



2025/2091

2025 10 27

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2025/2091

2025 m. spalio 17 d.

kuriuo pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 nustatoma geroji veterinarinių vaistų gamybos praktika

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2018 m. gruodžio 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 dėl veterinarinių vaistų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/82/EB ⁽¹⁾, ypač į jo 93 straipsnio 2 dalį,

kadangi:

- (1) pagal Reglamentą (ES) 2019/6, gamybos leidimo turėtojai (toliau – gamintojai) privalo laikytis gerosios gamybos praktikos. Gerosios gamybos praktikos reikalaujama laikytis gaminant veterinarinius vaistus Sąjungoje, įskaitant eksportui skirtų veterinarinių vaistų gamybą, taip pat importuojant veterinarinius vaistus į Sąjungą;
- (2) Komisija turi patvirtinti Sąjungoje taikomą gerąją veterinarinių vaistų gamybos praktiką. Sąjungoje taikoma geroji gamybos praktika ir toliau turėtų būti derinama su atitinkamais tarptautiniais standartais;
- (3) tam tikrų rūšių veterinarinių vaistų gamybai reikia skirti ypatingą dėmesį. Sterilių veterinarinių vaistų gamybai ir aseptinei gamybai turėtų būti taikomi papildomi reikalavimai. Gatavo vaisto sterilumo tyrimo galimybės aptikti užterštumą yra ribotos. Kita vertus, duomenys, gauti atliekant proceso kontrolę ir stebint atitinkamus sterilizavimo parametrus, gali suteikti tikslesnės ir aktualesnės informacijos vaisto sterilumui užtikrinti. Todėl sterilumui įrodyti nereikėtų pasikliauti vien tik gatavo vaisto tyrimais;
- (4) papildomi reikalavimai taip pat turėtų būti taikomi biologinių ir imunologinių veterinarinių vaistų gamybai, įskaitant darbuotojų ir aplinkos apsaugos priemones, taip pat turėtų būti taikomi konkretūs kokybės ir atsekamumo reikalavimai, susiję su biologinės kilmės medžiagų naudojimu. Tais atvejais, kai procesas nuo veikliosios medžiagos gavimo ar išskyrimo iš biologinio šaltinio iki gatavo vaisto (pvz., veterinarinių vaistų, sudarytų iš ląstelių, virusinių vakcinų ar bakteriofagų) gamybos yra nenutrūkstamas, veikliųjų medžiagų gerosios gamybos praktikos reikalavimai neturėtų būti taikomi. Vietoj to visam gamybos procesui turėtų būti taikomi šiame reglamente nustatyti reikalavimai. Tačiau šis reglamentas neturėtų būti taikomas inaktyvintų imunologinių veterinarinių vaistų, kurie gaminami iš patogenų ir antigenų, gautų iš epizootinio vieneto gyvūno ar gyvūnų ir naudojamų tam gyvūnui ar gyvūnams gydyti tame pačiame epizootiniame viename, arba naudojami gyvūnui ar gyvūnams gydyti viename, kuris turi patvirtintą epizootinę sąsają, gamybai;
- (5) ypatingą dėmesį reikia skirti augalinių veterinarinių vaistų, veterinarinių vaistų, skirtų dėti į vaistinius pašarus, veterinarinių vaistų nuo ektoparazitų, skirtų išoriniam naudojimui, skysčių, kremų ir tepalų, medicininių dujų ir slėginių dozuojamųjų aerozolinių veterinarinių vaistų, skirtų įkvėpti, gamybai. Todėl būtina nustatyti tam tikrus gerosios gamybos praktikos reikalavimų pakeitimus arba, kai tinkama, papildomus tiems vaistams taikytinus reikalavimus;

