekében a vizsgálatok gyakorisága kockázatalapú megközelítés alapján kiigazítható. Szélsőérték-alapú (bracketing) megközelítés és mátrixalapú megközelítés alkalmazható, ha a stabilitási protokoll tudományosan indokolja.

VIII.6. Sejtkészítmények esetében sterilítási vizsgálatokat kell végezni a sejtek vagy sejtbankok antibiotikummentes kultúráin annak igazolására, hogy nincs jelen bakteriális és gombás szennyeződés, és hogy adott esetben ki tudják mutatni a mesterséges táptalajon nehezen tenyészthető organizmusokat.

VIII.7. A rövid (azaz legfeljebb 14 napos) eltarthatósági idejű biológiai gyógyszerek esetében, amelyeknél a végtermék valamennyi minőség-ellenőrzési vizsgálatának (például sterilítási vizsgálatainak) elvégzése előtt tételtanúsításra van szükség, megfelelő ellenőrzési stratégiát kell alkalmazni, figyelembe véve a termék és a gyártási folyamat sajátosságait, valamint a kiindulási anyagok és a nyersanyagok ellenőrzését és jellemzőit. Részletesen ismertetni kell a felszabadítási eljárást, beleértve a gyártási és analitikai adatok értékelésében részt vevő különböző személyek felelősségi körét. Folyamatosan értékelni kell a minőségbiztosítási rendszer hatékonyságát, beleértve a trendek értékelését lehetővé tevő módon vezetett nyilvántartásokat.

Amennyiben a rövid eltarthatósági idő miatt nem állnak rendelkezésre végtermék-vizsgálatok, mérlegelni lehet az egyenértékű adatok megszerzésének alternatív módszereit, amelyek lehetővé teszik a kezdeti tételminősítést (például gyors mikrobiológiai módszerek). A gyártási tételek minősítésére és felszabadítására vonatkozó eljárás két vagy több szakaszban is elvégezhető:

- a tételfeldolgozási nyilvántartások, a környezeti monitoringeredmények (amennyiben rendelkezésre állnak), a standard eljárásoktól való valamennyi eltérés és a rendelkezésre álló analitikai eredmények (kijelölt személy általi) értékelése;

- a végső analitikai vizsgálatok és a megfelelően képezett személy általi végső minősítéshez rendelkezésre álló egyéb információk értékelése. Eljárást kell bevezetni a specifikációknak nem megfelelő vizsgálati eredmények esetén meghozandó intézkedések leírására. Az ilyen eseményeket teljeskörűen ki kell vizsgálni, és dokumentálni kell az ismételt előfordulásuk megakadályozására hozott korrekciós és megelőző intézkedéseket.

IX. A KIVÁLASZTOTT TERMÉKTÍPUSOKRA VONATKOZÓ EGYEDI KÖVETELMÉNYEK

IX.1. Allergén termékek

Az allergén termékekre a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) Az alapanyagokat az ellátás következtettségének biztosítása érdekében kellő részletességgel kell ismertetni (például közönséges és tudományos név, eredet, jelleg, szennyező anyagok határértékei, gyűjtési módszer). Az állati eredetű anyagok egészséges forrásból származnak. Az allergének kivonására használt kolóniák (például atkák, állatok) esetében megfelelő biológiai védelmi ellenőrzéseket kell alkalmazni. Az allergén termékeket a minőségromlás minimalizálása érdekében meghatározott körülmények között kell tárolni.
- b) Részletesen ismertetni és validálni kell a gyártási folyamat lépéseit, beleértve az előkezelést, extrahálást, szűrést, dialízist, koncentrációt vagy a liofilizálási lépéseket.
- c) Ismertetni kell a módosított allergénkivonatokat (például allergoidok⁽¹⁾, konjugátumok) gyártásához szükséges módosítási eljárásokat. A gyártási folyamatban használt intermediereket is azonosítani és ellenőrizni kell.
- d) Az allergénkivonat-keverékeket egyetlen alapanyagból származó, egyedi kivonatokból kell előállítani. Minden egyedi kivonatot egyetlen hatóanyagnak kell tekinteni.

A rekombináns allergénekre a IV.4. szakaszban foglalt kiegészítő követelmények is vonatkoznak.

IX.2. Állati eredetű immunológiai szérum

Az állati eredetű immunológiai szérumokra a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) Különös figyelmet kell fordítani a biológiai eredetű antigének ellenőrzésére, hogy biztosítani lehessen a minőségüket, konzisztenciájukat és a véletlen ágensektől való szennyeződésmentességüket. A donorállatok immunizálására használt anyagok (például antigének, hapténhordozók⁽²⁾, adjuvánsok, stabilizáló ágensek) elkészítése, valamint az ilyen anyagok esetében a közvetlenül az immunizációt megelőző tárolásra vonatkozó feltételek megfelelnek a dokumentált eljárásoknak.
- b) Az immunizálás, a tesztvérvétel és a végső vérvétel ütemezése megfelel a forgalombahozatali engedély feltételeinek.
- c) A töredék-antitestek (például Fab vagy F(ab')₂) előállítására vonatkozó gyártási feltételek és minden további módosítás összhangban vannak a validált paraméterekkel. Amennyiben az ilyen enzimek több összetevőből állnak, biztosítani kell a konzisztenciájukat.

IX.3. Oltóanyagok

Az oltóanyagokra a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) Tojás használata esetén biztosítani kell a tojástermeléshez használt valamennyi donorállomány megfelelő egészségi állapotát (akár meghatározott kórokozóktól mentes, akár egészséges állományokról van szó).
- b) Az intermediér termékek tárolására használt tárolótartályok sértetlenségét és az átmeneti tárolási időket (hold times) validálni kell.
- c) Az intermedierek vagy végtermékek összeállítása során a hatóanyagok, adjuvánsok és segédanyagok hozzáadási sorrendjének meg kell felelnie a specifikációknak.

⁽¹⁾ Az IgE-reakció csökkentése érdekében kémiaiailag módosított allergének.

⁽²⁾ A haptén alacsony molekulatömegű molekula, amely önmagában nem antigén, csak „hordozó” molekulához kapcsolódóan.

- d) Amennyiben a gyártás vagy vizsgálat magasabb biológiai biztonsági szintű organizmusok (például panzootikus vakcinatörzsek) kezelésével jár, a vonatkozó nemzeti követelményekkel összhangban megfelelő elszigetelési intézkedéseket kell bevezetni. A vonatkozó jóváhagyások ellenőrzés céljából rendelkezésre állnak.

IX.4. **Rekombináns termékek**

A rekombináns termékekre a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) A sejtnövekedés, a fehérjeexpresszió és a tisztítás gyártási körülményeit a validált paramétereken belül kell tartani annak érdekében, hogy a termelés következetes legyen, és a szennyeződés a meghatározott tartományban maradjon. A gyártás során használt sejt típusától függően további intézkedésekre lehet szükség a vírusbiztonság garantálása érdekében. Ha a gyártási folyamat többszörös betakarítást foglal magában, a folyamatos tenyésztés időszakát a meghatározott határokon belül kell tartani.
- b) A nemkívánatos gazdasejtfehérjék, nukleinsavak, szénhidrátok, vírusok és egyéb szennyeződések eltávolítására szolgáló tisztítási eljárásra a meghatározott, validált határokon belül kerül sor.

IX.5. **Monoklonális antitest termékek**

A monoklonális antitest termékekre a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) A monoklonális antitestek hibridómákból vagy rekombináns DNS-technológiával állíthatók elő. A termék biztonságosságának és minőségének biztosítása érdekében a különböző forrássejtekre (beleértve adott esetben a tápláló sejteket) és a hibridóma/sejtvonal létrehozásához használt anyagokra vonatkozóan megfelelő ellenőrző intézkedéseket kell bevezetni. Ellenőrizni kell, hogy megfelelnek-e a jóváhagyott határértékeknek. A vírusbiztonság különösen fontos. Az ugyanazon gyártási technológiai platform által előállított termékekből származó adatok elfogadhatók lehetnek az alkalmasság igazolására.
- b) Meg kell határozni és nyomon kell követni a gyártási ciklus végére és a gyártási ciklusok idő előtti befejezésére vonatkozóan a gyártási és termékparamétereket (például hőmérséklet, Ph, sűrűség, oxigén, sejtleletkéesség stb.).
- c) A töredék-antitestek (például Fab, F(ab')₂ vagy scFv) előállítására vonatkozó gyártási feltételek és minden további módosítás (például radioaktív jelölés, konjugáció, kémiai összekapcsolás) megfelelnek a validált paramétereknek.

IX.6. **Géntechnológiával módosított/genomszerkesztett állatokból származó állatgyógyászati készítmények**

A géntechnológiával módosított/genomszerkesztett állatokból származó állatgyógyászati készítményekre a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) A gyártáshoz használt állatokat egyértelműen és egyedileg azonosítani kell, és biztonsági intézkedéseket kell bevezetni az elsődleges marker elvesztése esetére.
- b) Az alapító állatoktól a gyártásban részt vevő állatokig terjedő származási vonalat dokumentálni kell. Mivel a géntechnológiával módosított/genomszerkesztett vonal egyetlen genetikai alapító állatból származik, a különböző géntechnológiával módosított/genomszerkesztett vonalakkól származó anyagok nem keverhetők össze.
- c) A termék betakarítására vonatkozó feltételek megfelelnek a forgalombahozatali engedélyben foglaltaknak. A betakarítási ütemterv és azok a feltételek, amelyek mellett az állatok kivonhatók a gyártásból, megfelelnek a jóváhagyott eljárásoknak és az elfogadási határértékeknek.
- d) Különös figyelmet kell fordítani a tételek közötti konzisztencia igazolására.

IX.7. Géntechnológiával módosított/genomszerkesztett növényekből származó állatgyógyászati készítmények

A géntechnológiával módosított/genomszerkesztett növényekből származó állatgyógyászati készítményekre a következő kiegészítő követelmények vonatkoznak:

- a) További egyedi intézkedésekre lehet szükség a géntechnológiával módosított/genomszerkesztett törzs- és szaporító bankok idegen növényi anyagokkal és releváns véletlen ágensekkel való szennyeződésének megelőzése érdekében. Figyelemmel kell kísérni a gén meghatározott számú generáción belüli stabilitását.
- b) A növényeket egyértelműen és egyedileg azonosítani kell, és a termesztési időszak alatt meghatározott időközönként ellenőrizni kell a növények főbb jellemzőinek – beleértve az egészségi állapotukat – meglétét a teljes termesztett állományban, hogy biztosítsák a hozam következetességét az egyes termesztési ciklusok között.
- c) Lehetőség szerint meg kell határozni az állomány védelmére vonatkozó biztonsági intézkedéseket a mikrobiológiai anyagokkal való szennyeződésnek és a nem kapcsolódó növényekkel való keresztszennyeződésnek való kitettség minimalizálása érdekében. Intézkedéseket kell hozni annak megakadályozására, hogy a termék olyan anyagokkal szennyeződjön, mint például a növényvédő szerek és a műtrágyák. Monitoringprogramot kell létrehozni, és minden eredményt dokumentálni kell. Minden váratlan eseményt ki kell vizsgálni, és meg kell határozni a váratlan esemény által az állománynak a termesztési programban való további használatára gyakorolt hatást.
- d) Meg kell határozni azokat a feltételeket, amelyek mellett a növények kivonhatók a termesztésből. Elfogadási határértékeket kell megállapítani azokra az anyagokra (például gazdafehérjékre) vonatkozóan, amelyek befolyásolhatják a tisztítási folyamatot. Ellenőrizni kell, hogy az eredmények az engedélyezett határértékeken belül legyenek.
- e) Dokumentálni kell azokat a környezeti feltételeket (hőmérséklet, eső), amelyek az ültetés időpontjától a termesztésen át a betakarításig és a betakarított anyagok átmeneti tárolásáig befolyásolhatják a rekombináns fehérje minőségi jellemzőit és hozamát. Az ilyen feltételek meghatározásakor figyelembe kell venni az olyan dokumentumokban foglalt elveket, mint például a növényi eredetű kiindulási anyagok helyes mezőgazdasági és gyűjtési gyakorlatáról szóló iránymutatás ⁽¹³⁾.
- f) Különös figyelmet kell fordítani a tételek közötti konzisztencia igazolására.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

III. MELLÉKLET

EGYES ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ EGYEDI KÖVETELMÉNYEK

Ez a melléklet olyan további követelményekről és az e rendeletben meghatározott követelmények egyedi kiigazításairól rendelkezik, amelyek az állatgyógyászati készítmények bizonyos típusaira vonatkoznak.

Eltérő rendelkezés hiányában a rendeletben előírt követelményeken túl az e mellékletben foglalt követelményeket is alkalmazni kell. Ellentmondás esetén az ebben a mellékletben meghatározott egyedi követelmények az irányadók.

- I. NÖVÉNYI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK
- I.1.

Figyelembe véve a növényi eredetű anyagok változékonyságát, különösen fontos az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt növények (növényi anyagok és növényi készítmények) ellenőrzése.
- I.2.

Az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt növényi anyagoknak megfelelő minőségűnek kell lenniük. A vetőmagok kiválasztása, valamint a termesztési és betakarítási körülmények olyan fontos, a növényi anyag minőségét befolyásoló szempontok, amelyek hatással lehetnek a késztermék konzisztenciájára.
- I.3.

Az 1. táblázat az állatgyógyászati készítmények gyártásával kapcsolatos bevált gyakorlatok alkalmazását mutatja be.

1. táblázat

Tevékenység	Helyes mezőgazdasági és begyűjtési gyakorlat	Az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlat, illetve adott esetben az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat	Az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat
Növények, algák, gombák és zuzmók termesztése, begyűjtése és betakarítása, valamint az exudátumok begyűjtése	Alkalmazandó		
Darabolás, valamint növények, algák, gombák, zuzmók és exudátumok szárítása ⁽¹⁾	Alkalmazandó	Alkalmazandó	
Növényi sajtolás és desztillálás ⁽²⁾		Alkalmazandó	
Aprítás, exudátumok feldolgozása, növényekből való extrahálás, növényi anyagok frakcionálása, tisztítása, koncentrációja vagy fermentálása		Alkalmazandó	

Tevékenység	Helyes mezőgazdasági és begyűjtési gyakorlat	Az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált hatóanyagokra vonatkozó helyes gyártási gyakorlat, illetve adott esetben az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat	Az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó helyes gyártási gyakorlat
Gyógyszerformává történő további feldolgozás, beleértve az állatgyógyászati késztermékként történő csomagolást			Alkalmazandó
(¹) A gyártók ezeket a lépéseket a forgalombahozatali engedélynek megfelelően hajtják végre. A forgalombahozatali engedélyben indokolt kezdeti helyszíni lépésekre a növényi eredetű kiindulási anyagokra vonatkozó helyes mezőgazdasági és begyűjtési gyakorlat (GACP) standardjai vonatkoznak. A helyes gyártási gyakorlatot kell alkalmazni a további darabolási és szárítási lépésekre. (²) A növényi sajtolás és desztillálás tekintetében, amennyiben e tevékenységeknek a betakarítás szerves részét kell képezniük ahhoz, hogy a termék minősége folyamatosan megfeleljen a jóváhagyott specifikációknak, elfogadható, hogy azokat a helyszínen végezzék, feltéve, hogy a termesztés megfelel a GACP-nak. Ez a megközelítés csak kivételes esetekben fogadható el, amennyiben szerepel a vonatkozó forgalombahozatali engedélyben. A helyszínen végzett tevékenységek esetében biztosítani kell a megfelelő dokumentációt, ellenőrzést és validálást a helyes gyártási elveknek megfelelően.			

I.4. Az állatgyógyászati készítmények gyártása során felhasznált növényi anyagoknak meg kell felelniük a következőknek:

- a) a specifikációkat a forgalombahozatali engedélynek megfelelően kell meghatározni, és a következőket kell tartalmazniuk:
- a növény binomiális tudományos neve (nemzetség, faj, alfaj/fajta és szerző [pl. Linnaeus]); adott esetben egyéb releváns információkat is meg kell adni, például a kultivár nevét és a kemotípust,
 - a növény eredetére vonatkozó részletek (származási, valamint adott esetben termesztési ország vagy régió, a betakarítás időpontja, a begyűjtési eljárások, a lehetséges használt növényvédő szerek, lehetséges radioaktív szennyeződés stb.),
 - a növény mely részét/részeit használják,
 - szárított növény használata esetén meg kell határozni a szárítórendszert,
 - a növényi anyagnak, valamint makro- és mikroszkópos vizsgálatának a leírása,
 - megfelelő azonosítási vizsgálatok, beleértve adott esetben az ismert terápiás hatású összetevők vagy a markerek azonosítására szolgáló vizsgálatokat. Egyedi megkülönböztető vizsgálatokra van szükség, ha fennáll a növényi anyag hamisításának vagy helyettesítésének veszélye. Azonosítási célokra rendelkezésre kell állnia egy hiteles referenciamintának,
 - a növényi anyagok víztartalma, amelyet az Európai Gyógyszerkönyvnek megfelelően kell meghatározni,
 - az ismert terápiás hatású összetevők vagy adott esetben a markerek vizsgálata,
 - a lehetséges peszticidszennyeződés és az elfogadott határértékek meghatározására szolgáló módszerek, az Európai Gyógyszerkönyv módszereivel, vagy ezek hiányában megfelelő validált módszerrel összhangban, az indokolt esetek kivételével,
 - a gombás szennyeződés és/vagy a mikrobiológiai szennyezettség meghatározására szolgáló vizsgálatok, beleértve adott esetben az aflatoxinok, más mikotoxinok, a kártevőfertőzések és az elfogadott határértékek meghatározását,

- a mérgező fémek, valamint adott esetben a valószínűsíthető szennyező anyagok és hamisított anyagok vizsgálata,
- adott esetben az idegen anyagok vizsgálata,
- az Európai Gyógyszerkönyv növényi anyagokról szóló általános monográfiája vagy adott esetben a növényi anyagra vonatkozó konkrét monográfia szerinti bármely egyéb kiegészítő vizsgálat.