⁽¹⁾ OL L 4, 2019 1 7, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) homeopatinių veterinarinių vaistų, kuriems taikoma registravimo procedūra pagal Reglamento (ES) 2019/6 86 straipsnio 1 dalį, gamyba turi atitikti gerąją gamybos praktiką. Šiame reglamente nustatyti reikalavimai turėtų būti taikomi atsižvelgiant į tai, kad tokiems vaistams rinkodaros leidimas nesuteiktas. Todėl nuorodos į šių vaistų rinkodaros leidimo sąlygas turėtų būti suprantamos kaip nuorodos į registracijos sąlygas;
- (7) pagal Reglamentą (ES) 2019/6, gerosios gamybos praktikos sertifikatai turi būti išduodami, kai įrodoma atitiktis šiame reglamente nustatytiems reikalavimams. Siekiant nevaržyti naujų koncepcijų ar naujų technologijų kūrimo, gamintojams turėtų būti leidžiama taikyti metodus, alternatyvius šiame reglamente nustatytiems metodams, tik jeigu jie gali įrodyti, kad taikant alternatyvų metodą galima pasiekti tuos pačius tikslus ir kad užtikrinama veterinarinio vaisto kokybė, saugumas ir veiksmingumas, taip pat jo atitiktis rinkodaros leidimo sąlygoms;
- (8) geroji gamybos praktika turėtų būti taikoma visą veterinarinio vaisto gyvavimo ciklą, įskaitant technologijų perdavimą, iki pat gamybos nutraukimo;
- (9) kad gamintojas galėtų laikytis gerosios gamybos praktikos, būtinas gamintojo ir rinkodaros leidimo turėtojo bendradarbiavimas. Jeigu gamintojas ir rinkodaros leidimo turėtojas yra skirtingi juridiniai asmenys, gamintojo ir rinkodaros leidimo turėtojo pareigos vienas kito atžvilgiu turėtų būti nurodytos jų tarpusavio techniniame susitarime;
- (10) gamintojai turėtų užtikrinti, kad vaistai būtų tinkami naudoti pagal numatytą paskirtį, atitiktų rinkodaros leidimo reikalavimus ir nekeltų rizikos gydomiems gyvūnams ar naudotojams dėl netinkamos kokybės. Šiam tikslui pasiekti gamintojai turėtų įdiegti išsamią vaistų kokybės užtikrinimo sistemą;
- (11) atlikdami vaisto kokybės peržiūras gamintojai turėtų patikrinti esamų procesų nuoseklumą, dabartinių specifikacijų tinkamumą, nustatyti tendencijas ir tobulintinas vaistų bei procesų sritis. Kai tinkama, atsižvelgiant į tokių peržiūrų rezultatus, turėtų būti įgyvendintos taisomosios arba prevencinės priemonės. Siekiant patikrinti vaistų kokybės užtikrinimo sistemos veiksmingumą, taip pat turėtų būti atliekamos reguliarios vidaus patikros;
- (12) siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę, gamintojai turėtų turėti pakankamai kompetentingų darbuotojų, kuriems būtų priskirtos aiškos pareigos. Darbuotojams turėtų būti rengiami pirminiai ir nuolatiniai mokymai, susiję su pavestomis užduotimis;
- (13) siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę, gamintojai turėtų turėti tinkamas patalpas ir įrangą veterinariniams vaistams gaminti ir kontroliuoti, taip pat tinkamas patalpas medžiagoms ir vaistams laikyti. Tokios patalpos ir įranga turėtų būti tinkamai prižiūrimos. Patalpų ir įrangos, įskaitant komunalinių paslaugų įrenginius ir sistemas, naudojamus gaminant veterinarinius vaistus, tinkamumo įvertinimas ir patvirtinimas turėtų būti nustatyti kaip pagrindinis gerosios gamybos praktikos reikalavimas;
- (14) siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę, gamintojai turėtų užtikrinti, kad gamybos proceso metu visada būtų laikomasi tinkamų higienos standartų;
- (15) išsami dokumentavimo sistema turėtų būti nustatyta kaip pagrindinis vaistų kokybės užtikrinimo sistemos komponentas. Dokumentavimo sistema turėtų būti užtikrinta, kad būtų nustatytos atitinkamos instrukcijos ir specifikacijos, įskaitant atitinkamas kontrolės ir stebėsenos procedūras, siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę ir atitiktį rinkodaros leidimo sąlygoms. Be to, dokumentavimo sistema turėtų būti užtikrinta, kad visa veikla, kuri gali turėti tiesioginės ar netiesioginės įtakos veterinarinių vaistų kokybei, būtų tinkamai registruojama ir kad visą atitinkamą saugojimo laikotarpį būtų išlaikytas duomenų vientisumas;
- (16) gamintojai, atlikdami proceso validaciją, turėtų užtikrinti, kad kritiniai gamybos proceso aspektai būtų tinkamai kontroliuojami ir kad būtų užtikrinta nuosekli gamyba pagal rinkodaros leidime nustatytus kokybės reikalavimus;

- (17) turėtų būti nustatyti reikalavimai, susiję su medžiagų ir vaistų tvarkymu, tiekėjų tinkamumo įvertinimu, kryžminės taršos prevencija ir pakavimo operacijomis;
- (18) siekiant užtikrinti, kad medžiagos nebūtų išleidžiamos naudoti, o vaistai nebūtų išleidžiami tiekti, kol nėra patikrinta jų kokybė, turėtų būti įgyvendintos kokybės kontrolės procedūros. Todėl kokybės kontrolė turėtų apimti mėginių ėmimą, specifikacijas ir tyrimus, taip pat organizacines priemones, dokumentavimą ir išleidimo procedūras;
- (19) tinkamas mėginių ėmimas yra labai svarbus siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę. Etaloniniai mėginiai ir saugomieji mėginiai turėtų būti saugomi kaip gatavo vaisto partijos arba veterinarinio vaisto gamybai naudojamų medžiagų partijų įrašai, taip pat tam, kad juos būtų galima įvertinti atliekant kokybės tyrimus;
- (20) siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę ir atitikti rinkodaros leidimo sąlygoms, gamintojai turėtų atlikti partijos išleidimo tyrimus ir proceso kontrolę. Taip pat turėtų būti įgyvendinama nuolatinė stabilumo programa;
- (21) tam tikromis sąlygomis turėtų būti priimtini tikralaikiai tyrimai ir parametrinio išleidimo tyrimai;
- (22) turėtų būti nustatyta išsami informacija apie kvalifikuoto asmens atliekamą sertifikavimą ir partijos išleidimą. Jei veterinariniai vaistai gaminami ne Sąjungoje, sertifikavimo procesas turėtų būti laikomas galutiniu gamybos proceso etapu prieš faktinį pateikimą rinkai;
- (23) siekiant užtikrinti, kad naudojant kompiuterizuotas sistemas nedidėtų rizika veterinarinių vaistų kokybei, reikėtų nustatyti tam tikrus tokių sistemų naudojimo reikalavimus;
- (24) siekiant užtikrinti, kad dėl veiklos, susijusios su veterinarinių vaistų gamyba ir kontrole, perdavimo išorės paslaugų teikėjams nedidėtų rizika vaisto kokybei, turėtų būti nustatyti tam tikri reikalavimai. Visų pirma, veikla išorės paslaugų teikėjams turėtų būti perduodama raštu ir turėtų būti aiškiai apibrėžtos kiekvienos šalies pareigos;
- (25) siekiant užtikrinti, kad kokybės problemos būtų greitai nustatomos ir sprendžiamos, gamintojai turėtų įdiegti įtariamų kokybės defektų ir su kokybe susijusių skundų registravimo ir tyrimo sistemą. Be to, turėtų būti nustatytos procedūros, pagal kurias būtų sprendžiami su atšaukimu susiję klausimai;
- (26) turėtų būti nustatyti konkretūs jonizuojančiosios spinduliuotės naudojimo veterinariniams vaistams gaminti reikalavimai;
- (27) nors šiame reglamente nustatyti gerosios gamybos praktikos reikalavimai tebėra suderinti su taikytiniais reikalavimais pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB^(*), kompetentingoms institucijoms ir susijusiems suinteresuotiesiems subjektams turėtų būti suteikta laiko susipažinti su šio reglamento nuostatomis. Todėl jo taikymas turėtų būti atidėtas;
- (28) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Veterinarinių vaistų nuolatinio komiteto nuomonę,

(*) 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

I SKYRIUS

BENDROSIOS NUOSTATOS

1 straipsnis

Dalykas ir taikymo sritis

1. Šiuo reglamentu nustatomi gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos reikalavimai.
2. Sterilių veterinarinių vaistų gamyba ir aseptinė gamyba turi atitikti I priede nustatytus papildomus reikalavimus.
3. Biologinių ir imunologinių veterinarinių vaistų gamyba turi atitikti II priede nustatytus papildomus reikalavimus. Tačiau šis reglamentas netaikomas inaktyvintų imunologinių veterinarinių vaistų, kurie gaminami iš patogenų ir antigenų, gautų iš epizootinio vieneto gyvūno ar gyvūnų ir naudojamų tam gyvūnui ar gyvūnams gydyti tame pačiame epizootiniame vienetė, arba naudojami gyvūnui ar gyvūnams gydyti vienete, kuris turi patvirtintą epizootinę sąsają, gamybai.
4. III priede nustatyti papildomi reikalavimai ir konkretūs šiame reglamente nustatytų reikalavimų patikslinimai, taikomi šiems veterinariniams vaistams:
 - a) augaliniams veterinariniams vaistams;
 - b) veterinariniams vaistams, skirtiems dėti į vaistinius pašarus;
 - c) veterinariniams vaistams nuo ektoparazitų, skirtiems išoriniam naudojimui;
 - d) skysčiams, kremams ir tepalams;
 - e) medicininėms dujoms;
 - f) slėginiams dozuojamiesiems aerozoliniams vaistams, skirtiems įkvėpti.
5. Nors atitiktis šiame reglamente nustatytiems reikalavimams įrodo gerosios veterinarinių vaistų gamybos praktikos laikymąsi, galima taikyti metodus, alternatyvius šiame reglamente nustatytiems reikalavimams, jei yra tinkamai pagrįsta, kad taikant alternatyvų metodą galima pasiekti tuos pačius tikslus ir kad užtikrinama atitinkamo veterinarinio vaisto kokybė, saugumas ir veiksmingumas bei atitiktis rinkodaros leidimo sąlygoms.

2 straipsnis

Terminų apibrėžtys

Šiame reglamente vartojamų terminų apibrėžtys:

- 1) vaistų kokybės užtikrinimo sistema – visuma priemonių, įgyvendinamų gamybos proceso metu, siekiant užtikrinti, kad vaistai būtų tokios kokybės, kokios reikia pagal jų numatytą paskirtį;
- 2) kokybei kylančios rizikos valdymas – sistemingas visą gyvavimo ciklą veterinarinio vaisto kokybei kylančios rizikos vertinimo, kontrolės, peržiūros ir informacijos apie ją perdavimo procesas, taikomas ir prieš išskylant, ir iškilus konkrečiai rizikai;
- 3) gamybos vieta – vieta, kurioje vykdoma bet kokia veikla, kuriai pagal Reglamento (ES) 2019/6 88 straipsnio 1 dalį reikalingas gamybos leidimas;

- 4) partija – nustatytas medžiagų ar vaisto kiekis, kuriam taikomas tas pats procesas (-ai) taip, kad būtų galima tikėtis jų homogeniškumo. Gatavo vaisto kontrolei naudojama veterinarinio vaisto partija – tai visų farmacinių formų vienetai, pagaminti iš tokio pat pradinio medžiagos kiekio, ir praėję tas pačias gamybos ir (arba) sterilizavimo operacijas, arba, kai gaminama nenutrūkstamu procesu, visi vienetai, pagaminti per tą patį nustatytą laikotarpį. Kai gamyba vyksta nenutrūkstamai, partija atitinka nustatytą produkcijos dalį, kuriai būdingas numatytas homogeniškumas;
- 5) nefasuotas vaistas – vaistas, kurio visi perdirbimo etapai iki galutinio supakavimo (bet jo neįskaitant) buvo užbaigti;
- 6) tarpinis produktas – iš dalies perdirbta medžiaga, kuri, prieš tapdama nefasuotu vaistu, turi būti apdorojama tolesniuose gamybos etapuose;
- 7) gatavas vaistas – veterinarinis vaistas, kurio visi gamybos etapai, įskaitant pakavimą į galutinę talpyklę, užbaigti;
- 8) pakavimas – visos operacijos, įskaitant pildymą (išskyrus sterilų pildymą) ir ženklimą, kurias reikia atlikti, kad nefasuotas vaistas taptų gatavu vaistu;
- 9) pakavimo medžiaga – bet kokia medžiaga, naudojama veterinariniam vaistui pakuoti, išskyrus bet kokią išorinę pakuotę, naudojamą vežimui ar siuntimui. Pakavimo medžiaga gali būti susijusi su vidine arba išorine pakuote;
- 10) proceso kontrolė – gamybos metu atliekamos patikros, kuriomis siekiama stebėti ir prireikus pakoreguoti procesą, siekiant užtikrinti, kad vaistas atitiktų reikalaujamas specifikacijas. Aplinkos stebėseną ir įrangos kontrolę yra proceso kontrolės dalis;
- 11) tinkamumo įvertinimas – procesas, kuriuo įrodoma, kad subjektai, patalpos, įranga, komunalinių paslaugų įrenginiai, sistemos ar medžiagos yra tinkami numatyti užduočiai atlikti ir gali padėti pasiekti numatytų rezultatų;
- 12) validacija – procesas, kuriuo įrodoma, kad metodas ar procesas yra tinkamas naudoti pagal numatytą paskirtį;
- 13) etaloninis mėginys – medžiagų, naudojamų gaminant veterinarinius vaistus arba gatavus vaistus, partijos mėginys, saugomas tam, kad jį būtų galima ištirti, jei to prireiktų per atitinkamos partijos galiojimo laiką;
- 14) saugomasis mėginys – visiškai supakuoto gatavo vaisto partijos vieneto mėginys, saugomas identifikavimo tikslais;
- 15) pakartotinis perdirbimas – visos nepriimtinos kokybės vaisto partijos ar jos dalies apdorojimas nuo tam tikro gamybos etapo, kad atlikus vieną ar daugiau papildomų operacijų jo kokybė taptų priimtina;
- 16) zona – erdvė. Konkrečios pastato patalpos, susijusios su vieno ar daugiau vaistų gamyba, kuriose įrengtas bendras oro kondicionavimo įrenginys, laikomos viena zona;
- 17) švari zona – zona, suprojektuota, prižiūrima ir kontroliuojama taip, kad būtų išvengta dalelių ir mikrobiologinės taršos;
- 18) izoliuotoji zona – zona, suprojektuota (įskaitant oro kondicionavimą ir filtravimą), prižiūrima ir kontroliuojama taip, kad būtų išvengta išorės aplinkos užteršimo biologiniais ar kitais veiksniais;
- 19) atskirtoji zona – gamybos vietoje esanti zona, kurioje įrengtos atskiros laikymo patalpos, atskira gamybos patalpa su atskira šildymo, vėdinimo ir oro kondicionavimo (ŠVOK) sistema, speciali įranga, skirta tik vienos rūšies specifinio rizikos profilio vaistui gaminti, ir kurioje taikomi darbuotojų bei įrangos judėjimo apribojimai;