Meg kell határozni a gombás/mikrobiológiai szennyezettség vagy más fertőzés csökkentésére alkalmazott kezeléseket.

A specifikációk adott esetben tartalmazzák a folyamattal, a vizsgálatokkal és a maradékanyag-határértékekkel kapcsolatos részleteket.

- b) A növényi anyagok beszállítói megfelelnek a helyes mezőgazdasági és begyűjtési gyakorlatnak. A beszállítókat a növényi állatgyógyászati készítmény gyártója a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel összhangban ellenőrzi. Az ilyen ellenőrzések kiszervezhetők.
- I.5. Az állatgyógyászati készítmények előállítása során felhasznált növényi anyagok tárolására szolgáló területek tekintetében a következő óvintézkedéseket kell tenni:
- a) hatékony intézkedéseket kell végrehajtani a növényi anyaggal behozott rovarok, egyéb állatok vagy mikroorganizmusok terjedésének megelőzése, a fermentáció vagy a penésznövekedés megelőzése, valamint a keresztszennyeződés megelőzése érdekében. A beérkező növényi anyagokat és az engedélyezett növényi anyagokat elkülönített zárt területeken kell karantén alá helyezni;
 - b) a tárolóterületeknek jól kell szellőzniük, és a tárolótartályokat úgy kell elhelyezni, hogy lehetővé tegyék a levegő szabad áramlását;
 - c) szükség esetén egyedi feltételeket kell meghatározni a páratartalom, a hőmérséklet vagy a fényvédelem tekintetében, és ellenőrizni kell őket.
- I.6. A növényi anyagok és a növényi gyógyszerek azonosítását és minőségének meghatározását a növényi gyógyszerek és a hagyományos növényi gyógyszerek minőségére és specifikációira vonatkozó jelenlegi európai iránymutatással vagy adott esetben az Európai Gyógyszerkönyv konkrét vonatkozó monográfiáinak követelményeivel összhangban kell elvégezni.
- I.7. A feldolgozási utasításoknak ismertetniük kell a növényi anyagon elvégzendő különböző műveleteket, például a tisztítást, a szárítást, a zúzást és a szitálást, beleértve a szárítási időt és a hőmérsékletet, valamint a vágási méret vagy a részecskeméret szabályozására használt módszereket. Írásbeli utasításokat kell kidolgozni és nyilvántartást kell vezetni annak biztosítása érdekében, hogy a növényi anyagokat tartalmazó minden egyes tárolótartályt gondosan megvizsgáljanak a hamisítás, a helyettesítés vagy az idegen anyagok – például fém- vagy üvegdarabok, állati részek vagy ürülék, kövek, homok vagy a rothadás és a bomlás jelei – jelenlétének észlelése érdekében.
- A feldolgozási utasításoknak ismertetniük kell továbbá a biztonsági szitálást vagy az idegen anyagok eltávolítására szolgáló egyéb módszereket, valamint a növényi anyagnak az engedélyezett növényi anyag tárolását vagy a gyártás megkezdését megelőző tisztítására/kiválasztására vonatkozó megfelelő eljárásokat.
- Növényi készítmények előállítása esetén az utasításoknak tartalmazniuk kell az oldószerre, az extrahálás idejére és hőmérsékletére, a koncentráumkészítési szakaszokra és az alkalmazott módszerekre vonatkozó részleteket.
- I.8. Ha a feldolgozás (beleértve a mintavételt) porképződéssel jár, a keresztszennyeződés megelőzése és a tisztítás megkönnyítése érdekében mérlegelni kell a porelszívást, a kijelölt helyiségek vagy más eszközök használatát.
- I.9. A gyártási folyamat során használt berendezéseknek és szűrőanyagoknak kompatibiliseknek kell lenniük az extraháló oldószerrel annak érdekében, hogy megelőzhető legyen a kémiai anyagokból való olyan kioldódás vagy a kémiai anyagok nemkívánatos felszívódása, amely hatással lehet a termékre.

- I.10. Mivel a gyógynövényi/növényi anyagok heterogén jellegűek, a mintavétel tekintetében a következő intézkedéseket kell végrehajtani:
- a) minden egyes tételt saját dokumentációval kell azonosítani;
 - b) szükség van a növényi anyag referenciamintájára, különösen azokban az esetekben, amikor a növényi anyag nem szerepel az Európai Gyógyszerkönyvben vagy valamely tagállam gyógyszerkönyvében. Porok használata esetén nem porított növényi anyagból kell mintát venni.
- I.11. A személyzet minőség-ellenőrzéssel foglalkozó tagjainak különleges szakértelemmel és tapasztalattal kell rendelkezniük a növényi anyagok, növényi készítmények és/vagy növényi gyógyszerek terén annak érdekében, hogy képesek legyenek azonosítási vizsgálatokat végezni és felismerni a hamisítást, a gombák szaporodásának jelenlétét, a fertőzéseket, a nyersanyag-szállítmányon belüli egyenmőség hiányát stb.

II. A GYÓGYSZERES TAKARMÁNYOKBA TÖRTÉNŐ BEDOLGOZÁSRA SZÁNT ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

- II.1. Mivel a gyógyszeres előkeverékek előállításához nagy mennyiségű olyan növényi anyagra van szükség, amely valószínűleg vonzza a rovarokat és a rágcsálókat, különösen fontos annak biztosítása, hogy a helyiségeket oly módon alakítsák ki, szereljék fel és működtessék, amely minimálisra csökkenti a telephelyre való bejutásuk kockázatát. Károsítók elleni megerősített védekezési rendszereket kell bevezetni a károsítók bejutásának nyomon követése és minimalizálása, valamint adott esetben az intézkedések meghozatala érdekében.
- II.2. Mivel az előkeverékekhez használt ömlesztett anyag előállítása során nagy mennyiségű por keletkezik, lehetőség szerint különös figyelmet kell fordítani a keresztszennyeződés elkerülésének és a tisztítás megkönnyítésének szükségességére, például lezárt szállítórendszerek telepítésével és porelszívással. Az ilyen rendszerek telepítése ellenére továbbra is szükség van a termelési területek rendszeres tisztítására.
- II.3. A folyamat azon szakaszait, amelyek valószínűsíthetően jelentős káros hatást gyakorolnak a hatóanyag(ok) stabilitására (például gőz felhasználása a pelletgyártásban), tételenként egységes módon kell végrehajtani.
- II.4. Az előkeverékek gyártását lehetőség szerint olyan, erre kijelölt területeken kell végezni, amelyek nem képezik a fő gyártóüzem részét. Alternatív megoldásként az ilyen kijelölt területeket pufferezónával kell körülvenni, hogy a lehető legkisebbre csökkenjen a többi gyártási terület szennyeződésének kockázata.

III. EKTOPARAZITA-ELLENES ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

Az állatokon történő külső alkalmazásra szánt, ektoparazita-ellenes állatgyógyászati készítmények kampányszerűen gyárthatók és tölthetők a kifejezetten peszticidek gyártására kijelölt területeken. Az állatgyógyászati készítmények más kategóriái azonban nem állíthatók elő ezeken a területeken.

IV. FOLYADÉKOK, KRÉMEK ÉS KENŐCSÖK

Mivel a folyadékok, krémek és kenőcsök esetében a gyártás során különösen nagy lehet a mikrobiológiai szennyezettség és egyéb szennyeződések esélye, a következő intézkedéseket kell mérlegelni:

- a) a feldolgozás és mozgatás során ajánlott a zárt rendszerek használata. Ha a termékek vagy a nyitott, tiszta tárolótartályok érintkeznek a környezettel, hatékony szellőzést kell biztosítani szűrt levegővel;
- b) a helyhez kötött tartályokat, a tárolótartályokat, a csővezetéseket és a szivattyúkat úgy kell kialakítani és telepíteni, hogy elősegítsék a tisztítást. A berendezésekben mindenekelőtt a lehető legkevesebb holtteret vagy olyan hely lehet, ahol a maradékanyagok felhalmozódhatnak és elősegíthetik a mikroorganizmusok szaporodását;
- c) az üvegeszközök használatát lehetőség szerint kerülni kell. A termékkel érintkezésbe kerülő részek esetében gyakran a jó minőségű, rozsdamentes acél a megfelelő választás;

- d) meg kell határozni és nyomon kell követni a gyártás során használt víz kémiai és mikrobiológiai minőségét. Ügyelni kell a vízrendszerek karbantartására, hogy elkerülhető legyen a mikroorganizmusok szaporodásának kockázata. A vízrendszerek vegyi fertőtlenítését követően validált öblítési eljárást kell alkalmazni a fertőtlenítőszer hatékony eltávolításának biztosítására;
- e) az olyan anyagok, amelyek hajlamosak szálakat vagy más szennyező anyagokat kibocsátani – például a karton vagy fa rakodólapok – nem vihetők be azokra a területekre, ahol a termékek vagy a tiszta tárolótartályok érintkeznek a környezettel;
- f) a keverékek vagy szuszpenziók homogenitását a töltés során meg kell őrizni. A töltési folyamat kezdetén, a leállások után és a folyamat végén különös figyelmet kell fordítani a homogenitás fenntartására;
- g) ha a készterméket nem csomagolják azonnal, meg kell határozni a maximális tárolási időtartamot és a tárolási feltételeket, és be kell tartani őket.

V. ORVOSI GÁZOK

V.1. Hatály

Ez a szakasz további követelményeket ír elő az orvosi gázokat tartalmazó állatgyógyászati készítmények gyártására vonatkozóan. E szakasz alkalmazásában a „gáz” kifejezés minden olyan kémiai anyagot magában foglal, amely 1,013 bar nyomáson és +20 °C hőmérsékleten teljesen gáznemű, vagy a gőznyomása +50 °C-on meghaladja a 3 bart.

A folyamatos gyártás kivételes esetében, amikor a hatóanyag gyártása és a gyógyszer gyártása között nincs lehetőség a gáz közbenső tárolására, a teljes folyamat (a hatóanyag kiindulási anyagaitól a kész gyógyszerig) e rendelet hatálya alá tartozik.

V.2. Személyzet

A személyzetnek külön képzésben kell részesülnie az ilyen termékekből eredő konkrét veszélyekkel kapcsolatban; a képzési programok kiterjednek a tartálykocsik sofőrjeire és az orvosi gázok minőségét befolyásolni képes alvállalkozói személyzetre (például a palackok ⁽¹⁾ vagy szelepek karbantartásáért felelős személyzetre).

V.3. Helyiségek

V.3.1. A palackokat és a mobil kriogén tartályokat ⁽²⁾ a nem orvosi gázoktól elkülönített helyen kell ellenőrizni, előkészíteni, tölteni és tárolni, és e területek között nem kerülhet sor a palackok/mobil kriogén tartályok cseréjére. Elfogadható azonban más gázok ellenőrzése, előkészítése, töltése és tárolása ugyanazon a területen, feltéve, hogy ezekre a műveletekre a helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően kerül sor.

V.3.2. A helyiségeket úgy kell kialakítani, hogy a különböző gázok számára külön kijelölt területet biztosítsanak, és a feldolgozás különböző szakaszaiban egyértelműen azonosítsák és elkülönítsék a palackokat/mobil kriogén tartályokat (például „ellenőrzésre vár”, „töltésre vár”, „karantén alatt”, „tanúsított”, „elutasított” „szállításra előkészített”). Az ilyen különböző szintű elkülönítés biztosításához használt módszer a művelet egészének jellegétől, terjedelmétől és összetettségétől függ. Jelölt padlófelületek, válaszfalak, gátak, jelzések, címkék vagy más megfelelő eszközök is használhatók.

V.3.3. A palackokat/otthoni kriogén tartályokat ⁽³⁾ (akár üresek a válogatás vagy karbantartás után, akár töltöttek) fedett helyen kell tárolni, és védeni kell a kedvezőtlen időjárási körülményektől. A töltött palackokat/mobil kriogén tartályokat olyan módon kell tárolni, amely biztosítja, hogy tiszta és a felhasználásuk környezetének megfelelő állapotban szállítsák őket.

⁽¹⁾ E szakasz alkalmazásában a „palack” olyan, általában hengeres tárolótartály, amely alkalmas a sűrített, cseppfolyósított vagy oldott gáz tárolására, és rendelkezik a gáz légköri nyomáson és szobahőmérsékleten történő spontán kiáramlását szabályozó berendezéssel.

⁽²⁾ E szakasz alkalmazásában a „mobil kriogén tartály” olyan mobil, hőszigetelt tárolótartályt jelent, amelynek célja, hogy a tartalmát folyékony állapotban tartsa. Ez a kifejezés nem foglalja magában a szállítótartályokat.

⁽³⁾ E szakasz alkalmazásában az „otthoni kriogén tartály” olyan mobil kriogén tartály, amely folyékony oxigén tárolására és gáz-halmazállapotú oxigén adagolására szolgál a betegek otthonában.

- V.3.4. Be kell tartani a forgalombahozatali engedélyben előírt egyedi tárolási feltételeket (például gázkeverékek esetében, ahol fagyasztáskor fázisszétválásra kerül sor).

V.4. Berendezések

- V.4.1. A berendezéseket úgy kell megtervezni, hogy a megfelelő gázt töltsék a megfelelő tárolótartályba (*). Általában nincsenek keresztcsatlakozások a különböző gázokat szállító csővezetékek között. Ha a minősítési folyamat részeként keresztcsatlakozásokra van szükség (például keverékek töltőberendezése), biztosítani kell, hogy ne álljon fenn a különböző gázok közötti keresztzennyeződés kockázata. Ezenkívül a gyújtócsövek (†) esetében speciális csatlakozásokat kell használni. Az eltérő standardoknak megfelelő csatlakozások ugyanazon a töltőhelyen történő használatát gondosan ellenőrizni kell, csakúgy, mint az olyan adapterek használatát, amelyekre szükség lehet a specifikus töltőcsatlakozó rendszerek megkerülése érdekében.
- V.4.2. A helyhez kötött tartályokban (°) és a szállítótartályokban (‡) egyetlen, meghatározott minőségű gázt kell tárolni/szállítani. Az orvosi gázok azonban tárolhatók vagy szállíthatók ugyanabban a helyhez kötött tartályban/közbenső tárolásra szolgáló tartályban vagy szállítótartályban is, mint a nem orvosi gázok, feltéve, hogy ez utóbbiak minősége legalább ugyanolyan, mint az orvosi gázok minősége, betartják a helyes gyártási gyakorlatra vonatkozó standardokat, és a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel összhangban indokolt ez a megközelítés.
- V.4.3. Az orvosi és nem orvosi gázok gyújtócsöveit gázzal ellátó közös rendszer csak akkor fogadható el, ha létezik olyan validált módszer, amely megakadályozza a nem orvosi gázok vezetékeiből az orvosi gázok vezetékeibe történő visszaáramlást.
- V.4.4. A töltésre használt gyújtócsövek egyetlen orvosi gáz vagy orvosi gázok adott keveréke esetében használandók. Kivételes esetekben a nem orvosi célokra használt gázoknak az orvosi gázokhoz használt gyújtócsöveken keresztül való töltése elfogadható lehet, ha kellően indokolt, és ellenőrzés mellett történik. Ezekben az esetekben a nem orvosi gáz minősége legalább ugyanolyan, mint az orvosi gáz előírt minősége, és be kell tartani a helyes gyártási gyakorlat standardjait. Továbbá ilyen esetekben a töltést kampányszerűen kell elvégezni.
- V.4.5. A berendezések javítása és karbantartása (beleértve a tisztítást és az átöblítést (§)) nem befolyásolhatja hátrányosan az orvosi gázok minőségét. Az eljárások mindenekelőtt ismertetik a rendszer integritásának megsértésével járó javítási és karbantartási műveleteket követően meghozandó intézkedéseket. Különösen azt kell igazolni, hogy a berendezés mentes minden olyan szennyeződéstől, amely hátrányosan befolyásolhatja a késztermék minőségét a használatra való felszabadítást megelőzően. Ezzel kapcsolatosan nyilvántartást kell vezetni.
- V.4.6. Egy eljárás ismerteteti az akkor meghozandó intézkedéseket, amikor a szállítótartályt ismét orvosi gázok szállítására használják (valamely nem orvosi célú gáz V.4.2. szakaszban említett feltételek szerinti szállítását vagy a karbantartási műveletet követően), amely magában foglalja a megfelelő analitikai vizsgálatokat is.

V.5. Dokumentáció

- V.5.1. Az orvosi gázok minden egyes tételére vonatkozó nyilvántartásban szereplő adatok biztosítják, hogy minden töltött tárolótartály visszakövethető legyen a vonatkozó töltési műveletek jelentős szempontjai tekintetében. Adott esetben a következőket kell dokumentálni:

- a termék neve,
- a gyártási tétel száma,

(*) E szakasz alkalmazásában a „tárolótartály” olyan kriogén tartályt (helyhez kötött tartályt, szállítótartályt vagy más típusú mobil kriogén tartályt), palackot, palackköteget vagy más köteget jelent, amely közvetlenül érintkezik a gázzal.

(†) E szakasz alkalmazásában a „gyújtócső” olyan berendezés vagy eszköz, amelynek célja, hogy lehetővé tegye egy vagy több gáztároló tartály egyidejű kiürítését vagy töltését.

(°) E szakasz alkalmazásában a „helyhez kötött tartály” olyan helyhez kötött, hőszigetelt tárolótartályt jelent, amelyet cseppfolyósított vagy kriogén gáz tárolására terveztek. A helyhez kötött tartály rögzített kriogén tartálynak is nevezhető.