- 20) oro sandarinimo patalpa – uždara erdvė su blokuojančiomis durimis, sukonstruota oro slėgio kontrolei tarp gretimų patalpų (kuriose paprastai taikomi skirtingi oro švaros standartai) užtikrinti. Oro sandarinimo patalpos paskirtis – užkirsti kelią dalelių ir mikroorganizmų taršai iš mažiau kontroliuojamos zonos. Perdavimo langelis turi tą pačią reikšmę kaip ir oro sandarinimo patalpa, tačiau paprastai yra mažesnio dydžio;
- 21) uždaroji sistema – sistema, suprojektuota ir eksploatuojama taip, kad vaistas ar medžiaga nebūtų veikiami patalpos aplinkos. Medžiagos gali būti įvedamos į uždarąją sistemą, tačiau jos turi būti dedamos taip, kad būtų išvengta patalpos aplinkos poveikio vaistui (pvz., naudojant sterilias jungtis arba sandaraus sujungimo sistemas). Uždarąją sistemą gali tekti atverti (pvz., filtrui įrengti arba komponentams sujungti), tačiau prieš pradedant naudoti procesui ji vėl atstatoma į uždarosios sistemos būseną atliekant sanitarinio apdorojimo arba sterilizavimo etapą;
- 22) kryžminė tarša – medžiagos ar vaisto užteršimas kita medžiaga ar vaistu;
- 23) izoliatorius – patalpa, kurioje galima atlikti daugkartinį vidinį biologinį kenksmingumo šalinimą ir kurios vidinė darbo zona atitinka A klasės sąlygas, todėl jos vidus yra nenutrūkstamai ir nuolat izoliuotas nuo išorinės aplinkos (pvz., aplinkinio švariosios patalpos oro ir personalo). Izoliatoriai yra dviejų pagrindinių tipų:
 - a) uždaros izoliatorių sistemos, kurios apsaugo izoliatoriaus vidų nuo išorinės taršos, nes medžiagos perduodamos per aseptinę jungtį, naudojant pagalbinę įrangą, o ne per angas, atveriamas į supančią aplinką. Atliekant operacijas uždaros sistemos lieka sandarios;
 - b) atviros izoliatorių sistemos, kurios suprojektuotos taip, kad operacijų metu medžiagos galėtų nepertraukiamai arba pusiau nepertraukiamai per vieną ar daugiau angų į jas patekti arba iš jų pasišalinti. Angos yra suprojektuotos taip (pvz., naudojant nuolatinį viršslėgį), kad į izoliatorių nepatektų išorės teršalų;
- 24) daugiaserijinė gamyba – to paties vaisto serijų gamyba iš eilės per tam tikrą laikotarpį, po kurios prieš pradedant gaminti kitą vaistą griežtai laikomasi iš anksto nustatytų kontrolės priemonių. Vykstant daugiaserijinę gamybą galima naudoti tą pačią įrangą skirtingiems vaistams gaminti, jei taikomos atitinkamos kontrolės priemonės;
- 25) aseptinis apdorojimas / aseptinė gamyba – perdirbimo arba gamybos veikla, vykdoma sąlygomis, kuriomis užkertamas kelias užteršimui;
- 26) karantinas – medžiagų, tarpinių produktų, nefasuotų vaistų ar gatavų vaistų izoliavimas fiziškai ar kitomis veiksmingomis priemonėmis laukiant sprendimo dėl jų išleidimo arba pripažinimo netinkamais naudoti;
- 27) sutikrinimas – teoriškai pagaminto ir faktiškai pagaminto ar sunaudoto produkto ar medžiagų kiekio palyginimas, tinkamai atsižvelgiant į normalų pokytį;
- 28) grupavimas – metodas, pagal kurį tikrinami ar validuojami tik tam tikrų iš anksto nustatytų veiksmų kraštutiniai lygiai. Pagal šį metodą daroma prielaida, kad bet kokių tarpinių lygių validacija atliekama atliekant kraštutinių lygių tyrimus ar validaciją;
- 29) matrica – metodas, kai tam tikru laiko momentu tiriamas visų galimų mėginių pogrupis atsižvelgiant į visus veiksmų derinius, o vėlesniu laiko momentu tiriamas kitas mėginių pogrupis atsižvelgiant į visus veiksmų derinius. Daroma prielaida, kad kiekvieno mėginių pogrupio rezultatai yra reprezentatyvūs visiems tam tikro laikotarpio mėginiams;
- 30) pasirašytas – turintis asmens, atlikusio konkretų veiksmą ar peržiūrą, įrašą. Šis įrašas gali būti inicialai, visas parašas ranka, asmens spaudas arba pažangusis elektroninis parašas, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) Nr. 910/2014 ⁽³⁾ 3 straipsnio 11 dalyje.