(‡) E szakasz alkalmazásában a „szállítótartály” járműre rögzített, cseppfolyósított vagy kriogén gáz szállítására szolgáló, hőszigetelt tárolótartályt jelent.

(§) E szakasz alkalmazásában az „átöblítés” a maradék gáznak a tárolótartályból/rendszerből történő eltávolítását jelenti, amelynek során először nyomás alá helyezik a tisztításhoz használt gázt, majd a nyomást 1,013 barra csökkentik.

- a töltés dátuma és időpontja,
- az egyes jelentős lépéseket (például a gyártósor felszabadítását, az átvételt, töltés előtti előkészítést, töltést stb.) végző egy vagy több személy azonosítása,
- a töltéshez használt gáz(ok) esetében egy vagy több tételhivatkozás, beleértve a státuszt,
- a használt berendezések (például töltéshez használt gyűjtőcső),
- a palackok/mobil kriogén tartályok töltés előtti mennyisége, beleértve az egyedi azonosítókat és a vízkapacitás(oka)t,
- az elvégzett előtöltési műveletek,
- a normál körülmények közötti helyes töltés biztosításához szükséges fő paraméterek,
- a palackok/mobil kriogén tartályok töltését biztosító megfelelő ellenőrzések eredményei,
- a tételcímke mintája,
- a késztermék specifikációja és a minőség-ellenőrzési vizsgálatok eredménye (beleértve a vizsgálóberendezés kalibrálási státuszára való hivatkozást),
- az elutasított palackok/mobil kriogén tartályok mennyisége, az egyedi azonosító hivatkozásokkal és az elutasítás okaival,
- az esetleges problémák vagy rendkívüli események részletei, valamint a töltési utasításoktól való eltérésre vonatkozó, aláírással ellátott engedély,
- a meghatalmazott személy tanúsítási nyilatkozata, dátum és aláírás.

V.5.2. Nyilvántartást kell vezetni minden olyan gáztételről, amelyet egészségügyi létesítmények helyhez kötött tartályaiba kívánnak szállítani. Ezek a nyilvántartások adott esetben az alábbiakat tartalmazzák:

- a termék neve,
- a gyártási tétel száma,
- a helyhez kötött tartály azonosítása,
- a töltés dátuma és időpontja,
- a helyhez kötött tartály (szállítótartály) töltését végző egy vagy több személy azonosítása,
- a szállítótartályra (helyhez kötött tartályra) való hivatkozás, adott esetben a forrásgázra való hivatkozás,
- a töltési műveletre vonatkozó releváns részletek,
- a késztermék specifikációja és a minőség-ellenőrzési vizsgálatok eredménye (beleértve a vizsgálóberendezés kalibrálási státuszára való hivatkozást),
- az esetleges problémák vagy rendkívüli események részletei, valamint a töltési utasításoktól való eltérésre vonatkozó, aláírással ellátott engedély,
- a meghatalmazott személy tanúsítási nyilatkozata, dátum és aláírás.

V.6. Gyártás

V.6.1. A kriogén és cseppfolyósított gáz (*) átvitele és szállítása a következő követelményeknek megfelelően történik:

- a) A kriogén vagy cseppfolyósított gázok elsődleges tárolásból való átvitele, beleértve az átvitelt megelőző ellenőrzéseket, összhangban van a szennyeződés lehetőségének elkerülésére irányuló validált eljárásokkal. Az átviteli vezetékeket visszacsapó szelepekkel ⁽¹⁰⁾ vagy más megfelelő eszközökkel kell felszerelni. A rugalmas csatlakozásokat, a csatlakozótömlőket és a csatlakozókat használat előtt át kell öblíteni az adott gázzal.
- b) A helyhez kötött tartályok és a szállítótartályok töltésére használt átviteli tömlőket termékspecifikus csatlakozásokkal kell felszerelni. A nem ugyanazon gáz esetében használt helyhez kötött tartályok, illetve szállítótartályok csatlakoztatását lehetővé tevő adapterek használatát megfelelően ellenőrizni kell.
- c) Az ugyanolyan minőségű gázt tartalmazó, helyhez kötött tartályokba további gáz tölthető, feltéve, hogy mintavételre kerül sor annak biztosítása érdekében, hogy a hozzáadott gáz minősége elfogadható legyen. Erre a mintavételre a hozzáadott gázból vagy a töltést követően a helyhez kötött fogadó tartályból kerülhet sor.
- d) Az ügyfél által az ügyfél telephelyén tárolt, helyhez kötött tartályok töltése az V.7.3. szakasz szerint történik.

V.6.2. A palackok és a mobil kriogén tartályok töltése és címkézése a következő követelményeknek megfelelően történik:

- a) A palackok és a mobil kriogén tartályok töltése előtt meg kell határozni egy vagy több gáz egy vagy több tételét, azt a specifikációknak megfelelően ellenőrizni kell, és jóvá kell hagyni töltés céljából.
- b) Ha az eljárás folyamatosan zajlik, megfelelő gyártásközi ellenőrzéseket kell végrehajtani annak biztosítása érdekében, hogy a gáz megfeleljen a specifikációknak.
- c) A palackoknak, a mobil kriogén tartályoknak és a szelepeknek meg kell felelniük a megfelelő műszaki specifikációknak és a forgalombahozatali engedély vonatkozó követelményeinek. Egyetlen orvosi gáz vagy az orvosi gázok adott keveréke esetében kell használni őket. A palackokat a vonatkozó standardoknak megfelelően színkóddal kell ellátni. A szennyeződés elleni megfelelő védelem biztosítása érdekében lehetőség szerint visszacsapó szerkezettel ellátott minimális nyomástartó szelepekkel ⁽¹¹⁾ kell felszerelni őket.
- d) A palackokat, a mobil kriogén tartályokat és a szelepeket a gyártás során történő első használat előtt ellenőrizni kell, és megfelelően karban kell tartani őket. CE-jelöléssel ellátott orvostechnikai eszközök használatára esetén a karbantartásra a gyártó utasításaival összhangban kerül sor.
- e) Az ellenőrzések és a karbantartási műveletek nem befolyásolhatják a gyógyszer minőségét és biztonságosságát. A palackokon végzett hidrosztatikus nyomásvizsgálathoz legalább ivóvíz-minőségű vizet kell használni.
- f) Az ellenőrzések és a karbantartási műveletek részeként a palackokat a szelep felszerelése előtt belső szemrevételezéssel ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy ne szennyeződjenek vízzel vagy más szennyező anyagokkal. Erre különösen akkor van szükség, ha újak és először használják őket orvosi gáz tárolására, továbbá amikor a jogszabályoknak megfelelően hidrosztatikus nyomáspróbának (vagy azzal egyenértékű vizsgálatnak) vetik alá őket, amelynek során a szelepet eltávolítják, vagy a szelep cseréje esetén.

(*) E szakasz alkalmazásában a „cseppfolyósított gáz” olyan gáz, amely szállítás céljából csomagolva –50 °C feletti hőmérsékleten részben folyékony (vagy szilárd).

⁽¹⁰⁾ E szakasz alkalmazásában a „visszacsapó szelep” olyan szelep, amely csak egyirányú áramlást tesz lehetővé.

⁽¹¹⁾ E szakasz alkalmazásában a „minimális nyomástartó szelep” olyan palackszelep, amely használat után a gázpalackban a légköri nyomást meghaladó pozitív nyomást tart fenn a palack belső szennyeződésének megakadályozása érdekében.

- g) A felszerelés után a szelepet el kell zárni, hogy megakadályozzák a szennyeződés bejutását a palackba. Ha kétség merül fel a palack belső állapotát illetően, a szelepet el kell távolítani, és a palackot belső ellenőrzésnek kell alávetni, hogy megbizonyosodjanak arról, hogy nem szennyezett.
- h) A palackok, a mobil kriogén tartályok és a szelepek karbantartásáért és javításáért a gyógyszer gyártója felelős. Amennyiben ezek a műveletek kiszervezésre kerülnek, csak jóváhagyott alvállalkozók végezhetik őket, és a műszaki specifikációkat is tartalmazó szerződéseket kell kötni. Az alvállalkozókat ellenőrizni kell a megfelelő standardok betartásának biztosítása érdekében.
- i) Létre kell hozni a palackok, a mobil kriogén tartályok és a szelepek nyomonkövethetőségét biztosító rendszert.
- j) A töltés előtt elvégzendő ellenőrzések közé tartoznak a következők:

- palackok esetében meghatározott eljárás szerint ellenőrizni kell, hogy minden palackban pozitív maradéknomás van-e.

Ha a palack minimális nyomástartó szeleppel van felszerelve, és nincs jele pozitív maradéknomásnak, ellenőrizni kell a szelep megfelelő működését. Ha bebizonyosodik, hogy a szelep nem működik megfelelően, a palackot karbantartásra kell küldeni.

Ha a palack nincs felszerelve minimális nyomástartó szeleppel, és nincs pozitív maradéknomás a palackban, a palackot további intézkedések céljára félre kell tenni annak biztosítása érdekében, hogy ne szennyeződjön vízzel vagy más szennyező anyagokkal; mérlegelni lehet olyan további intézkedéseket, mint például a belső vizuális vizsgálat, amelyet validált módszerrel történő tisztítás követ,

- annak ellenőrzése, hogy az összes korábbi tételcímke eltávolításra került-e,
- annak ellenőrzése, hogy a sérült termékcímkeket eltávolították és kicserélték-e,
- az egyes palackok, mobil kriogén tartályok és szelepek külső vizuális vizsgálata a horpadások, ívkisülés okozta égésnyomok, törmelékek, egyéb károsodások, valamint olaj- vagy zsírszennyezés tekintetében; szükség esetén tisztítást kell végezni,
- az egyes palackok vagy mobil kriogén tartályok kimeneti csatlakozásának ellenőrzése annak megállapítása érdekében, hogy a típusa megfelel-e az adott gáznak,
- a szelepen elvégzendő következő vizsgálat időpontjának ellenőrzése (a rendszeres időközönként megvizsgálendő szelepek esetében),
- a palackok vagy mobil kriogén tartályok ellenőrzése annak biztosítására, hogy elvégezték a nemzeti vagy nemzetközi előírások szerinti vizsgálatokat (például a hidrosztatikus nyomáspróbát vagy az azzal egyenértékű vizsgálatot palackok esetében), és azok továbbra is érvényesek-e,
- annak ellenőrzése, hogy az egyes palackok a forgalombahozatali engedélyben meghatározott színkódokkal vannak-e ellátva (a vonatkozó nemzeti/nemzetközi szabványok szerinti színkódok).

- k) Az utántöltésre visszaküldött palackokat gondosan elő kell készíteni a szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében, a forgalombahozatali engedélyben meghatározott eljárásoknak megfelelően. Ezeket az eljárásokat, amelyek magukban foglalják a leürítési ⁽¹²⁾ és/vagy átöblítési műveleteket, validálni kell ⁽¹³⁾.

- l) Az utántöltésre visszaküldött mobil kriogén tartályokat gondosan elő kell készíteni a szennyeződés kockázatának minimalizálása érdekében, a forgalombahozatali engedélyben meghatározott eljárásoknak megfelelően. Különösen a maradéknomás nélküli mobil tartályokat kell előkészíteni validált módszer alkalmazásával.

⁽¹²⁾ E szakasz alkalmazásában a „leürítés” a maradék gáznak a tárolótartályból/rendszerből vákuumrendszer segítségével történő eltávolítása a nyomás 1,013 bar alá csökkentésével.

⁽¹³⁾ Sűrített gázok esetében az elméleti maximális szennyezőanyag-koncentráció 200 bar töltési nyomás és 15 °C hőmérséklet mellett 500 ppm (v/v) legyen (illetve más töltési nyomás esetén ennek megfelelő érték).

- m) Megfelelő ellenőrzéseket kell végezni annak biztosítására, hogy minden egyes palackot/mobil kriogén tartályt megfelelően megtöltöttek.
- n) Minden megtöltött palack esetében megfelelő módszerrel el kell végezni a szivárgás vizsgálatát, mielőtt felszerelnék a manipulálás elleni plombát. A vizsgálati módszer során nem kerülhet szennyező anyag a szelep kimeneti nyílásába, és a vizsgálatot adott esetben minden minőség-ellenőrzési mintavétel után el kell végezni.
- o) A töltést követően a palack szelepeit a kivezetőnyílások szennyeződéstől való védelme érdekében szelepvédővel kell ellátni. A palackokat és a mobil kriogén tartályokat manipulálás elleni plombával kell ellátni.
- p) Minden palackot vagy mobil kriogén tartályt címkével kell ellátni. A tételszám és a lejárat idő külön címkén is feltüntethető.
- q) A két vagy több különböző gáz keverésével előállított orvosi gázok esetében (a keverés a gyártósoron, a palackok töltése előtt vagy közvetlenül a palackokba történő töltéskor történik) a keverési folyamatot validálni kell annak biztosítása érdekében, hogy a gázokat minden palackban megfelelően keverjék össze, és a keverék homogén legyen.

V.7. Minőség-ellenőrzés

V.7.1. A palackok esetében a mintavételi tervnek és az elvégzendő elemzésnek meg kell felelnie a következő követelményeknek, kivéve, ha a forgalombahozatali engedély másként rendelkezik:

- a) Abban az esetben, ha több palackra csatlakoztatott gyűjtőcső segítségével egyetlen orvosi gázt töltenek a palackokba, a gyűjtőcső minden töltési ciklusában legalább egy palackból származó gáz esetében el kell végezni az azonosítást és a mintaelemzést minden alkalommal, amikor a palackokat lecserélik a gyűjtőcsővön.
- b) Ha egyesével töltik meg a palackokat egyetlen orvosi gázzal, minden megszakítás nélküli töltési ciklusban legalább egy palackból származó gáz esetében el kell végezni az azonosítást és a mintaelemzést. Megszakítás nélküli töltési ciklus például az, amikor egy műszakban ugyanaz a személyzet ugyanazt a berendezést és töltendő gáztételt használja.
- c) Abban az esetben, ha az orvosi gázt ugyanabból a gyűjtőcsőből származó két vagy több gáz keverésével állítják elő a palackban, minden palack esetében el kell végezni a gázok azonosítását és mintaelemzését. Segédanyagok esetében, ha vannak ilyenek, az azonosítási vizsgálat a gyűjtőcső minden töltési ciklusára jutóan egy palackon is elvégezhető (vagy megszakítás nélküli töltési ciklusonként, ha a palackokat egyesével töltik). Validált automatizált töltőrendszer esetében elfogadható kevesebb palack vizsgálata.
- d) Az előkevert gázokra, ha a töltendő keverék esetében folyamatos gyártósori vizsgálatra kerül sor, ugyanazok az elvek vonatkoznak, mint az egyes gázokra. Az előkevert gázokra, ha a töltendő keverék esetében nem kerül sor folyamatos gyártósori vizsgálatra, ugyanazok az elvek vonatkoznak, mint a gázok palackokban történő keverésével előállított orvosi gázokra.

Az indokolt esetek kivételével a víztartalom ellenőrzését is el kell végezni.

V.7.2. Amennyiben a forgalombahozatali engedély másként nem rendelkezik, a mobil kriogén tartályokon végzett végső vizsgálatok részeként minden tartály esetében el kell végezni az azonosítást és a mintaelemzést. A tételenkénti vizsgálat csak akkor fogadható el, ha az újratöltés előtt az egyes tartályokban visszamaradó gáz kritikus tulajdonságai bizonyítottan nem változtak.

V.7.3. Az ügyfeleknél maradó kriogén tartályokból (az egészségügyi létesítményekben található helyhez kötött tartályokból vagy az otthoni kriogén tartályokból), amelyeket az erre a célra szolgáló szállítótartályokból helyben töltenek újra, a töltést követően nem kell mintát venni, feltéve, hogy a szállítómányt a szállítótartály tartalmára vonatkozó vizsgálati tanúsítvány kíséri. Bizonyítani kell azonban, hogy a tartályokban lévő gáz specifikációja az egymást követő utántöltések során nem változik.

V.7.4. Eltérő rendelkezés hiányában nincs szükség referencia- és ellenmintákra. Nincs szükség termékkövető stabilitási vizsgálatra abban az esetben, ha a kezdeti stabilitási vizsgálatokat bibliográfiai adatokkal helyettesítették ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Útmutató feljegyzés, CPMP/QWP/1719/00.

VI. TÚLNOMÁSOS ADAGOLÓSZELEPEK AEROSZOLKÉSZÍTMÉNYEK BELÉLEGZÉSRE**VI.1. Általános**

VI.1.1. A túlnomásos adagolószelepes, belélegzésre szánt aeroszolos állatgyógyászati készítmények gyártását olyan körülmények között kell végezni, amelyek minimálisan csökkentik a mikrobiológiai szennyezettséget és a részecskeszennyeződést.

VI.1.2. Különösen fontos a szelepalkatrészek minőségének biztosítása, valamint szuszpenziók esetén az egyenletesség garantálása.

VI.2. Helyiségek és berendezések

VI.2.1. A gyártást és a töltést lehetőség szerint zárt rendszerben kell végezni.

VI.2.2. A termékek vagy tiszta alkotóelemek környezettel való érintkezése esetén a területet szűrt levegővel kell táplálni, meg kell felelnie legalább a D fokozatra vonatkozó követelményeknek, és légzsilipeken keresztül kell megközelíteni.

VI.3. Gyártás és minőség-ellenőrzés

VI.3.1. Az adagolószelepekre vonatkozó specifikációk, mintavétel és vizsgálat megfelelően figyelembe veszik a szelepek összetettségét.