⁽³⁾ 2014 m. liepos 23 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 910/2014 dėl elektroninės atpažinties ir elektroninių operacijų patikimumo užtikrinimo paslaugų vidaus rinkoje, kuriuo panaikinama Direktyva 1999/93/EB, (OL L 257, 2014 8 28, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

3 straipsnis

Rinkodaros leidimo turėtojo vaidmuo, susijęs su gerąja gamybos praktika

1. Rinkodaros leidimo turėtojas užtikrina, kad gamintojui pateiktos specifikacijos ir instrukcijos atitiktų rinkodaros leidimo sąlygas. Gamintojui nedelsiant pranešama apie specifikacijų ar instrukcijų pakeitimus, būtinus siekiant užtikrinti atitiktį rinkodaros leidimo sąlygų keitimui.
2. Rinkodaros leidimo turėtojas nedelsdamas perduoda gamintojui visą su gamybos procesu susijusią informaciją, taip pat visą susijusią informaciją, kuri gali turėti įtakos veterinarinio vaisto kokybei, saugumui ir veiksmingumui. Savo ruožtu gamintojas informuoja rinkodaros leidimo turėtoją apie visą informaciją, kuri yra surinkta vykdant gamybos veiklą ir kuri yra svarbi veterinarinio vaisto kokybei, saugumui ar veiksmingumui.
3. Jei rinkodaros leidimo turėtojas yra kitas subjektas nei gamintojas, jis įvertina 6 straipsnyje nurodytos vaisto kokybės peržiūros rezultatus ir tai, ar reikėtų įgyvendinti kokią nors tinkamą priemonę.
4. Rinkodaros leidimo turėtojo ir gamintojo pareigos vienas kito atžvilgiu nustatomos raštu.

II SKYRIUS

VAISTŲ KOKYBĖS UŽTIKRINIMO SISTEMA

4 straipsnis

Vaistų kokybės užtikrinimo sistemos įgyvendinimas

1. Gamintojai turi būti įdiegę išsamią vaistų kokybės užtikrinimo sistemą, skirtą veterinarinių vaistų kokybei užtikrinti.
2. Gerosios gamybos praktikos ir rinkodaros leidimo sąlygų laikymasis yra esminė vaistų kokybės užtikrinimo sistemos dalis.

5 straipsnis

Vaistų kokybės užtikrinimo sistemos reikalavimai

1. Vaistų kokybės užtikrinimo sistemos struktūra grindžiama šiais rizikos valdymo principais:
 - a) kokybei kylančios rizikos vertinimas grindžiamas mokslo žiniomis, proceso vykdymo patirtimi ir galiausiai yra sietinas su naudotojo apsauga ir gydomų gyvūnų sauga;
 - b) kokybei kylančios rizikos valdymo proceso pastangų, formalumo ir dokumentavimo lygiai atitinka rizikos lygį.
2. Nors kai kurie aspektai gali būti taikomi visos įmonės mastu, vaistų kokybės užtikrinimo sistema turi būti kuriama ir įgyvendinama vietos lygmeniu.
3. Kuriant naują arba keičiant esamą vaistų kokybės užtikrinimo sistemą atsižvelgiama į įmonės dydį ir atitinkamos veiklos sudėtingumą. Vyresniajai vadovybei tenka galutinė atsakomybė užtikrinti vaistų kokybės užtikrinimo sistemos veiksmingumą ir tuo tikslu ji užtikrina, kad tam būtų skiriami tinkami ištekliai.
4. Vaistų kokybės užtikrinimo sistema tinkamai dokumentuojama ir stebimas jos veiksmingumas.

5. Vaistų kokybės užtikrinimo sistema užtikrinama, kad:
- a) būtų pakankamai darbuotojų, turinčių reikiamą kvalifikaciją ir baigusių tinkamus mokymus, ir būtų aiškiai paskirstytos pareigos, įskaitant vadovaujamas pareigas;
 - b) patalpos ir įranga būtų tinkamos naudoti pagal paskirtį ir būtų tinkamai prižiūrimos;
 - c) būtų įdiegta tinkama dokumentavimo sistema, užtikrinanti, kad medžiagoms, naudojamoms veterinariniam vaistui, tarpiniam produktui, nefasuotam vaistui ar gatavam vaistui gaminti, būtų nustatytos atitinkamos specifikacijos, kad gamybos ir kokybės kontrolės procedūros būtų aiškiai apibrėžtos ir kad būtų saugomi atitinkami įrašai;
 - d) būtų nustatyta tiekėjų atrankos ir stebėsenos tvarka;
 - e) gamybos procesas būtų sistemingai peržiūrimas siekiant užtikrinti, kad jį vykdant būtų galima nuolat gaminti reikiamos kokybės vaistą pagal atitinkamas specifikacijas ir rinkodaros leidimo sąlygas;
 - f) būtų vykdoma tinkama tarpinių produktų kontrolė ir bet kokia kita proceso kontrolė ir validacija;
 - g) veterinariniai vaistai nebūtų parduodami ar tiekami tol, kol kvalifikuotas asmuo nepatvirtino, kad kiekviena gamybos partija buvo pagaminta ir kontroliuojama pagal rinkodaros leidimo reikalavimus ir laikantis gerosios gamybos praktikos;
 - h) išleidžiant partiją ir tiriant nukrypimus būtų atsižvelgiama į vaisto ir proceso stebėsenos rezultatus;
 - i) būtų kuo greičiau nustatyti kokybės defektai, nukrypimai ir kitos problemos ar neįprasti įvykiai, galintys turėti įtakos veterinarinio vaisto kokybei, tiriamos priežastys ir imamasi tinkamų taisomųjų ir (arba) prevencinių priemonių. Stebimas ir vertinamas tokių priemonių veiksmingumas;
 - j) būtų nustatyta tvarka dėl planuojamų pakeitimų perspektyvinio vertinimo ir jų patvirtinimo prieš juos įgyvendinant, atsižvelgiant į taikomus norminius reikalavimus, taip pat dėl įgyvendintų pakeitimų vertinimo (pakeitimų kontrolės);
 - k) būtų įgyvendinami procesai, kuriais užtikrinamas tinkamas išorės paslaugų teikėjams perduotos veiklos valdymas;
 - l) su vaistu ir jo gamyba susijusios žinios būtų tinkamai valdomos per visą veterinarinio vaisto gyvavimo ciklą, visų pirma perduodant veiklą ir įgyvendinant gamybos proceso ar kontrolės procedūrų pakeitimus;
 - m) būtų taikomas vidaus patikrų ir (arba) kokybės audito procesas, skirtas reguliariai vertinti vaistų kokybės užtikrinimo sistemos veiksmingumą.