VI.3.2. A szelep gyártóját ellenőrizni kell a minőségi követelményeknek való megfelelés tekintetében.

VI.3.3. Minden folyadékot (például folyékony vagy gáz-halmazállapotú hajtóanyagot) szűrni kell a 0,2 mikronnál nagyobb részecskék eltávolítása érdekében. Lehetőség szerint mérlegelni kell a közvetlenül a töltést megelőző további szűrést.

VI.3.4. A tárolótartályokat és a szelepeket validált, a termék használatának megfelelő eljárással kell tisztítani annak biztosítása érdekében, hogy ne legyenek jelen szennyező anyagok, többek között technológiai segédanyagok (például kenőanyagok) vagy nemkívánatos mikrobiológiai szennyező anyagok. A tisztítást követően a szelepeket tiszta, zárt tárolótartályokban kell tartani, és óvintézkedéseket kell tenni annak érdekében, hogy a későbbi kezelés, például a mintavétel során ne kerüljön sor szennyeződésre. A tárolótartályokat tiszta állapotban kell a töltősorra juttatni, vagy közvetlenül a töltés előtt a töltősoron kell megtisztítani őket.

VI.3.5. A töltési folyamat során a szuszpenziók egyenletességének biztosítására óvintézkedéseket kell tenni a töltési ponton.

VI.3.6. Kétlépéses töltési eljárás alkalmazása esetén biztosítani kell, hogy a helyes összetétel elérése érdekében mindkét adag megfelelő tömegű legyen. E célból minden egyes szakaszban ajánlott a tömeg 100 %-os ellenőrzése.

VI.3.7. A töltést követő ellenőrzések biztosítják a szivárgás elkerülését. Minden szivárgási vizsgálatot úgy kell elvégezni, hogy elkerülhető legyen a mikrobiológiai szennyezettség vagy a maradék nedvesség.

IV. MELLÉKLET

SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZEREK

I. HATÁLY

Az ebben a mellékletben meghatározott követelmények az állatgyógyászati készítmények gyártásával kapcsolatban használt számítógépes rendszerekre vonatkoznak, amennyiben az ilyen felhasználás a helyes gyártási gyakorlat hatálya alá tartozik. E melléklet követelményei nem érintik a számítógépes rendszereknek a gyártóhelyeken a gyógyszerminőségügyi rendszerhez nem kapcsolódó célokra (például személyzeti ügyek, kereskedelmi ügyek stb.) történő használatát.

II. ÁLTALÁNOS KÖVETELMÉNYEK

- II.1. Az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt informatikai infrastruktúrát ⁽¹⁾ minősíteni kell. Emellett minden kapcsolódó szoftvert validálni kell. A validálás mértéke kockázatkezelési elveken alapul, tekintettel a termékminőség és az adatintegritás biztosításának szükségességére.
- II.2. A számítógépes rendszer vagy bármely más kapcsolódó szolgáltatás telepítésével, konfigurálásával, validálásával, karbantartásával, módosításával vagy az adatfeldolgozással kapcsolatos feladatok/műveletek kiszervezése írásbeli szerződés útján történik, amely egyértelműen meghatározza az egyes felek felelősségi körét.
- II.3. A megbízott alkalmasságát (többek között adott esetben ellenőrzések révén) kockázatkezelési elvek alkalmazásával kell értékelni.
- II.4. A kereskedelmi forgalomban kapható termékekhez mellékelt dokumentációt a gyártó felülvizsgálja annak ellenőrzése érdekében, hogy teljesülnek-e a felhasználói követelmények.
- II.5. A kifejezetten a gyártási folyamat során történő felhasználásra kifejlesztett/átalakított szoftverek beszállítóit minősíteni kell. Szükség esetén és az ellenőrök kérésére az állatgyógyászati készítmények gyártójának képesnek kell lennie arra, hogy információkat szolgáltatson az adott szoftver beszállítóinak vagy fejlesztőinek minőségbiztosítási rendszeréből. A szoftverek beszállítói és az állatgyógyászati készítmények gyártója közötti szerződéses megállapodásoknak megfelelő rendelkezéseket kell tartalmazniuk erre vonatkozóan.

III. FEJLESZTÉSI SZAKASZ

- III.1. A gyártó minden észszerű lépést megtesz annak biztosítására, hogy a rendszer alkalmas legyen a termék minőségének, a gyártási folyamat következetességének és a gyógyszerminőségügyi rendszer céljainak való megfelelésnek a biztosítására.
- III.2. A felhasználói követelményekre vonatkozó specifikációknak ismertetniük kell a számítógépes rendszer szükséges funkcióit, és kockázatértékelési elveken kell alapulniuk. A felhasználói követelményekre vonatkozó specifikációknak nyomon követhetőnek kell lenniük a számítógépes rendszer teljes életciklusa alatt.
- III.3. A standardokat, protokollokat, elfogadási kritériumokat, eljárásokat és nyilvántartásokat kockázatértékelés alapján indokolni kell.
- III.4. A validálási dokumentációnak és jelentéseknek ki kell terjedniük a teljes életciklus vonatkozó lépéseire. A validálási dokumentációnak tartalmaznia kell a változáskövetési nyilvántartásokat (adott esetben) és a validálási folyamat során észlelt eltérésekről szóló jelentéseket.
- III.5. Az egyedi vagy testreszabott számítógépes rendszerek validálására olyan eljárást kell bevezetni, amely a rendszer életciklusának valamennyi szakaszában biztosítja a minőségi és teljesítményparaméterek hivatalos értékelését és jelentését.

⁽¹⁾ E melléklet alkalmazásában az „informatikai infrastruktúra” a rendszer működéséhez szükséges hardver és szoftver (például hálózati szoftver és operációs rendszerek).

- III.6. Igazolni kell a vizsgálati eljárások és a vizsgálati forgatókönyvek alkalmasságát. A rendszerparaméterekkel (folyamatparaméterekkel) kapcsolatos határértékeket, az adatkorlátokat és a hibakezelést megfelelően figyelembe kell venni. Automatizált vizsgálati eszközök használata esetén értékelni kell azok megfelelőségét, beleértve a vizsgálati környezetet.
- III.7. Az adatok más adatformátumba vagy rendszerbe való továbbítása esetén ellenőrizni kell, hogy a migrációs folyamat nem változtatta-e meg az adatokat (az értékük vagy jelentésük vonatkozásában).
- IV. ÜZEMELTETÉSI SZAKASZ
- IV.1. Minden releváns rendszerről és azok működéséről naprakész jegyzéket (leltárt) kell vezetni. A kritikus rendszerek esetében a rendszer leírása részletezi a fizikai és logikai elrendezést, a más rendszerekkel vagy folyamatokkal összefüggő adatáramlásokat és interfészeket, a hardver- és szoftverkövetelményeket, valamint a biztonsági intézkedéseket.
- IV.2. A más rendszerekkel elektronikus adatcserét folytató számítógépes rendszerek megfelelő beépített ellenőrzéseket foglalnak magukban az adatok helyes és biztonságos bevétele és feldolgozása érdekében.
- IV.3. A manuálisan bevitt kritikus adatok esetében további ellenőrzést kell végezni az adatok pontosságára vonatkozóan. Ezt az ellenőrzést elvégezheti egy második kezelő, vagy elvégezhető validált elektronikus eszközökkel. A hibás vagy helytelenül bevitt adatok kritikusságával és lehetséges következményeivel a kockázatkezelési elvek összefüggésében kell foglalkozni.
- IV.4. Az adatokat fizikai és elektronikus eszközökkel is biztosítani kell sérülések ellen. Biztosítani kell a tárolt adatok olvashatóságát és pontosságát, valamint hozzáférhetőségét a megőrzési időszak alatt.
- IV.5. Minden releváns adatról rendszeresen biztonsági másolatot kell készíteni. A biztonsági másolatban szereplő adatok integritását és pontosságát, valamint az adatok helyreállításának képességét a validálás során ellenőrizni kell, és rendszeres időközönként nyomon kell követni.
- IV.6. Biztosítani kell, hogy az elektronikusan tárolt adatok kinyomtathatók legyenek. A gyártási tétel felszabadítását alátámasztó bejegyzések esetében lehetővé kell tenni olyan nyomtatott kivonatok létrehozását, amelyek jelzik, hogy az adatok bármelyike megváltozott-e az eredeti bejegyzés óta.
- IV.7. Kockázatértékelés alapján helyénvaló lehet, hogy beépítsék a rendszerbe a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés igazolása szempontjából releváns valamennyi változás és a törlések nyilvántartását (a rendszer által létrehozott „ellenőrzési nyomvonal”). A vonatkozó adatok megváltoztatása vagy törlése esetén az indokot dokumentálni kell. Az ellenőrzési nyomvonalaknak elérhetőnek és általánosan olvasható formára alakíthatónak kell lenniük, továbbá rendszeresen felül kell vizsgálni őket.
- IV.8. A számítógépes rendszer, beleértve a rendszerkonfigurációkat, csak ellenőrzött módon, a meghatározott eljárásnak megfelelően módosítható.
- IV.9. A számítógépes rendszereket rendszeresen értékelni kell annak megerősítése érdekében, hogy továbbra is validáltak és megfelelnek az e mellékletben meghatározott követelményeknek. Az ilyen értékelések adott esetben kiterjednek a jelenleg elérhető funkciók körére, az eltérési nyilvántartásokra, a váratlan eseményekre, a problémákra, a frissítési előzményekre, a teljesítményre, a megbízhatóságra, a biztonságra és a validálási állapotra vonatkozó jelentésekre.
- IV.10. Fizikai vagy logikai ellenőrzéseket kell bevezetni annak érdekében, hogy a számítógépes rendszerekhez és az adattárolási területhez kizárólag az arra jogosult személyek férjenek hozzá. A rendszerbe való jogosulatlan belépés megakadályozására megfelelő, a számítógépes rendszer kritikusságával arányos módszereket kell alkalmazni.
- IV.11. A hozzáférési engedélyek megadását, módosítását vagy visszavonását nyilvántartásba kell venni.
- IV.12. Nyilvántartást kell vezetni az adatokat létrehozó, módosító, megerősítő vagy törlő kezelőszemélyzet személyazonosságáról, beleértve a műveletek dátumát és időpontját.

- IV.13. Minden váratlan eseményt jelenteni és értékelni kell, nem csak a rendszerhibákat és az adathibákat. Azonosítani kell a kritikus váratlan események kiváltó okát, amely adott esetben a korrekciós és megelőző intézkedések végrehajtásának alapját képezi.
- IV.14. Az elektronikus nyilvántartások elektronikusan is aláírhatók. Az elektronikus aláírásokat véglegesen össze kell kapcsolni a hozzájuk tartozó dokumentummal, és tartalmazniuk kell a létrehozásuk időpontját és dátumát.
- IV.15. Ha a számítógépes rendszert a tanúsítások nyilvántartásba vételére használják, a rendszert úgy kell megtervezni/ellenőrizni, hogy csak a meghatalmazott személy tudja tanúsítani a tételeket.
- IV.16. Rendszerhiba esetén biztosítani kell a kritikus folyamatokat támogató számítógépes rendszerek által végzett műveletek folytonosságát (például kézikönyv formájában vagy más alternatív rendszerrel). Az alternatív megoldások alkalmazásához szükséges idő arányos a kockázatokkal. A végrehajtott intézkedéseket dokumentálni és tesztelni kell.
- IV.17. Az adatok archiválhatók. Az ilyen adatok hozzáférhetőségét, olvashatóságát és sértetlenségét ellenőrizni kell. Ha a rendszeren (például a számítógépes berendezésen vagy programokon) jelentős változtatásokat kell végrehajtani, biztosítani és tesztelni kell, hogy lehívhatók az adatok.
-

V. MELLÉKLET

MINŐSÍTÉS ÉS VALIDÁLÁS

I. HATÁLY

Az ebben a mellékletben meghatározott követelmények az állatgyógyászati készítmények gyártásához használt berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek és egyéb rendszerek minősítésére, valamint a gyártási folyamat validálására vonatkoznak. Az állatgyógyászati készítmények gyártásához használt számítógépes rendszereket a IV. mellékletben meghatározott követelményeknek megfelelően kell validálni.

II. ÁLTALÁNOS KÖVETELMÉNYEK

- II.1. A minősítés/validálás hatályára és mértékére vonatkozó döntéseknek dokumentált kockázatértékelésen kell alapulniuk. Visszamenőleges minősítés/validálás nem fogadható el. Felhasználhatók a gyártó saját programjain kívüli forrásokból származó, a minősítési/validálási vizsgálatokat alátámasztó adatok, feltéve, hogy indokolt ez a megközelítés, és a megbízhatóság tekintetében megfelelő bizonyosság támasztja alá a tervezett minősítést/validálást.
- II.2. A minősítési és validálási tevékenységek során figyelembe kell venni a vonatkozó berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek, egyéb rendszerek, valamint az állatgyógyászati készítmény életciklusát.
- II.3. A berendezésekben, létesítményekben, kiszolgáló rendszerekben, egyéb rendszerekben vagy gyártási folyamatokban tervezett minden olyan változtatást, amely befolyásolhatja az állatgyógyászati készítmény minőségét, hivatalosan dokumentálni kell, és értékelni kell a validált állapotra vagy az ellenőrzési stratégiára gyakorolt hatását.
- II.4. A minősítési és validálási tevékenységeket csak megfelelő képzésen részt vett személyzet végezheti, követve a jóváhagyott eljárásokat, többek között a jelentéstétel vonatkozásában. A validálás teljes életciklusa során megfelelő felügyeletet kell biztosítani.
- II.5. A gyártóhelyre vonatkozó minősítési és validálási program kulcsfontosságú elemeit egyértelműen meg kell határozni és dokumentálni kell a validálási alaptervben vagy egy azzal egyenértékű dokumentumban, amelynek legalább a következőket kell tartalmaznia, vagy legalább a következőkre kell hivatkoznia:
- a) a gyártó által alkalmazott általános minősítési és validálási megközelítés;
 - b) a szervezeti felépítés, beleértve a minősítési és validálási tevékenységekkel kapcsolatos szerepeket és felelősségi köröket;
 - c) a berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek, egyéb rendszerek, helyszíni gyártási folyamatok, valamint minősítési/validálási státuszuk összefoglalása;
 - d) a változtatások végrehajtásának stratégiája („változáskövetés”), valamint az eltérések kezelése a minősítés és validálás tekintetében;
 - e) az elfogadási kritériumok kidolgozására vonatkozó iránymutatás;
 - f) a minősítést és validálást alátámasztó/rögzítő dokumentumokra vonatkozó hivatkozások;
 - g) a berendezésekre, létesítményekre, kiszolgáló rendszerekre, egyéb rendszerekre vagy a folyamatokra vonatkozó minősítési és validálási stratégia/terv, beleértve adott esetben az újraminősítést.
- II.6. A minősítési és validálási tevékenységekhez minőségügyi kockázatkezelési megközelítést kell alkalmazni. Amennyiben az életciklus során szerzett ismeretek bővülése szükségessé teszi, a kockázatértékeléseket meg kell ismételni. Dokumentálni kell, hogy miképp használják a kockázatértékeléseket a minősítési és validálási tevékenységek támogatására.
- II.7. Megfelelő ellenőrzéseket kell beépíteni a minősítési és validálási munkába, ezzel biztosítva valamennyi megszerzett adat sértetlenségét.

III. DOKUMENTÁCIÓ

- III.1. A minősítés és validálás során keletkező valamennyi dokumentumot a megfelelő személyzetnek jóvá kell hagynia és engedélyeznie kell a gyógyszerminőségügyi rendszerben meghatározottak szerint.
- III.2. Az összetett minősítési/validálási projektek dokumentumai közötti kapcsolatot egyértelműen meg kell határozni.
- III.3. El kell készíteni a kritikus rendszereket, jellemzőket és paramétereket, valamint a kapcsolódó elfogadási kritériumokat meghatározó minősítési/validálási protokollokat.
- III.4. A minősítési dokumentumok, például a telepítési minősítés és az üzemeltetési minősítés adott esetben összevonhatók.
- III.5. Amennyiben a minősítési/validálási protokollokat és egyéb dokumentációt a validálási szolgáltatásokat nyújtó harmadik fél biztosítja, a gyártóhely megfelelő személyzetének jóváhagyás előtt meg kell erősítenie az alkalmasságukat és a belső eljárásoknak való megfelelésüket. A szállítói protokollok használat előtt kiegészíthetők további dokumentációval/vizsgálati protokollokkal.
- III.6. A jóváhagyott protokollhoz képest a végrehajtás során bevezetett jelentős változásokat (például elfogadási kritériumok, működési paraméterek stb.) eltérésként kell dokumentálni, és tudományosan meg kell indokolni.
- III.7. Azokat az eredményeket, amelyek nem felelnek meg az előre meghatározott elfogadási kritériumoknak, eltérésként kell dokumentálni, és teljeskörűen ki kell vizsgálni. A minősítési/validálási státuszra gyakorolt hatásokat a jelentésben ki kell fejezni.
- III.8. A minősítés/validálás felülvizsgálatát és következtetéseit jelenteni kell, és az elfogadási kritériumokkal összevetve össze kell foglalni a kapott eredményeket. Az elfogadási kritériumok bármely későbbi módosítását tudományosan meg kell indokolni, és végleges ajánlást kell tenni a minősítés/validálás eredményére vonatkozóan.
- III.9. A minősítési/validálási eljárás következő szakaszába való átlépést biztosító hivatalos felszabadítást az érintett felelős személyzetnek kell engedélyeznie a minősítési/validálási jelentés jóváhagyásának keretében vagy külön összefoglaló dokumentumként. Feltételes jóváhagyás adható a minősítési/validálási szakasz következő szakaszába történő lépéshez, ha bizonyos elfogadási kritériumokat vagy eltéréseket nem kezeltek teljeskörűen, de dokumentált értékelés támasztja alá, hogy nincs jelentős hatásuk a következő tevékenységre.

IV. A BERENDEZÉSEK, LÉTESÍTMÉNYEK, KISZOLGÁLÓ RENDSZEREK ÉS EGYÉB RENDSZEREK MINŐSÍTÉSI SZAKASZAI

- IV.1. A minősítési tevékenységeknek minden szakaszt figyelembe kell venniük, a felhasználói követelményekre vonatkozó specifikációk kezdeti kidolgozásától a berendezés, létesítmény, kiszolgáló rendszer vagy egyéb rendszer végső használatáig. A konkrét szakaszokat/kritériumokat az adott projekt jellemzőihez kell igazítani, de a IV.2–IV.7. szakasz tájékoztatói célból tartalmazza a főbb szakaszokat és néhány, az egyes szakaszokban figyelembe vehető kritériumokat.

IV.2. **A felhasználói követelményekre vonatkozó specifikáció**

A berendezésekre, létesítményekre, kiszolgáló rendszerekre vagy egyéb rendszerekre vonatkozó specifikációkat a felhasználói követelményekre vonatkozó specifikációban vagy a funkcionális specifikációban kell meghatározni. Ebben a szakaszban be kell építeni az alapvető minőségi elemeket, és elfogadható szintre kell csökkenteni a kockázatokat. A felhasználói követelményekre vonatkozó specifikáció referenciapontként szolgál a teljes validálási életciklus során.

IV.3. **Tervezésminősítés**

A tervezésminősítés annak dokumentált ellenőrzése, hogy a berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy egyéb rendszerek javasolt tervezése megfelel a rendeltetésének. A tervezésminősítés révén azt is igazolni és dokumentálni kell, hogy a tervezés megfelel a helyes gyártási gyakorlatnak. A tervezésminősítés során ellenőrizni kell a felhasználói követelményekre vonatkozó specifikációban foglalt követelményeket.

IV.4. Gyári elfogadási vizsgálat/gyártóhelyi elfogadási vizsgálat

A berendezések adott esetben a szállító telephelyén is értékelhetők a szállítás előtt. Ez különösen fontos lehet az új vagy összetett technológiák esetében.

A telepítés előtt adott esetben igazolni kell az eladó telephelyén, hogy a berendezés megfelel a felhasználói követelményekre vonatkozó specifikációnak/funkcionális specifikációnak.

Adott és indokolt esetben a dokumentáció felülvizsgálata és egyes vizsgálatok elvégezhetők a gyári elfogadási vizsgálat részeként vagy más szakaszokban anélkül, hogy a telepítési minősítés vagy üzemeltetési minősítés keretében meg kellene ismételni őket a helyszínen, feltéve, hogy a szállítás és telepítés bizonyítottan nem befolyásolja a funkcionalitást.

A gyári elfogadási vizsgálat kiegészíthető a berendezés gyártóhelyen történő átvételét követő, gyártóhelyi elfogadási vizsgálatával.

IV.5. Telepítési minősítés

A telepítési minősítés annak dokumentált ellenőrzése, hogy a telepített vagy módosított berendezés, létesítmény, kiszolgáló rendszer vagy egyéb rendszer megfelel a jóváhagyott tervezésnek és a gyártó ajánlásainak.

A telepítési minősítésnek többek között, de nem kizárólagosan a következőket kell magában foglalnia:

- a) a komponensek, műszerek, berendezések, csőhálózatok és kiszolgáló rendszerek helyes telepítésének ellenőrzése a műszaki rajzok és specifikációk alapján;
- b) a helyes telepítés ellenőrzése az előre meghatározott kritériumok alapján;
- c) a beszállító üzemeltetési és üzemi utasításainak, valamint a karbantartási követelményeknek az összegyűjtése és összevetése;
- d) a műszerek kalibrálása;
- e) a szerkezeti anyagok ellenőrzése.

IV.6. Üzemeltetési minősítés

Az üzemeltetési minősítés annak dokumentált ellenőrzése, hogy a telepített vagy módosított berendezés, létesítmény, kiszolgáló rendszer vagy egyéb rendszer rendeltetésszerűen működik a várható működési tartományban. Az üzemeltetési minősítésre általában a telepítési minősítést követően kerül sor, de a berendezés összetettségétől függően a telepítési és az üzemeltetési minősítés együtt is elvégezhető.

Az üzemeltetési minősítésnek többek között, de nem kizárólagosan a következőket kell magában foglalnia:

- a folyamatok, rendszerek és berendezések ismerete alapján kidolgozott vizsgálatok, amelyek azt hivatottak biztosítani, hogy a rendszer a tervezésének megfelelően működjön,
- az alsó és felső üzemi határértékek betartásának igazolására szolgáló vizsgálatok, többek között a legrosszabb forgatókönyvnek megfelelő körülmények között.

IV.7. Teljesítményminősítés

A teljesítményminősítés annak dokumentált ellenőrzése, hogy a berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy egyéb rendszerek a jóváhagyott specifikációk és a gyártási folyamat alapján hatékonyan és reprodukálhatóan képesek működni. Bár erre a lépésre általában a sikeres telepítési és üzemeltetési minősítést követően kerül sor, egyes esetekben helyénvaló lehet az üzemeltetési minősítéssel vagy a folyamatvalidálással együtt végrehajtani.

A teljesítményminősítés magában foglalja az olyan gyártási anyagok, minősített helyettesítő anyagok vagy szimulált termékek felhasználásával végzett vizsgálatokat, amelyek szokásos üzemi körülmények között igazoltan ugyanolyan viselkedést tanúsítanak, és a vizsgálatokat a legkedvezőtlenebb gyártási tételekkel kell elvégezni. A folyamatellenőrzés igazolására használt mintavétel gyakoriságát indokolni kell.

A vizsgálatoknak le kell fedniük a tervezett folyamat működési tartományát, kivéve, ha olyan dokumentált, a fejlesztési fázisokból származó bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek megerősítik a működési tartományokat.

Egyéb követelmények

- IV.8. A gőz, víz, levegő és egyéb gázok minőségét a telepítést követően a fent említett megközelítéssel összhangban meg kell erősíteni. A minősítés időtartamának és mértékének meghatározásakor kellően figyelembe kell venni a szezonális eltéréseket (adott esetben) és a kiszolgáló rendszer rendeltetésszerű felhasználását.
- IV.9. Kockázatértékelést kell végezni a meghibásodás kockázatának csökkentése érdekében, ha fennáll a termékkel való közvetlen érintkezés (például HVAC-rendszerek) vagy közvetett (például hőcserélők révén történő) érintkezés lehetősége.
- IV.10. Az elsődleges csomagoláshoz használt berendezés minősítését a kritikus folyamatparaméterek, például a hőmérséklet, a gépsebesség és a zárónyomás vonatkozásában meghatározott minimális és maximális működési tartományok mellett kell elvégezni.
- V. ÚJRAMINŐSÍTÉS
- V.1. A berendezéseket, létesítményeket, kiszolgáló rendszereket és egyéb rendszereket megfelelő időközönként újra kell értékelni annak megerősítése érdekében, hogy továbbra is alkalmasak a tervezett műveletekre.
- V.2. Az újraminősítés szükségességét (például a berendezések/rendszerek változásait követően) a minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján kell értékelni.
- VI. FOLYAMATVALIDÁLÁS
- VI.1. **Általános követelmények**
- VI.1.1. A folyamatvalidálás annak dokumentált bizonyítéka, hogy a meghatározott paraméterekkel végrehajtott folyamat hatékonyan és reprodukálhatóan képes előállítani az állatgyógyászati készítményt az előírt specifikációknak és minőségi jellemzőknek, valamint a forgalombahozatali engedélyben foglalt feltételeknek megfelelően.
- VI.1.2. A folyamatvalidálással igazolni kell, hogy az előírt termékminőség biztosítása szempontjából lényeges összes minőségi jellemző és folyamatparaméter következetesen biztosítható a folyamat során. A folyamatparaméterek és minőségi jellemzők kritikusként vagy nem kritikusként történő besorolását a termékekkel és folyamatokkal kapcsolatban rendelkezésre álló ismeretek⁽¹⁾ figyelembevételével, kockázatértékelés alapján kell elvégezni, és megfelelően dokumentálni kell.
- VI.1.3. Az állatgyógyászati készítmények forgalomba hozatala előtt bizonyítani kell, hogy a gyártási folyamatok képesek biztosítani az előírt minőségű és a forgalombahozatali engedélyben meghatározott követelményeknek megfelelő termékek következetes előállítását. Visszamenőleges validálás nem fogadható el.
- VI.1.4. Az új termékek folyamatvalidálásának le kell fednie az összes tervezett, forgalomba hozandó hatóanyag-tartalmat és gyártási helyszínt. Új termékek esetében indokolt lehet a szélsőérték-alapú megközelítés a fejlesztési szakaszból származó, a folyamattal kapcsolatos széles körű ismeretek alapján, egy megfelelő, folyamatos ellenőrzési programmal együtt.
- VI.1.5. Az egyik gyártóhelyről a másikra vagy ugyanazon a gyártóhelyen belül mozgatott termékek folyamatvalidálása esetében a validálási tételek száma szélsőérték-alapú megközelítéssel csökkenthető. Ezt a megközelítést a termékekkel kapcsolatos meglévő ismeretek alapján tudományosan meg kell indokolni. A különböző hatóanyag-tartalmak, tételméretek és csomagolási méretek/tárolótartály-típusok esetében, ha indokolt, szintén használható a szélsőérték-alapú megközelítés.
- VI.1.6. A folyamatvalidáláshoz használt tételek méretének meg kell egyeznie a tervezett kereskedelmi nagyságrendű tételek méretével; más tételméret alkalmazását megfelelően indokolni kell.

⁽¹⁾ A folyamattal kapcsolatos megfelelő ismeretek különösen fontosak a tervezési tér koncepciójának alkalmazásakor, valamint a matematikai modellek kidolgozása szempontjából.

VI.1.7. A folyamatvalidáláshoz használt berendezéseket, létesítményeket, kiszolgáló rendszereket és egyéb rendszereket minősíteni kell. A folyamatvalidáláshoz használt vizsgálati módszereket emellett validálni kell a rendeltetésszerű felhasználásuk tekintetében.

VI.1.8. A validálási tételek csak akkor bocsáthatók forgalomba, ha ez előzetesen meghatározásra került, és megfelelnek a helyes gyártási gyakorlatnak (beleértve a validálási elfogadási kritériumokat vagy a folyamatos folyamatellenőrzési kritériumokat), valamint a forgalombahozatali engedély feltételeinek.

VI.2. **Hagyományos folyamatvalidálás**

VI.2.1. Az úgynevezett hagyományos megközelítés keretében bizonyos számú késztermék-tételt gyártanak le rutinkörülmények között a reprodukálhatóság igazolása érdekében.

VI.2.2. Legalább három, egymást követő tétel rutinkörülmények között történő gyártása általában elfogadhatónak tekinthető a folyamatvalidáláshoz, de a folyamatvalidáláshoz használt tételek számát olyan kockázatértékelés alapján kell megindokolni, amely figyelembe veszi a folyamat összetettségét és a folyamat eredményeinek változékonyságát, valamint más releváns tényezőket.

Eltérő számú tételek alkalmazása is indokolt lehet, figyelembe véve, hogy standard gyártási módszereket alkalmaznak-e, és hogy gyártottak-e/alkalmaztak-e már hasonló termékeket, illetve folyamatokat a gyártóhelyen. Előfordulhat, hogy egy három tételből álló kezdeti validálási eljárást egy folyamatban lévő folyamatellenőrzés részeként ki kell egészíteni a következő tételekből származó további adatokkal.

VI.2.3. Folyamatvalidálási protokollt kell kidolgozni, amely meghatározza a kritikus folyamatparamétereket (azaz azokat a folyamatparamétereket, amelyek változékonysága hatással van a kritikus minőségi jellemzőkre, és amelyeket ezért a kívánt termékminőség biztosítása érdekében nyomon kell követni vagy ellenőrizni kell), a kritikus minőségi jellemzőket (azaz a kívánt termékminőség biztosítása érdekében ellenőrizendő fizikai, kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai jellemzőket), valamint a kapcsolódó, a fejlesztési adatokon vagy a folyamat ismeretén alapuló elfogadási kritériumokat.

VI.2.4. A folyamatvalidálási protokollnak többek között, de nem kizárólagosan a következőket kell tartalmaznia:

- a) a folyamat rövid leírása és hivatkozás az adott tételnyilvántartásra;
- b) feladatok és felelősségi körök;
- c) a vizsgálandó kritikus minőségi jellemzők összefoglalása;
- d) a kritikus folyamatparaméterek és a rájuk vonatkozó határértékek összefoglalása;
- e) a validálási tevékenység során megvizsgálandó vagy nyomon követendő egyéb (nem kritikus) jellemzők és paraméterek összefoglalása, valamint a validálásba történő bevonásuk okai;
- f) a használandó berendezések/létesítmények jegyzéke (beleértve a mérő/ellenőrző/adatrögzítő berendezéseket) a kalibrálási státuszukkal együtt;
- g) az analitikai módszerek jegyzéke és adott esetben a módszerválidálás;
- h) a javasolt gyártásközi ellenőrzések az elfogadási kritériumokkal és az egyes gyártásközi ellenőrzések kiválasztásának okai;
- i) a további elvégzendő vizsgálatok az elfogadási kritériumokkal együtt;
- j) a mintavételi terv és indokolása;
- k) az eredmények rögzítésére és értékelésére szolgáló módszerek;
- l) a tételek felszabadításának és minősítésének folyamata (adott esetben).

VI.3. **Folyamatos folyamatellenőrzés**

VI.3.1. A folyamatos folyamatellenőrzés a hagyományos folyamatvalidálás alternatívájaként alkalmazható a tervezett minőségen alapuló megközelítés alapján kifejlesztett termékek esetében, amennyiben a fejlesztési szakaszban tudományosan megállapítást nyert, hogy a kialakított ellenőrzési stratégia magas szintű termékminőséget biztosít.

VI.3.2. Meg kell határozni a folyamat ellenőrzésére szolgáló módszert. A beérkező anyagok tekintetében előírt jellemzők, a kritikus minőségi jellemzők és a kritikus folyamatparaméterek vonatkozásában tudományosan megalapozott ellenőrzési stratégiát kell alkalmazni. Az ellenőrzési stratégiát rendszeresen értékelni kell. Folyamatanalitikai technológia és többváltozós statisztikai folyamatellenőrzés is alkalmazhatók ennek eszközeként.

VI.3.3. Az annak igazolásához szükséges tételek számát, hogy a folyamat képes a kívánt minőségű és a forgalombahozatali engedély feltételeinek megfelelő termék következetes előállítására, a termék sajátosságainak figyelembevételével és a minőségügyi kockázatkezelési elvek alkalmazásával eseti alapon kell meghatározni.

VI.4. **Hibrid megközelítés**

VI.4.1. A hagyományos megközelítés és a folyamatos folyamatellenőrzés hibrid alkalmazására akkor van lehetőség, ha jelentős mennyiségű ismeret áll rendelkezésre a termékkel és a folyamattal kapcsolatban a gyártási tapasztalatok és a gyártási tételekre vonatkozó korábbi adatok alapján.

VI.4.2. Ez a megközelítés a változtatásokat követően vagy a folyamatos folyamatellenőrzés során végzett validálási tevékenységek esetében is alkalmazható, még akkor is, ha a terméket eredetileg hagyományos módszerrel validálták.

VI.5. **Folyamatos folyamatellenőrzés az életciklus során**

VI.5.1. A folyamatos folyamatellenőrzés annak dokumentált bizonyítéka, hogy a gyártási folyamat képes biztosítani az előírt minőségű és a forgalombahozatali engedélyben meghatározott követelményeknek megfelelő termék következetes előállítását. A folyamatos folyamatellenőrzés az adott (hagyományos, folyamatos vagy hibrid) folyamatvalidálási megközelítéstől függetlenül alkalmazandó.

VI.5.2. A folyamatos folyamatellenőrzés mértékét és gyakoriságát rendszeres időközönként felül kell vizsgálni, figyelembe véve a folyamat megértésének és teljesítményének szintjét.

VI.5.3. A folyamatos folyamatellenőrzést jóváhagyott protokoll vagy azzal egyenértékű dokumentumok alapján kell elvégezni, és jelentést kell készíteni a kapott eredmények dokumentálásának céljából. Adott esetben statisztikai eszközöket kell használni a következtetések alátámasztására.

VI.5.4. Folyamatos folyamatellenőrzést kell alkalmazni a termék teljes életciklusa során a termék validált státuszának alátámasztására, figyelembe véve a termékminőségi felülvizsgálat eredményét. Figyelembe kell venni az idő előrehaladtával bekövetkező fokozatos változásokat is, és értékelni kell, hogy szükség van-e további intézkedésekre, például fokozott mintavételre.

VI.6. **Egyidejű validálás**

VI.6.1. Kivételes körülmények között, amikor az előny-kockázat arány rendkívül kedvező a kezelt állatra nézve, elfogadható lehet a validálási program elhagyása a rutinyártás megkezdése előtt, és egyidejű validálás alkalmazható. Az egyidejű validálásra vonatkozó döntést azonban indokolni és dokumentálni kell és az erre felhatalmazott személyzetnek jóvá kell hagynia.

VI.6.2. Egyidejű validálási megközelítés alkalmazása esetén elegendő adatnak kell rendelkezésre állnia azon következtetés alátámasztására, hogy minden terméktétel egységes, és megfelel a meghatározott elfogadási kritériumoknak. Az eredményeket és következtetéseket hivatalosan dokumentálni kell, és a tétel minősítése előtt a meghatalmazott személy rendelkezésére kell bocsátani.