6 straipsnis

Vaisto kokybės peržiūros

1. Vaisto kokybės peržiūros atliekamos ir dokumentuojamos kasmet kiekvienam veterinariniam vaistui, atsižvelgiant į ankstesnes peržiūras, ir į jas įtraukiama bent šių elementų peržiūra:
- a) gamybos procese naudojamų medžiagų, ypač iš naujų šaltinių;
 - b) veikliųjų medžiagų tiekimo grandinės atsekamumo;
 - c) ypatingos svarbos proceso kontrolės priemonių ir gatavų vaistų rezultatų;
 - d) visų nustatytos specifikacijos (-ų) neatitinkančių partijų ir jų tyrimo;
 - e) didelių nukrypimų arba neatitiktų, jų tyrimo ir atitinkamų taisomųjų bei prevencinių veiksmų, kurių imtasi, veiksmingumo;
 - f) gamybos proceso ar analizės metodų pakeitimų;
 - g) pateiktų, patvirtintų arba atmestų rinkodaros leidimo sąlygų keitimų, turinčių įtakos kokybei, taip pat pareigų po pateikimo rinkai, turinčių įtakos kokybei, įskaitant tas, kurios susijusios su veterinariniais vaistais, skirtais tik eksportui;

- h) stabilumo stebėsenos programos rezultatų ir visų neigiamų tendencijų;
- i) su kokybe susijusio grąžinimo, skundų ir atšaukimo bei tuo metu atliktų tyrimų;
- j) bet kokių kitų ankstesnių su vaistu, procesu ar įranga susijusių taisomųjų veiksmų tinkamumo;
- k) atitinkamos įrangos ir komunalinių paslaugų, pvz., ŠVOK, vandens ar suslėgtųjų dujų, įrenginių tinkamumo įvertinimo būsenos;
- l) visų sutartimi įformintų susitarimų dėl išorės paslaugų teikėjams perduotos veiklos, siekiant užtikrinti, kad jie būtų atnaujinti.

2. Nustatomos vaisto kokybės peržiūrų atlikimo ir vertinimo procedūros, o jų veiksmingumas tikrinamas 7 straipsnyje nurodytų vidaus patikrų metu. Vaisto kokybės peržiūros gali būti grupuojamos pagal vaisto rūšį (pvz., kietos dozuojamosios formos, skystos dozuojamosios formos, sterilūs vaistai), jei tai mokslškai pagrįsta.

3. Vaisto kokybės peržiūros rezultatai įvertinami ir nustatoma, ar reikia imtis taisomųjų ir (arba) prevencinių veiksmų, ar atlikti pakartotinę validaciją. Prireikus apsvaustomos kokybės gerinimo galimybės.

7 straipsnis

Vidaus patikra

1. Vidaus patikros atliekamos siekiant stebėti, kaip įgyvendinamos priemonės, susijusios su personalu, patalpomis, įranga, dokumentais, gamyba, kokybės kontrole, partijos išleidimu ir su kokybe susijusių skundų nagrinėjimo ir atšaukimo tvarka, siekiant patikrinti jų tinkamumą užtikrinti, kad veterinariniai vaistai atitiktų reikiamus kokybės standartus ir rinkodaros leidimo sąlygas bei gerąją gamybos praktiką.
2. Vidaus patikras iš anksto nustatytais intervalais atlieka asmenys, nedalyvaujantys audituojamoje veikloje.
3. Vidaus patikros registruojamos. Jų ataskaitose pateikiamos pastabos ir, kai taikytina, pasiūlymai dėl taisomųjų priemonių. Taip pat registruojami veiksmai, kurių imtasi vėliau.

8 straipsnis

Vadovybės atliekamas vertinimas

Periodiškai peržiūrimas vaistų kokybės užtikrinimo sistemos veikimas, dalyvaujant vyresniajai vadovybei, siekiant nustatyti veterinarinių vaistų, gamybos proceso ir pačios sistemos tobulinimo galimybes.

III SKYRIUS

DARBUOTOJAI

9 straipsnis

Bendrieji reikalavimai darbuotojams

1. Kiekvienoje gamybos vietoje turi būti pakankamai darbuotojų, turinčių reikiamą kvalifikaciją ir praktinės patirties atsižvelgiant į numatytas operacijas. Aiškiai nustatomos atskiros darbuotojų pareigos.
2. Pagrindinius darbuotojus, įskaitant Reglamento (ES) 2019/6 97 straipsnyje nurodytus kvalifikuotus asmenis, gamybos vadovą, kokybės kontrolės vadovą ir, kai taikytina, kokybės užtikrinimo vadovą arba kokybės skyriaus vadovą skiria vyresnioji vadovybė. Jiems suteikiama pakankamai išteklių savo pareigoms vykdyti.

3. Pagrindinių darbuotojų pareigos aiškiai apibrėžiamos pareigybių aprašymuose. Jų hierarchija nustatoma organizacinėje struktūroje. Neturi būti spragų ar nepaaiškinto dubliavimosi. Gamybos vadovas prisiima atsakomybę už VI skyriuje nustatytą veiklą, taip pat už darbuotojų mokymą ir gamybai naudojamos įrangos bei patalpų tinkamumo įvertinimą ir techninę priežiūrą. Kokybės kontrolės vadovas yra atsakingas už VII skyriuje nustatytas kokybės kontrolės operacijas ir darbuotojų mokymą.

4. Gamybos ir kokybės kontrolės vadovai yra nepriklausomi vienas nuo kito. Didelėse organizacijose gali prireikti perduoti kai kurias jų užduotis. Tačiau toks užduočių perdavimas nereiškia atsakomybės perdavimo. Be to, atsižvelgiant į įmonės dydį ir organizacinę struktūrą, gali būti paskirtas atskiras kokybės užtikrinimo vadovas arba kokybės skyriaus vadovas. Tokiu atveju gamybos ir kokybės kontrolės vadovų atsakomybė gali būti dalijamasi su kokybės užtikrinimo vadovu arba kokybės skyriaus vadovu.

5. Konsultantai turi turėti tinkamą išsilavinimą, turi būti baigę tinkamus mokymus ir turėti tinkamos patirties, kad galėtų konsultuoti tuo klausimu, dėl kurio jie samdomi. Duomenys apie konsultantų kvalifikaciją ir teikiamų paslaugų rūšį yra saugomi.

10 straipsnis

Mokymas

1. Visiems darbuotojams rengiami pirminiai ir nuolatiniai mokymai, susiję su paskirtomis užduotimis. Darbuotojams, savo pareigas vykdantiems gamybos ir laikymo zonos arba kontrolės laboratorijose, taip pat kitiems darbuotojams, kurių veikla gali turėti įtakos vaisto kokybei, rengiami mokymai vaistų kokybės užtikrinimo sistemos ir gerosios gamybos praktikos klausimais. Darbuotojams, dirbantiems zonos, kuriose tarša kelia pavojų, pvz., švariose zonos arba zonos, kuriose tvarkomos labai aktyvios, toksiškos, infekcinės ar jautrinančios medžiagos, rengiami specialūs mokymai. Į mokymus taip pat įtraukiamos 11 straipsnyje nurodytos higienos programos.

2. Periodiškai vertinamas praktinis mokymo veiksmingumas. Įrašai apie mokymus yra saugomi.

11 straipsnis

Higiena

1. Parengiamos išsamios higienos programos, pritaikytos skirtingiems gamybos vietos poreikiams. Tokios programos apima procedūras, susijusias su darbuotojų sveikata, higienos praktika ir apranga. Ypatingas dėmesys skiriamas higienos priemonėms, būtinoms steriliams ir biologiniams preparatams gaminti. Kiekvienas į gamybos ir kontrolės zonas patenkantis asmuo griežtai laikosi higienos procedūrų.

2. Įdarbinant darbuotojus, jiems siūloma atlikti sveikatos patikrinimą ir vėliau stebėti jų sveikatą proporcingai rizikai, kylančiai dėl konkrečių gaminamo vaisto charakteristikų ir darbuotojų užduočių. Darbuotojai skatinami pranešti gamintojui apie sveikatos būklę, kuri gali turėti įtakos vaistų kokybei.

3. Veterinarinių vaistų gamyboje, kiek įmanoma, nedalyvauja asmenys, sergantys infekcinėmis ligomis arba turintys atvirų matomo kūno paviršiaus pažeidimų.

4. Kiekvienas į gamybos zonas patenkantis asmuo dėvi atliktinoms operacijoms tinkamus apsauginius drabužius, kurie prireikus keičiami. Drabužiai ir jų kokybė turi atitikti proceso ir darbo zonos kategoriją. Jie dėvimi taip, kad operatorius ir vaistas būtų apsaugoti nuo užteršimo pavojaus.

5. Vengiama tiesioginio operatoriaus sąlyčio su neapsaugotu vaistu, taip pat su bet kuria įrangos dalimi, kuri liečiasi su vaistu.

6. Gamybos ir laikymo zonose draudžiama valgyti, gerti, kramtyti ar rūkyti arba laikyti maistą, gėrimus, rūkalus ar asmeninius vaistus. Taip pat draudžiama bet kokia nehigieniška praktika gamybos zonoje arba bet kurioje kitoje zonoje, kurioje gali būti daromas neigiamas poveikis vaistui.

7. Lankytojai arba nekvalifikuoti darbuotojai paprastai neleidžiami į gamybos ar kokybės kontrolės zonas. Jei tai neišvengiama, lankytojams arba nekvalifikuotiems darbuotojams iš anksto suteikiama informacija, ypač apie asmeninę higieną ir numatytus apsauginius drabužius, ir jie atidžiai prižiūrimi.

IV SKYRIUS

PATALPOS IR ĮRANGA

12 straipsnis

Bendrieji patalpų reikalavimai

1. Patalpos, naudojamos veterinariniams vaistams gaminti arba importuoti, turi būti tinkamos numatytoms operacijoms. Visų pirma patalpos projektuojamos arba pritaikomos, įrengiamos, eksploatuojamos, valomos ir prižiūrimos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta pašalinės taršos ar kryžminės taršos galimybė, klaidų rizika ir bet koks neigiamas poveikis vaistų kokybei.
2. Patalpos turi būti taip suplanuotos ir aprūpintos tokia įranga, kad į jas nepatektų vabzdžiai ar kiti gyvūnai. Įgyvendinamos priemonės, neleidžiančios į vidų patekti pašaliniais asmenimis.
3. Gamybos, laikymo ir kokybės kontrolės zonomis darbuotojai, nedirbantys tose zonose, negali naudotis kaip praėjimu.