VII. A VIZSGÁLATI MÓDSZEREK VALIDÁLÁSA

- VII.1. Az állatgyógyászati készítmények gyártásához vagy ellenőrzéséhez használt analitikai módszereket (beleértve a validálást és a minősítést támogató módszereket) validálni kell. A validálásnak igazolnia kell, hogy az analitikai módszerek megfelelnek a rendeltetésüknek.
- VII.2. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy egy tagállami gyógyszerkönyvben leírt vagy egy termékspecifikus monográfiához kapcsolódó és a monográfiának megfelelően végzett elemzési eljárások általában validáltnak minősülnek. Ilyen esetekben ellenőrizni kell, hogy a validált vizsgálat megfelel-e a rendeltetésének.
- VII.3. A termék mikrobiológiai vizsgálata esetén a módszert validálni kell annak igazolására, hogy a termék nem befolyásolja a mikroorganizmusok visszanyerhetőségét.
- VII.4. Amennyiben a tisztaterekben a felületeket mikrobiológiai vizsgálatnak vetik alá, a vizsgálati módszert validálni kell annak igazolására, hogy a fertőtlenítőszer használata nem befolyásolja a mikroorganizmusok visszanyerhetőségét.

VIII. A TISZTÍTÁS VALIDÁLÁSA

- VIII.1. A tisztítás validálása annak dokumentált bizonyítéka, hogy egy adott tisztítási eljárás reprodukálható módon eltávolítja a szennyező anyagokat, a korábbi termékből származó maradékanyagokat és a tisztítószereket, és egy előre meghatározott küszöbérték alá csökkenti a mennyiségüket. A tisztítást azért kell validálni, hogy igazolva legyen a tisztító eljárások hatékonysága a termékekkel érintkezésbe kerülő valamennyi berendezés esetében.
- VIII.2. Utánzó ágensek (azaz olyan anyagok, amelyek jellemzői nagyon hasonlítanak az adott termék sajátos jellemzőire) használhatók, feltéve, hogy ez tudományosan indokolt.
- VIII.3. A hasonló típusú berendezések tisztításának validálása csoportosítható, feltéve, hogy ez kellően indokolt.
- VIII.4. Ugyan tisztaság vizuális vizsgálata a tisztítás validálásának elfogadási kritériumai közé tartozik, e kritérium teljesülése önmagában általában nem elegendő. Ezenkívül nem tekinthető elfogadható megközelítésnek az sem, ha mindaddig ismétlik a tisztítást majd pedig vizsgálják annak eredményét, amíg elfogadható eredményeket nem kapnak a maradékanyagokra vonatkozóan.
- VIII.5. Elismert tény, hogy a tisztítási validálás elvégzése időbe telhet, és ilyen esetekben a validálás befejezéséig minden egyes tétel után ellenőrzésre (?) van szükség. E megközelítés alkalmazása esetén az ellenőrzés alapján elegendő adatnak kell rendelkezésre állnia azon következtetés alátámasztására, hogy a berendezés tiszta és készen áll a további használatra.
- VIII.6. A validálás során figyelembe kell venni a tisztítási folyamat automatizálásának szintjét. Automatizált eljárás esetén validálni kell a kiszolgáló rendszerek és a berendezések meghatározott szokásos működési tartományát.
- VIII.7. Értékelést kell végezni a tisztítási eljárás hatékonyságát és teljesítményét befolyásoló változó tényezők (például a kezelőszemélyzet, az eljárások részletességének szintje, például az öblítési idők stb.) meghatározására. A változó tényezők azonosítását követően a tisztítási validálási vizsgálatokhoz a legrosszabb eseteket kell alapul venni.

(?) E melléklet alkalmazásában a „tisztítási ellenőrzés” az egyes tételek/kampányok után kémiai elemzéssel végzett bizonyítékgyűjtés annak igazolására, hogy az előző termékből vagy a tisztítószerekből származó maradékanyagok mennyisége a tudományosan megállapított felső határérték alá csökkent.

- VIII.8. A termék maradékanyagainak átvitelére vonatkozó határértékeknek toxikológiai értékelésen kell alapulniuk ⁽³⁾. A választott határértékek indokolását dokumentálni kell a kockázatértékelésben, beleértve az összes alátámasztó hivatkozást. Határértékeket kell megállapítani a felhasznált tisztítószer eltávolítása tekintetében is. Az elfogadási kritériumoknál figyelembe kell venni a többféle használt berendezés lehetséges kumulatív hatását. Lehetőség van ugyanakkor a következő kiigazításokra:
- a) a terápiás makromolekulák és peptidek szélsőséges pH-érték és/vagy hő hatására közismerten lebomlanak és denaturálódnak, így farmakológiai inaktívvá válhatnak. Ezért előfordulhat, hogy ilyen körülmények között nincs szükség toxikológiai értékelésre;
 - b) ha bizonyos termék-maradékanyagok vizsgálata nem megvalósítható, más reprezentatív paraméterek is választhatók, például az összes szerves szén (TOC) vagy a vezetőképesség.
- VIII.9. A tisztításvalidálási protokollok kidolgozása során figyelembe kell venni a mikrobiológiai szennyeződés és az endotoxin-szennyeződés által jelentett kockázatot.
- VIII.10. A gyártás és a tisztítás között, illetve a tisztítás és a használat között eltelt idő hatását figyelembe kell venni a szennyezett és tiszta állapotban történő átmeneti tárolási idők (hold times) megállapításakor.
- VIII.11. Kampányszerű gyártás esetén figyelembe kell venni a kampány végi könnyebb tisztítás lehetőségét illető hatásokat, és a kampány (időben és/vagy a gyártási tételek számában kifejezett) maximális hosszát kell venni a tisztítási validálási tevékenységek alapjául.
- VIII.12. Ha a legkedvezőtlenebb tulajdonságú („worst-case”) terméken alapuló megközelítést alkalmazzák tisztítási validálási modellként, tudományosan meg kell indokolni a legkedvezőtlenebb tulajdonságú termék kiválasztását és értékelni kell az új termékek hatását. A legkedvezőtlenebb tulajdonság meghatározásának kritériumai közé tartozhat az oldhatóság, a tisztíthatóság, a toxicitás és a hatáserősség.
- VIII.13. A tisztításvalidálási protokollokban meg kell határozni a mintavétel helyszíneit vagy hivatkozni kell rájuk, meg kell indokolni e helyszínek kiválasztását, és meg kell határozni az elfogadási kritériumokat.
- VIII.14. A mintavétel történhet kenettel, öblítéssel vagy a gyártóberendezéstől függően más módon. A használt mintavételi anyagok és módszerek nem befolyásolhatják az eredményt. Bizonyítani kell, hogy az alkalmazott mintavételi módszerekkel a berendezésben mintavételezett, termékkel érintkezésbe kerülő összes anyagból lehetséges a visszanyerés.
- VIII.15. Ahhoz, hogy a tisztítási módszer validálása bizonyítottan minősüljön, a tisztítási eljárást a kockázatértékelés alapján megállapított megfelelő számú alkalommal el kell végezni, és annak meg kell felelnie az elfogadási kritériumoknak.
- VIII.16. Amennyiben a tisztítási eljárás egyes berendezések esetében nem hatékony vagy nem megfelelő, célzott berendezéseket kell használni vagy egyéb megfelelő intézkedéseket kell meghozni.
- VIII.17. Amennyiben a berendezés tisztítása manuálisan történik, indokolt gyakorisággal meg kell erősíteni a manuális eljárás hatékonyságát.

⁽³⁾ Lásd az EMA iránymutatását az egészségügyi alapú expozíciós határértékek meghatározásáról a különböző gyógyszerek közös létesítményekben való gyártása során történő kockázatazonosítás tekintetében.

VI. MELLÉKLET

SABLON A GYÁRTÓHELY TÖRZSDOKUMENTÁCIÓJÁHOZ

1. megjegyzés: A gyártóhely törzsdokumentációja az adott helyen végzett gyógyszerészeti tevékenységekre vonatkozik. Ha a gyártási folyamatnak csak egy része történik az adott helyen, a gyártóhely törzsdokumentációja csak az ilyen műveletekre (például elemzés, csomagolás) vonatkozik.
2. megjegyzés: A gyártóhely törzsdokumentációja megfelelő információkat tartalmaz, de lehetőség szerint nem haladja meg a 25–30 oldalt (plusz függelékek). A dokumentumnak olvashatónak kell lennie A4-es méretben kinyomtatva.
3. megjegyzés: A gyártóhely törzsdokumentációját naprakészen kell tartani, és reprezentatívnak kell lennie a jelenlegi tevékenységekre nézve. A gyártóhely törzsdokumentációja esetében meg kell határozni a kiadás számát, a hatálybalépés időpontját és a felülvizsgálat határidejét. Az egyes függelékek egyedi hatálybalépési dátummal rendelkezhetnek, és külön felülvizsgálati időpont vonatkozhat rájuk.

1. A GYÁRTÓRA VONATKOZÓ ÁLTALÁNOS INFORMÁCIÓK

1.1. A gyártó elérhetőségei

- A gyártó neve és hivatalos címe.
- A gyártóhely, valamint a gyártóhelyen található épületek és gyártási egységek neve és címe.
- A gyártó elérhetőségei, beleértve a termékhibák vagy termékviSSzahívások esetén értesítendő személyzet telefonszámát (ennek a számnak mindig elérhetőnek kell lennie, munkaidőn kívül is).
- A gyártóhely azonosító száma földrajzi helymeghatározási rendszer, például Galileo vagy GPS használatával. Ezenkívül az EGT-n belüli beadványok esetében kötelező az OMS ⁽¹⁾.

1.2. Engedélyezett gyógyszergyártási tevékenységek a gyártóhelyen

- Az érintett illetékes hatóság által kiadott érvényes gyártási engedély másolatát az 1. függelék tartalmazza. Alternatív megoldásként (adott esetben) hivatkozni lehet az EudraGMDP adatbázisra. Abban az esetben, ha az érintett illetékes hatóság nem adott ki gyártási engedélyt, ezt meg kell indokolni.
- Az érintett illetékes hatóság(ok) – beleértve a külföldi hatóságokat – által engedélyezett gyártási, ellenőrzési, tárolási, behozatali, kiviteli, szállítási vagy egyéb tevékenységek rövid leírása, hivatkozva az engedélyezett gyógyszerformákra/tevékenységekre, amennyiben nem szerepelnek a gyártási engedélyben.
- Amennyiben az 1. függelék vagy az EudraGMDP-bejegyzés nem tartalmazza, a 2. függelék formájában meg kell adni a jelenleg a helyszínen gyártott termékek típusainak jegyzékét.
- A gyártóhelyen az elmúlt 5 évben a helyes gyártási gyakorlatok (GMP) vonatkozásában végzett vizsgálatok jegyzéke, beleértve azok dátumát és a vizsgálatot végző illetékes hatóság nevét/országát.
- A 3. függelékben fel kell tüntetni az aktuális GMP-tanúsítvány másolatát vagy alternatív megoldásként az EudraGMDP adatbázisra való hivatkozást.

1.3. A gyártóhelyen végzett egyéb gyártási tevékenységek

- A helyszínen végzett nem gyógyszerészeti tevékenységek leírása, ha vannak ilyenek.

⁽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. A GYÁRTÓ MINŐSÉGIRÁNYÍTÁSI RENDSZERE

2.1. A gyártó minőségirányítási rendszere

- A vállalat által működtetett minőségirányítási rendszerek rövid leírása és hivatkozás az alkalmazott standardokra.
- A minőségbiztosítási rendszer fenntartásával kapcsolatos feladatok, többek között a felső vezetés tekintetében.
- Információk azokról a tevékenységekről, amelyek vonatkozásában a gyártóhelyet akkreditálták és tanúsították, beleértve az akkreditációk dátumát és tartalmát, valamint az akkreditáló testületek nevét.

2.2. A késztermékek felszabadítási eljárása

- A gyártási tételek tanúsítási és felszabadítási eljárásáért felelős meghatalmazott személy(ek) képesítési követelményeinek (végzettség és munkatapasztalat) részletes leírása.
- A gyártási tételek tanúsítási és felszabadítási eljárásának általános leírása.
- A gyártási tételek felszabadítási eljárásának rövid leírása, beleértve a meghatalmazott személy konkrét feladatait és a forgalombahozatali engedélynek való megfelelést biztosító intézkedéseket (adott esetben).
- A meghatalmazott személyek közötti megállapodások, amennyiben több meghatalmazott személy érintett.
- Nyilatkozat arról, hogy az ellenőrzési stratégia folyamatanalitikai technológiát (PAT), valós idejű felszabadítást vagy parametrikus felszabadítást alkalmaz-e.

2.3. A beszállítók és megbízottak irányítása

- Az ellátási lánc és a külső ellenőrzési program rövid összefoglalása.
- A megbízottakra, a gyógyszerhatóanyagok gyártóira és a kritikus fontosságú anyagok egyéb beszállítóira vonatkozó minősítési rendszer rövid leírása.
- Adott esetben olyan intézkedések, amelyek biztosítják, hogy az előállított termékek megfeleljenek a TSE-re (fertőző szivacsos agyvelőbántalom) vonatkozó iránymutatásoknak.
- Intézkedések az olyan esetek kezelésére, amikor felmerül a termékek, ömlesztett termékek (azaz csomagolatlan tabletták), gyógyszerhatóanyagok vagy segédanyagok hamisításának gyanúja, vagy ilyen eseteket észlelnek.
- Külső tudományos, analitikai vagy egyéb technikai segítségnyújtás igénybevétele a gyártási vagy ellenőrzési tevékenységekkel kapcsolatban.
- A bérgyártók és laboratóriumok jegyzékét, beleértve a címüket és a vonatkozó elérhetőségi adataikat, valamint a kiszervezett gyártási és minőség-ellenőrzési tevékenységek (például elsődleges csomagolóanyagok sterilizálása aszeptikus folyamatokhoz, kiindulási nyersanyagok vizsgálata stb.) ellátási láncainak folyamatábráit a 4. függelék formájában kell benyújtani.
- Rövid áttekintés a megbízó és a megbízott közötti felelősségmegosztásról a forgalombahozatali engedélynek való megfelelés tekintetében (amennyiben nem szerepel a 2.2. pontban).

2.4. Minőségügyi kockázatkezelés

- A gyártó által alkalmazott minőségügyi kockázatkezelési módszerek rövid leírása.
- A minőségügyi kockázatkezelés hatóköre és fókusza, beleértve a vállalati szinten és a helyi szinten végzett tevékenységek rövid leírását. Meg kell említeni a minőségügyi kockázatkezelési rendszernek a gyártási problémákhoz kapcsolódó ellátási zavarok elkerülése érdekében történő alkalmazását.

2.5. Termékminőségi felülvizsgálatok

- Az alkalmazott módszerek rövid ismertetése.

3. SZEMÉLYZET

- Az 5. függelék formájában be kell nyújtani egy szervezeti ábrát, amely bemutatja a minőségirányítási, gyártási és minőség-ellenőrzési pozíciókat/beosztásokat, beleértve a felső vezetést és a meghatalmazott személy(ek)et.
- A minőségirányításban, gyártásban, minőség-ellenőrzésben és tárolásban részt vevő alkalmazottak száma.

4. HELYSÉGEK ÉS BERENDEZÉSEK

4.1. Helyiségek

- A gyártóhely rövid leírása, beleértve a méretét és az épületek jegyzékét. Ha a különböző országokba irányuló termelés a gyártóhelyen található különböző épületekben folyik, az épületeket a rendeltetés szerinti piacok megjelölésével kell felsorolni (ha az 1.1. pontban nem kerülnek meghatározásra).
- A gyártási területek egyszerű terve vagy leírása a méret feltüntetésével (építészeti vagy mérnöki rajzokra nincs szükség).
- A gyártási területek elrendezését és folyamatábráit a 6. függelék formájában kell benyújtani, bemutatva a helyiségek osztályozását és a szomszédos területek közötti nyomáskülönbségeket, valamint az egyes területeken végzett gyártási tevékenységeket (például keverés, töltés, tárolás, csomagolás stb.).
- A raktárak és tárolóterületek elrendezését a 6. függelék részeként kell megadni, adott esetben feltüntetve a nagy toxicitású, veszélyes és szennyező anyagok tárolására és kezelésére szolgáló különleges területeket.
- Adott esetben az egyedi tárolási feltételek rövid leírása, kivéve, ha azok már szerepelnek az elrendezésnél.

4.1.1. A fűtő-, szellőztető- és légkondicionáló (HVAC) rendszerek rövid leírása:

- a levegőellátás, a hőmérséklet, a páratartalom, a nyomáskülönbségek és a levegőcsere számának meghatározására vonatkozó elvek, a levegő-visszavezetésre (%) vonatkozó politika.

4.1.2. A vízrendszer rövid leírása:

- az előállított víz minőségügyi hivatkozásai.
- A rendszerek vázlatos rajzait a 7. függelék formájában kell benyújtani.

4.1.3. Az egyéb releváns kiszolgáló rendszerek, például gőz, sűrített levegő, nitrogén stb. rövid leírása.

4.2. Berendezések

4.2.1. A főbb gyártó- és ellenőrző laboratóriumi berendezések jegyzékét a kritikus berendezések azonosításával a 8. függelék formájában kell megadni.

4.2.2. Tisztítás és szanitálás:

- a termékkel érintkező felületek tisztítására és szanitálására szolgáló módszerek rövid leírása (például manuális tisztítás, helyben történő automatikus tisztítás stb.).

4.2.3. A helyes gyártási gyakorlat szempontjából kritikus számítógépes rendszerek:

- A helyes gyártási gyakorlat szempontjából kritikus számítógépes rendszerek leírása (kivéve a berendezésspecifikus programozható logikai vezérlőket).

5. DOKUMENTÁCIÓ

- A dokumentációs rendszer rövid leírása (elektronikus, manuális).
- Adott esetben meg kell adni a helyszínen kívül tárolt vagy archivált dokumentumok/nyilvántartások típusainak jegyzékét (beleértve adott esetben a farmakovigilanciai adatokat), valamint a tárolóhely nevét és címét, továbbá a dokumentumoknak a külső archívumból történő lekéréséhez szükséges becsült időt.

6. GYÁRTÁS

6.1. A termékek típusa ⁽²⁾:

- A gyártott termékek típusa, beleértve a gyógyszerformák felsorolását.
- A kezelt mérgező vagy veszélyes (például nagy farmakológiai aktivitású és/vagy szenzibilizáló tulajdonságokkal rendelkező) kémiai anyagok.
- Adott esetben az erre a célra létrehozott létesítményben vagy kampányszerűen gyártott terméktípusok.
- Adott esetben az alkalmazott folyamatanalitikai technológia (PAT): általános nyilatkozat a vonatkozó technológiáról és a kapcsolódó számítógépes rendszerekről.

6.2. Folyamatvalidálás:

- A folyamatvalidálásra vonatkozó általános politika rövid leírása.
- Az újrafeldolgozási vagy átdolgozási politika rövid leírása.

6.3. Anyaggazdálkodás és raktározás

- A gyártás során felhasznált anyagok –beleértve a csomagolóanyagokat, az ömlesztett termékeket és a késztermékeket – kezelésére vonatkozó intézkedések rövid leírása. A mintavételre, karantén alá helyezésre, felszabadításra és tárolásra is ki kell térni.
- Az elutasított anyagok és termékek kezelésére vonatkozó intézkedések rövid leírása.

7. MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS

- A gyártóhelyen végzett minőség-ellenőrzési tevékenységek rövid leírása a fizikai, kémiai, mikrobiológiai és biológiai vizsgálatok tekintetében.

8. SZÁLLÍTÁS, PANASZOK, TERMÉKHIBÁK ÉS VISSZAHÍVÁSOK

8.1. Szállítási intézkedések (a gyártó szerepétől függően):

- Azon vállalatok típusai (nagykereskedelmi engedélyek jogosultjai, gyártási engedélyek jogosultjai stb.) és telephelyei (EU/EGT, USA stb.), amelyeknek a termékeket a gyártóhelyről szállítják.
- Az annak ellenőrzésére szolgáló rendszer leírása, hogy az egyes vevők/címzettek jogosultak-e a termék gyártótól való átvételére.
- A tranzit során a megfelelő környezeti feltételeket biztosító rendszer rövid leírása, például hőmérséklet-ellenőrzés/-szabályozás.
- A termékek forgalmazására vonatkozó rendelkezések és a termékek nyomomonkövethetőségét biztosító módszerek.
- Az annak megakadályozása érdekében hozott intézkedések, hogy a gyártók termékei bekerüljenek az illegális ellátási láncba.

⁽²⁾ Az 1. vagy 2. függelékben megadott információkra való kereszthivatkozás elfogadható.

8.2. Panaszok, termékhibák és visszahívások

- A panaszok, termékhibák és visszahívások kezelésére szolgáló rendszer rövid leírása.

9. ÖNELLENŐRZÉS

- Az önellenőrzési rendszer rövid leírása, különös tekintettel a tervezett ellenőrzések tárgyát képező területek kiválasztásához használt kritériumokra, a gyakorlati intézkedésekre és a nyomonkövetési tevékenységekre.

Függelékek

- 1. függelék: Az érvényes gyártási engedély másolata.
 - 2. függelék: A gyártott gyógyszerformák jegyzéke, beleértve a felhasznált gyógyszerhatóanyagok INN-nevét vagy (ha van ilyen) általánosan használt nevét.
 - 3. függelék: A helyes gyártási gyakorlat érvényes tanúsítványának másolata.
 - 4. függelék: A bérnyártók és laboratóriumok jegyzéke, beleértve a címet és elérhetőséget, valamint az ilyen kiszervezett tevékenységek ellátási láncainak folyamatábrája.
 - 5. függelék: Szervezeti ábrák.
 - 6. függelék: A gyártási területek elrendezése, beleértve az anyagok és a személyzet mozgását, valamint az egyes terméktípusok (gyógyszerformák) gyártási folyamatainak általános folyamatábráit, továbbá a raktárak és tárolóterületek elrendezése.
 - 7. függelék: A vízrendszerek sematikus rajzai.
 - 8. függelék: A főbb gyártási és laboratóriumi berendezések jegyzéke.
-

VII. MELLÉKLET

IONIZÁLÓ SUGÁRZÁS HASZNÁLATA AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK GYÁRTÁSA SORÁN

I. ÁLTALÁNOS

Az ebben a mellékletben meghatározott követelmények az ionizáló sugárzásnak az állatgyógyászati készítmények gyártása során történő használatára vonatkoznak. Az ebben a mellékletben meghatározott egyedi követelmények csak az ionizáló sugárzási eljárásra vonatkoznak, a gyártási folyamat egyéb szempontjainak adott esetben az ebben a rendeletben meghatározott követelményeknek kell megfelelniük.

A forgalombahozatali engedélyben meg kell adni az előírt sugárdózist és a kapcsolódó határértékeket.

II. HELYISÉGEK

A helyiségeket úgy kell kialakítani és használni, hogy a keresztszennyeződés megakadályozása érdekében a besugárzott és be nem sugárzott tárolótartályok elkülönüljenek egymástól. Amennyiben az anyagok kezelése zárt besugárzási tartályokban történik, előfordulhat, hogy nem szükséges elkülöníteni a gyógyszergyártásban való felhasználásra szánt anyagokat a más típusú anyagoktól, feltéve, hogy nem áll fenn annak a kockázata, hogy az utóbbiak beszennyezik az előbbieket. A termékek sugárforrásból származó radionuklid általi szennyeződésének lehetőségét ki kell zárni.

III. BERENDEZÉSEK

III.1. Dózismérők

III.1.1. A dózismérőket a vonatkozó standardoknak megfelelően kalibrálni kell. Írásban, megfelelő indokolással dokumentálni kell a kalibrálás érvényességi idejét, amelyet be kell tartani.

III.1.2. Általában ugyanazt a műszert kell használni a dózismérők kalibrációs görbéjének meghatározására és a besugárzás utáni abszorbanciaváltozásuk mérésére. Eltérő műszer használata esetén meg kell állapítani az egyes műszerek abszolút abszorbanciáját.

III.1.3. Az alkalmazott dózismérő típusától függően kellően figyelembe kell venni a pontatlanságok lehetséges okait, beleértve a nedvességtartalom változását, a hőmérsékletváltozást, a besugárzás és a mérés között eltelt időt vagy a sugárdózis mértékét.

III.1.4. A dózismérők abszorbanciaváltozásának mérésére használt műszer hullámhosszát és a dózismérők vastagságának mérésére szolgáló műszert a stabilitástól, rendeltetési céltól és alkalmazástól függően megállapított időközönként rendszeres kalibrációs ellenőrzésnek kell alávetni.

III.2. Besugárzó berendezések

III.2.1. Minősítés

III.2.1.1. Megfelelő dokumentációval igazolni kell, hogy a besugárzó berendezések képesek az előre meghatározott határértékeken belül konzisztens módon működni a folyamat specifikációi szerinti működtetés esetén. Ebben az összefüggésben az előre meghatározott határértékek azok a maximális és minimális sugárdózisok, amelyeket a besugárzási tartály a tervezésénél fogva elnyel. Nem fordulhat elő, hogy a kezelőszemélyzet tudta nélkül megváltozzon a besugárzó berendezés működése és ezáltal az említett határértékeknek nem megfelelő sugárdózis érje a tartályt.

III.2.1.2. Ha a folyamatban vagy a besugárzó berendezésben olyan változás következik be, amely befolyásolná a besugárzási tartály felé irányuló sugárdózis eloszlását (például a rádforrás cseréje), újra kell értékelni, hogy a besugárzó berendezés továbbra is következetesen működik-e az előre meghatározott határértékeken belül. A szükséges értékelés mértéke a besugárzó berendezésben vagy a töltetben bekövetkezett változás mértékétől függ.

III.2.2. *Gammasugárzó berendezések*

III.2.2.1. Kialakítás

A besugárzó berendezést annak figyelembevételével kell megtervezni, hogy a besugárzó berendezés bármely pontján a besugárzási tartály adott része által elnyelt sugárdózist a következő tényezők befolyásolhatják:

- a sugárforrás aktivitása és geometriája,
- a sugárforrás és a tartály közötti távolság,
- az időmérő berendezéssel vagy a továbbító szerkezet sebességével szabályozott besugárzási időtartam,
- az anyag összetétele és sugárelnyelő képessége, figyelembe véve mindazokat az egyéb termékeket, amelyek a sugárforrás és a besugárzási tartály adott része között helyezkednek el,
- folyamatos üzemmód esetén a tartályok útvonala, tételenkénti besugárzás esetén a tölteti minta,
- az expozíciós ciklusok száma.

III.2.2.2. A sugárdózis eloszlásának feltérképezése

A sugárdózis eloszlásának feltérképezésére szolgáló eljárás eredményeként meghatározható a termék által és a tartály felületén elnyelt legkisebb és legnagyobb sugárdózis mértéke adott besugárzási paraméterek, sugárelnyelő képesség és tölteti minta mellett.

A dóziseloszlás feltérképezésére szolgáló eljárásra a következő szempontok vonatkoznak:

- a) A besugárzó berendezést meg kell tölteni a termékutánzatokat vagy a reprezentatív, egységes sugárelnyelő-képességű terméket tartalmazó besugárzási tartályokkal. Dózismérőket kell elhelyezni legalább három megtöltött, a besugárzó berendezésen áthaladó besugárzási tartályban, amelyet hasonló tartályok vagy termékutánzatok vesznek körül. Ha a terméket nem egyenletes elosztva helyezik el a tartályban, több tartályba kell dózismérőt helyezni.
- b) A dózismérők elhelyezése a besugárzási tartályok méretétől függ. Például 1 m x 1 m x 0,5 m tartálméretig megfelelő lehet, ha a dózismérőket mindhárom kiterjedési irányban 20 cm-enkénti rácszatnak megfelelően a tartály teljes térfogatában, a külső felületet is beleértve helyezik el. Ha a korábbi besugárzási teljesítményjellemzők alapján ismert a legnagyobb és legkisebb sugárdózis várható helye, azokról a helyekről, ahol átlagos sugárértéket mértek, egyes dózismérők áthelyezhetők egymástól 10 cm-es távolságban a kiugró sugárzási értékű területekre.
- c) Ideális esetben a nagyobb pontosság kedvéért összehasonlító dózismérőket kell használni. Használhatók rutin dózismérők, de a várható legkisebb és legnagyobb sugárdózis helyén tanácsos melléjük összehasonlító dózismérőt is elhelyezni ugyanúgy, mint minden többször használatos besugárzási tartályban arra a helyre, ahol a rendszeres ellenőrzést végzik. A dózisértékek mérése véletlenszerű bizonytalansággal jár, amelyet az ismételt mérések szórásából meg lehet becsülni.
- d) Az annak biztosításához szükséges, rutin dózismérőkkel mért legkisebb sugárdózis nagyságát, hogy minden besugárzási tartály megkapja a legkisebb szükséges sugárdózist, a használt rutin dózismérők véletlenszerű ingadozásának ismeretében kell megállapítani.
- e) A besugárzó berendezés paramétereit állandó értéken kell tartani, ellenőrizni kell és fel kell jegyezni a dóziseloszlás feltérképezése során. A feljegyzett adatokat a dozimetriai eredményekkel és minden más létrehozott adattal együtt meg kell őrizni.

III.2.3. *Elektronsugaras besugárzók*

III.2.3.1. Kialakítás

A besugárzó berendezést annak figyelembevételével kell kialakítani, hogy a besugárzott termék adott része által a besugárzó berendezés bármely pontján elnyelt dózist a következő tényezők befolyásolhatják:

- a sugárnyaláb jellemzői, amelyek a következők: elektronenergia, átlagos sugáráram, sugárnyalábszélesség és egyenmőség,
- a továbbító szerkezet sebessége,

- a termék összetétele és sugárelnyelő képessége,
- a sugárkibocsátó nyílás és a termék adott része közti anyag összetétele, sugárelnyelő képessége és vastagsága,
- a sugárkibocsátó nyílás és a tartály távolsága.

III.2.3.2. A sugárdózis eloszlásának feltérképezése

A sugárdózis eloszlásának feltérképezésére szolgáló eljárás eredményeként meghatározható a termék által és a tartály felületén elnyelt legkisebb és legnagyobb sugárdózis mértéke adott besugárzási paraméterek, sugárelnyelő képesség és tölteti minta mellett.

A dóziseloszlás feltérképezésére szolgáló eljárás során dózismérőket kell elhelyezni a sugárzást elnyelő egynemű termékutánzat lemezei közé vagy az egyenletes sugárelnyelő-képességű reprezentatív termékek rétegei között úgy, hogy legalább tíz mérést el lehessen végezni az elektronsugarak legnagyobb értékhatárain belül. A III.2.2.2. szakasz b)–d) pontjában meghatározott követelményeket is alkalmazni kell.

IV. DOKUMENTÁCIÓ

- IV.1. Az átvett, besugárzott és elküldött tartályok számát egyeztetni kell egymással és a kapcsolódó dokumentációval. Minden eltérést jelenteni és orvosolni kell.
- IV.2. A besugárzást végző kezelő írásban tanúsítja, hogy egy adott tételben vagy szállítmányban mekkora sugárdózis érte az egyes besugárzott tartályokat.
- IV.3. Az egyes besugárzási tételek esetében a folyamatra és az ellenőrzésre vonatkozó nyilvántartásokat a kijelölt felelős személy ellenőrzi és aláírja, és ezeket a nyilvántartásokat meg kell őrizni.
- IV.4. A besugárzó berendezés validálásához/minősítéséhez kapcsolódó dokumentációt, attól függően, hogy melyik időtartam hosszabb, a lejárat időpontjától számított egy évig vagy legalább a besugárzó berendezés által feldolgozott utolsó termék felszabadítását követő öt évig meg kell őrizni.

V. MŰVELETEK

V.1. Általános

- V.1.1. A besugárzási tartályokat a validáláskor meghatározott tölteti mintának megfelelően kell elhelyezni a berendezésben.
- V.1.2. A folyamat során a besugárzási tartályokat érő sugárdózist ellenőrizni kell validált dozimetriai eljárásokkal. E sugárdózis és a tartályban levő termék által elnyelt sugárdózis közti viszonyszámot a folyamat validálása során és a besugárzó berendezés minősítésének részeként kellett megállapítani.
- V.1.3. A besugárzott és a nem besugárzott tartályok megkülönböztetésére besugárzásjelzőket kell használni. Ezek azonban nem lehetnek a megkülönböztetés egyedüli eszközei, és nem is tekinthetők elégségesnek a műveletek elvégzésének jelzésére.
- V.1.4. Kevert töltetű tartályokkal csak akkor végezhetők besugárzási műveletek a besugárzási kamrában, ha bizonyított, hogy az egyes tartályokat érő sugárdózis a meghatározott határértékek közé esik.

V.1.5. Ha a berendezés működési elve miatt a termék a szükséges sugárdózist egynél többszöri besugárzás vagy a besugárzó berendezésben való többszöri megfordulás után kapja meg, ezt a szerződés részeként meg kell határozni, beleértve az előre meghatározott időtartamra vonatkozó részleteket. A besugárzás előre nem tervezett megszakításairól, amelyek miatt a besugárzási műveletek időtartama meghaladja a szerződésben meghatározott specifikációk szerinti időtartamot, értesíteni kell a megbízót, aki tájékoztatja erről a meghatalmazott személyt.

V.1.6. A nem besugárzott terméket a besugárzott termékektől mindig el kell különíteni. E célkitűzés elérésének módszerei közé tartozik a besugárzásjelzők használata és a helyiségek megfelelő kialakítása.

V.2. **Gammasugárzó berendezések**

V.2.1. A folyamatos üzemmódra ⁽¹⁾ a következők vonatkoznak:

- a) a dózismérőket úgy kell elhelyezni, hogy a besugárzás során legalább kettőt mindig sugárhatás érjen;
- b) a sugárforrás megfelelő helyzetét jelezni kell, és kényszerkapcsolat van a sugárforrás helyzete és a továbbító szerkezet mozgása között. A továbbító szerkezet sebességét állandóan ellenőrizni kell, és az adatokat fel kell jegyezni.

V.2.2. A tételenkénti besugárzásra ⁽²⁾ a következők vonatkoznak:

- a) legalább két dózismérőt kell elhelyezni oda, ahol a legkisebb sugárhatás éri;
- b) a sugárforrás mozgását és a besugárzási időt minden egyes tétel esetében ellenőrizni kell, és az adatokat fel kell jegyezni.

V.2.3. Azokban esetekben, amikor egy adott nagyságú sugárdózissal kívánják elvégezni a besugárzást, az időtartamot vagy a továbbító szerkezet sebességét át kell állítani, ha kimerül a sugárforrás, vagy ha túl nagy a sugárzás mértéke. Az időtartam hosszára vagy a továbbító szerkezet sebességére vonatkozó validálási időtartamot fel kell jegyezni, és attól nem lehet eltérni.

V.3. **Elektronsugaras besugárzók**

V.3.1. Minden tartályra dózismérőt kell helyezni.

V.3.2. Az elektronnyaláb-áram átlagértékét, az elektronenergiát, a letapogatás szélességét és a továbbító szerkezet sebességét folyamatosan fel kell jegyezni. Ezeket a változókat – a továbbító szerkezet sebessége kivételével – a III.2.1. szakasz szerint előre meghatározott határértékeken belül kell tartani.

VI. FOLYAMATVALIDÁLÁS

VI.1. A folyamat validálásával igazolni kell, hogy a termék által elnyelt sugárdózis eléri a kívánt eredményt.

VI.2. A validálás akkor, amikor a tartályt előre meghatározott elhelyezési rend szerint töltik meg termékkel, magában foglalja a besugárzási tartályon belül elnyelt sugárdózis eloszlásának feltérképezését is.

VI.3. A besugárzási eljárásra vonatkozó specifikáció legalább a következőket tartalmazza:

- a) a termék csomagolásának részletei;
- b) a besugárzási tartályban lévő termékre vonatkozó tölteti minta. Ha a besugárzási tartályok vegyes termékeket tartalmaznak, különös gondot kell fordítani arra, nehogy a nehezebben áthatolható termékek ne kapják meg a szükséges dózist, és nehogy árnyékot vessenek más termékekre. Minden kevert rakomány esetében meg kell határozni és validálni kell a termékek elhelyezési rendjét;

⁽¹⁾ E melléklet alkalmazásában a „folyamatos üzemmód” olyan besugárzási művelettípus, amelynek során egy automatikus rendszer a termékeket a besugárzási kamrába továbbítja, meghatározott útvonalon és megfelelő sebességgel elhaladva a sugárforrás előtt, majd kivezeti a kamrából.

⁽²⁾ E melléklet alkalmazásában a „tételenkénti besugárzás” olyan besugárzási művelettípust jelent, amelynél a termék adott helyen helyezkedik el a sugárforrás körül, és a sugárzás ideje alatt nem toltható be vagy nem távolítható el onnan.

- c) tételenkénti besugárzás esetén a sugárforrás körül elhelyezett, folyamatos üzemmód esetén pedig a kamrán áthaladó besugárzási tartályok tölteti mintája;
- d) a termék és a mellé helyezett rutin dózismérő által elnyelt sugárdózis megengedett alsó és felső határértéke;
- e) a besugárzási tartály és az ellenőrzési céllal mellé helyezett rutin dózismérő által elnyelt sugárdózis megengedett alsó és felső határértéke;
- f) a folyamat egyéb paraméterei, például a sugárdózis nagysága, a besugárzás megengedhető leghosszabb ideje, a besugárzások száma stb.

Ha a besugárzást kiszervezik harmadik félnek, a d) és az e) pontban leírtakat részletezni kell a szerződésben.

VII. MIKROBIOLÓGIAI ELLENŐRZÉS

A mikrobiológiai ellenőrzés az állatgyógyászati készítmény gyártójának felelőssége. A forgalombahozatali engedélyben meghatározottak szerint a besugárzás előtt szükség lehet környezeti nyomon követésre és a bioterhelés ellenőrzésére.

VIII. ALVÁLLALKOZÓK IGÉNYBEVÉTELE

- VIII.1. Ha a besugárzással történő kezelést alvállalkozásba adják, az alvállalkozónak megfelelő gyártási engedéllyel kell rendelkeznie.
- VIII.2. Az állatgyógyászati készítmény gyártója felel a termék minőségéért, beleértve a besugárzás céljának elérését. A besugárzási folyamat alvállalkozója biztosítja, hogy a gyártó által előírt sugárzási dózis érje a besugárzási tartályt (azt a legkülső tartályt, amelyben a termékeket besugározzák).

VIII. MELLÉKLET

I. Mintadokumentum a részleges gyártás igazolására

[A GYÁRTÁSI TEVÉKENYSÉGET VÉGZŐ GYÁRTÓ LEVELÉNEK FEJLÉCE]

1. A termék neve és a gyártási szakasz leírása (például paracetamol tabletták, elsődlegesen buboréksomagolás).
2. A gyártási tétel száma.
3. A részleges gyártást végző gyártóhely neve és címe.
4. Hivatkozás a felek közötti felelősségi köröket részletező írásbeli megállapodásra (a 43. cikkel összhangban).
5. Igazoló nyilatkozat:

Igazolom, hogy a 4. szakaszban említett írásbeli megállapodásban szereplő gyártási szakaszok teljes mértékben megfelelnek az EU-ban alkalmazandó helyes gyártási gyakorlat követelményeinek, valamint a [tételt tanúsító és felszabadító megbízó/gyártó] által előírt, a megállapodásban szereplő feltételeknek.
6. A részleges gyártást igazoló meghatalmazott személy neve.
7. A részleges gyártást igazoló meghatalmazott személy aláírása.
8. Aláírás kelte.

II. Mintadokumentum a gyártási tétel felszabadítására vonatkozó tanúsítványhoz

[A TÉTelt TANÚSÍTÓ ÉS FELSZABADÍTÓ GYÁRTÓ LEVELÉNEK FEJLÉCE]

1. Név, hatóanyag-tartalom/hatáserősség, gyógyszerforma és a csomagolás mérete (megegyezik a késztermék csomagolásán található szöveggel).
2. A késztermék gyártási tételének száma.
3. A tétel rendeltetési országa/országai, legalább akkor, ha az EU-n belül található(k).
4. Tanúsító nyilatkozat:

Tanúsítom, hogy a késztermék e tételének valamennyi gyártási szakasza teljes mértékben megfelel az EU-ban alkalmazandó helyes gyártási gyakorlat követelményeinek és a [csak a tétel kivitele esetén kell beilleszteni: rendeltetési ország(ok) által kiadott] forgalombahozatali engedély követelményeinek.
5. A tételt tanúsító meghatalmazott személy neve.
6. A tételt tanúsító meghatalmazott személy aláírása.
7. Aláírás kelte.

IX. MELLÉKLET

VALÓS IDEJŰ FELSZABADÍTÁSI VIZSGÁLAT ÉS PARAMETRIKUS FELSZABADÍTÁS

I. VALÓS IDEJŰ FELSZABADÍTÁSI VIZSGÁLAT

- I.1. A valós idejű felszabadítási vizsgálati megközelítés szerint a gyártási tételek felszabadításával összefüggésben a végtermék vizsgálata helyettesíthető a folyamat közbeni nyomon követés és ellenőrzések együttes alkalmazásával. Ez a megközelítés csak akkor alkalmazható, ha a forgalombahozatali engedélyben engedélyezték.
- I.2. A valós idejű felszabadítási vizsgálati stratégia tervezésekor a következő minimumkövetelményeket kell figyelembe venni:
- a folyamat közbeni releváns anyagjellemzők és a releváns folyamatparaméterek javasolt valós idejű mérésének és ellenőrzésének pontosan előre kell jeleznie a kapcsolódó késztermék-jellemzőket;
 - tudományosan igazolni kell, hogy a releváns értékelt anyagjellemzők és folyamatellenőrzések együttes használata alkalmas a végtermék vizsgálatának helyettesítésére;
 - a folyamatra vonatkozó mérések (folyamatparaméterek és anyagjellemzők) és a gyártási folyamat során keletkező bármely más vizsgálati adatok együttes használatának szilárd alapot kell biztosítania a gyártási tétel felszabadítására vonatkozó döntéshez.
- I.3. A valós idejű felszabadítási vizsgálati stratégiát integrálni és ellenőrizni kell a gyógyszerminőségügyi rendszer keretében, különös tekintettel a következőkre:
- a) a személyzet: a valós idejű felszabadítási vizsgálat végrehajtásához egy olyan többfunkciós/több tudományágat átfogó csoport szakértelmére van szükség, amely releváns tapasztalattal rendelkezik például a mérnöki tudományok, az analitika, a kemometria modellezés, illetve a statisztika terén;
 - b) az ellenőrzési stratégia: a valós idejű felszabadítási vizsgálatok végrehajtásakor rendkívül fontos biztosítani a gyártási folyamat során alkalmazott ellenőrzések megbízhatóságát, valamint azt, hogy ezek alkalmasak legyenek a termék minőségének és a következtetes gyártásnak a biztosítására. Az ellenőrzési stratégiát az életciklus során a megszerzett ismeretek fényében és a minőségügyi kockázatkezelési elvekkel összhangban ki kell igazítani;
 - c) a változások kezelése: a 26. cikk (3) bekezdésében meghatározott követelmények különösen relevánsak a valós idejű felszabadítási vizsgálatok során;
 - d) a validálási és minősítési politika: az in-line ⁽¹⁾ és on-line ⁽²⁾ analitikai módszerek minősítése és validálása különösen fontos a valós idejű felszabadítási vizsgálatok végrehajtásakor, különösen fejlett analitikai módszerek alkalmazása esetén. Különös figyelmet kell fordítani arra a helyre, ahol a gyártóberendezésen belül a mintavevő szondát elhelyezik;
 - e) alaposan ki kell vizsgálni minden eltérést vagy folyamathibát, és megfelelően nyomon kell követni minden olyan kedvezőtlen trendet, amely a folyamat, a berendezések vagy a létesítmények ellenőrzési állapotának változására utal;
 - f) fontos az adatgyűjtés és -elemzés révén történő folyamatos tanulás a termék életciklusa során. A gyártóknak tudományosan értékelniük kell az adatokat (beleértve az adattrendeket) annak értékelése céljából, hogy milyen módon javítható a minőség és/vagy a következtetés. A változtatások végrehajtására a 26. cikk (3) bekezdése alkalmazandó.

⁽¹⁾ A vizsgálóberendezést beépítik a gyártósorba, és az elemzésre gyártási körülmények között kerül sor. A mérést követően a minta folyamatosan halad előre a folyamatáramban. Ez volt a valós idejű elemzés eredeti módszere.

⁽²⁾ A mintát statisztikailag reprezentatív módon eltávolítják a gyártósorról, és bevezetik a mérési zónába. A mérési feltételek hasonlóak a gyártósori feltételekhez. A mérést követően a minta elvezethető hulladékként vagy visszavezethető a gyártósorra.

I.4. Amennyiben a forgalombahozatali engedélyben jóváhagyták a valós idejű felszabadítási vizsgálatot, ezt a megközelítést kell rutinszerűen alkalmazni a gyártási tételek felszabadítása során, és az nem helyettesíthető a végtermék vizsgálatával (kivéve, ha módosulnak a forgalombahozatali engedély feltételei). Abban az esetben, ha a valós idejű felszabadítási vizsgálat eredményei nem megfelelőek, vagy a trend a meg nem felelés felé mutat, alapos vizsgálatot kell végezni. A vizsgálat eredményeit megfelelően figyelembe kell venni a gyártási tételek felszabadításáról való döntéshez (a felszabadításra csak akkor kerülhet sor, ha megállapítást nyer, hogy a termék megfelel a forgalombahozatali engedély feltételeinek és a helyes gyártási gyakorlatnak). A trendeket megfelelően nyomon kell követni.

I.5. A jóváhagyott valós idejű felszabadítási vizsgálatot közvetetten ellenőrzött jellemzőket (például a tartalom egységességét) fel kell tüntetni a tételek vizsgálati tanúsítványában. A végtermék vizsgálata tekintetében jóváhagyott módszert meg kell említeni, és az eredményeket „Vizsgálat esetén megfelelő” megjegyzéssel kell ellátni az alábbi lábjegyzettel együtt: „Jóváhagyott valós idejű felszabadítási vizsgálatot ellenőrizve”.

II. PARAMETRIKUS FELSZABADÍTÁS

II.1. A végsterilizált termékek parametrikus felszabadítása egy tételnek a kritikus folyamatellenőrzési paraméterek felülvizsgálatán alapuló felszabadítását jelenti a végtermék-sterilitást célzó vizsgálat helyett. A végsterilizációra vonatkozóan az I. mellékletben meghatározott követelmények alkalmazandók.

II.2. A végtermék-sterilitási vizsgálat korlátozottan képes kimutatni a szennyeződést, mivel a tétel teljes méretéhez képest csak kis számú mintát használ, továbbá azért is, mert elképzelhető, hogy a tápközeg csak néhány, de nem mindegyik mikroorganizmus szaporodását idézi elő. Ezért a végtermék-sterilitási vizsgálat csak lehetőséget kínál a sterilítást biztosító rendszer súlyos hiányosságainak észlelésére (ezek olyan hiányosságok, amelyek nagyszámú termékegység szennyeződését eredményezik, vagy olyan mikroorganizmusok általi szennyeződéshez vezetnek, amelyek szaporodását az előírt tápközeg elősegíti). Ezzel szemben a gyártásközi ellenőrzésekből (például a termék sterilizálását megelőző bioterhelés-ellenőrzésből vagy a környezeti monitoringból) és a releváns sterilizálási paraméterek nyomon követéséből származó adatok pontosabb és relevánsabb információkkal szolgáltathatnak a termék sterilitásának biztosításához.

II.3. A parametrikus felszabadítás csak a végleges tárolótartályukban nedves hő, száraz hő vagy ionizáló sugárzás (dozimetrikus felszabadítás) használatával sterilizált termékek esetében alkalmazható, az Európai Gyógyszerkönyv követelményeinek megfelelően. Ezenkívül követelmény, hogy a gyártó bizonyítottan megfeleljen a helyes gyártási gyakorlatnak, és megbízható sterilításbiztosítási programmal rendelkezzen a következetes folyamatellenőrzés és folyamatismeret igazolására.

II.4. A sterilításbiztosítási programot dokumentálni kell, és a programnak tartalmaznia kell legalább a kritikus folyamatparaméterek azonosítását és nyomon követését, a sterilizáló ciklus kidolgozását és validálását, a tárolótartály/csomagolás sértetlenségének validálását, a bioterhelés ellenőrzését, a környezeti nyomonkövetési programot, valamint a személyzetre, helyiségekre, berendezésekre és kiszolgáló rendszerekre vonatkozó releváns szempontokat.

II.5. A kockázatkezelés a parametrikus felszabadítás alapvető szempontja, és azon tényezők mérséklésére összpontosít, amelyek növelik annak kockázatát, hogy nem sikerül minden tétel minden egységében elérni és fenntartani a sterilítást. Ha egy új termék vagy folyamat esetében mérlegelik a parametrikus felszabadítás lehetőségét, a folyamat kidolgozása során kockázatértékelést kell végezni, beleértve adott esetben a meglévő termékek gyártási adatainak értékelését. Ha egy meglévő termék vagy folyamat esetében mérlegelik a parametrikus kibocsátás lehetőségét, a kockázatértékelésnek a korábbi adatok értékelésére is ki kell terjednie.

II.6. A parametrikus felszabadítási folyamatban részt vevő személyzetnek tapasztalattal kell rendelkeznie a következő területeken: mikrobiológia, sterilításbiztosítás, mérnöki tudományok, gyártás és sterilizálás. A parametrikus felszabadításban részt vevő személyzet képesítését, tapasztalatát és képzését dokumentálni kell.

II.7. Minden olyan javasolt változtatást, amely hatással lehet a sterilitás biztosítására, a 26. cikk (3) bekezdésével összhangban megfelelő, a sterilításbiztosítás terén képesítéssel és tapasztalattal rendelkező személyzetnek kell kezelnie.

- II.8. A parametrikus felszabadítás elősegítése érdekében a termékre és az elsődleges csomagolóanyagra vonatkozóan a sterilizálást megelőző bioterhelés-ellenőrzési programot kell kidolgozni. Az ellenőrzést minden egyes tétel esetében el kell végezni, és a megtöltött egységek sterilizálás előtti mintavételi helyeinek a legrosszabb forgatókönyvön kell alapulniuk, és reprezentatívnak kell lenniük a tételre nézve. Minden észlelt organizmust azonosítani kell annak igazolására, hogy nem spóráképző organizmus, amely ellenállóbb lehet a sterilizálási eljárással szemben.
- II.9. A sterilizálás során a kritikus folyamatparaméterek megfelelő mérése a parametrikus felszabadítási program alapvető követelménye. Meg kell határozni a folyamatmérő eszközökre vonatkozó standardokat, és a kalibrálásnak visszavezethetőnek kell lennie a nemzeti vagy nemzetközi szabványokra.
- II.10. A kritikus folyamatparamétereket meg kell határozni és rendszeres időközönként újra kell értékelni. A működési tartományokat a sterilizálási folyamat, a folyamatképesség, a kalibrálási tűréshatárok és a paraméterek kritikussága alapján kell kialakítani.
- II.11. A sterilizáló rutinellenőrzésénél igazolni kell, hogy a meghatározott folyamathoz szükséges validált feltételek minden ciklusban teljesülnek. A kritikus folyamatokat külön figyelemmel kell kísérni a sterilizálási szakaszban.
- II.12. Sterilizálási nyilvántartást kell vezetni, amelynek tartalmaznia kell az összes kritikus folyamatparamétert. A sterilizálási nyilvántartásokat legalább két független rendszerrel kell ellenőrizni a specifikációknak való megfelelés szempontjából. Ezek a rendszerek vagy két személyből, vagy egy validált számítógépes rendszerből és egy személyből állhatnak.
- II.13. A parametrikus felszabadításnak a forgalombahozatali engedélyben történő jóváhagyását követően a gyártási tétel felszabadítására vagy elutasítására vonatkozó döntéseknek a jóváhagyott specifikációkon és a kritikus folyamatellenőrzési adatok felülvizsgálatán kell alapulniuk. A sterilizáló rutinellenőrzéseit, a változásokat, az eltéréseket, a nem tervezett és a rutinszerű tervezett karbantartási tevékenységeket a termékek forgalomba hozatala előtt nyilvántartásba kell venni, értékelni kell és jóvá kell hagyni. A parametrikus felszabadításra vonatkozó specifikációknak való meg nem felelés nem bírálható felül sterilítási vizsgálattal.
-