13 straipsnis

Gamybos zonos

1. Kryžminės taršos išvengiama tinkamai suprojektuojant ir eksploatuojant patalpas. Kryžminės taršos prevencijos priemonės turi atitikti riziką. Vertinant ir kontroliuojant riziką taikomi kokybei kylančios rizikos valdymo principai.
2. Priklausomai nuo rizikos lygio ir remiantis kokybei kylančios rizikos valdymo vertinimo rezultatais, gamybos ar pakavimo operacijoms skirtas patalpas ir įrangą gali reikėti skirti konkrečiam vaistui ar vaistų klasei. Specialiai skirtų patalpų reikalaujama, kai rizikos negalima tinkamai kontroliuoti veiklos ar techninėmis priemonėmis.
3. Patalpų išdėstymas turi būti toks, kad gamybą būtų galima vykdyti zonose, kurios sujungtos logine tvarka, atitinkančia operacijų seką ir reikiamą švaros lygį.
4. Darbinė ir proceso laikymo erdvės turi būti išdėstytos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta skirtingų vaistų ar jų komponentų maišaties rizika, išvengta kryžminės taršos ir kuo labiau sumažinta bet kurio gamybos ar kontrolės etapo praleidimo ar netinkamo laikymo rizika.
5. Jei veterinariniam vaistui, tarpiniam produktui ar nefasuotam vaistui gaminti naudojamos medžiagos yra veikiamos aplinkos, zonos vidaus paviršiai (sienos, grindys ir lubos) turi būti lygūs, be įtrūkimų ir atvirų sujungimų, iš jų neturi išsiskirti kietųjų dalelių, juos turi būti galima lengvai ir veiksmingai valyti ir, jei reikia, dezinfekuoti.

6. Vamzdžiai, apšvietimo įranga, vėdinimo taškai ir kiti įrenginiai turi būti suprojektuoti ir išdėstyti taip, kad nesusidarytų ertmių, kurias būtų sunku išvalyti. Techninės priežiūros tikslais, kiek įmanoma, jie turi būti pasiekiami ne iš gamybos zonų.
7. Nuotekų vamzdžiai turi būti tinkamo dydžio ir su gaudyklėmis. Jei įmanoma, vengiama atvirų kanalų, tačiau jei jie būtini, jie turi būti negilūs, kad būtų lengviau valyti ir dezinfekuoti.
8. Gamybos zonos veiksmingai vėdinamos naudojant oro kontrolės įrenginius (įskaitant temperatūrą ir, jei reikia, drėgmę ir filtravimą), tinkamus tvarkomiems vaistams, tose zonose atliekamoms operacijoms ir išorinei aplinkai.
9. Tais atvejais, kai susidaro dulkės, pavyzdžiui, mėginių ėmimo, svėrimo, maišymo ir perdirbimo operacijų metu arba pakuojuant sausus produktus, įgyvendinamos specialios priemonės, kuriomis siekiama išvengti kryžminės taršos ir palengvinti valymą.

14 straipsnis

Kokybės kontrolės zonos

1. Kokybės kontrolės zonos paprastai atskiriamos nuo gamybos zonų. Biologinių, mikrobiologinių ir radioaktyviųjų izotopų kontrolės laboratorijos taip pat atskiriamos viena nuo kitos. Tačiau proceso kontrolė gali būti atliekama gamybos zonoje, jei ji nekelia jokios rizikos vaistams.
2. Kokybės kontrolės zonos projektuojamos taip, kad būtų tinkamos tose zonose vykdytinoms operacijoms. Turi būti skirta pakankamai vietos, kad tyrimų metu būtų išvengta maišaties ir kryžminės taršos. Turi būti pakankamai vietos mėginiams ir įrašams saugoti. Taip pat gali reikėti įrengti atskiras patalpas jautriems prietaisams apsaugoti nuo vibracijos, elektros trukdžių, drėgmės ar kitų sąlygų, kurios gali turėti neigiamos įtakos jų veikimui.
3. Kokybės kontrolės zonose dirbant su pavojingosiomis medžiagomis, pavyzdžiui, biologiniais mėginiais, imamasi specialių atsargumo priemonių.

15 straipsnis

Laikymo zonos

1. Laikymo zonos turi būti pakankamai talpios, kad būtų galima tvarkingai laikyti įvairių kategorijų medžiagas ir vaistus, įskaitant vaistus, kuriems taikomas karantinas, ir išleistus, netinkamus naudoti, grąžintus ar atšauktus vaistus.
2. Priėmimo ir išdavimo sekcijos turi apsaugoti vaistus nuo esamų oro sąlygų. Priėmimo zonos turi būti suprojektuotos ir įrengtos taip, kad prireikus prieš sandėliavimą būtų galima išvalyti atvežamų medžiagų talpykles.
3. Medžiagos ar vaistai, keliantys konkrečią riziką, laikomi saugiose ir apsaugotose zonose.
4. Jei karantino būseną užtikrinama laikant atskirose zonose, tos zonos aiškiai pažymimos ir į jas patekti gali tik įgalioti darbuotojai. Bet kuri sistema, kuria pakeičiamas fizinis karantinas, turi užtikrinti lygiavertį saugumą.
5. Netinkamoms naudoti, atšauktoms ar grąžintoms medžiagoms ar vaistams laikyti skiriamos atskiros zonos. Jei mėginiai imami laikymo zonoje, jie imami taip, kad būtų išvengta užteršimo arba kryžminės taršos.

16 straipsnis

Pagalbinės zonos

1. Poilsio patalpos atskiriamos nuo gamybos, laikymo ir kokybės kontrolės zonų. Tualetai neturi būti tiesiogiai sujungti su gamybos, laikymo ar kokybės kontrolės zonomis.

2. Techninės priežiūros dirbtuvės turi būti kuo labiau atskirtos nuo gamybos zonų. Kai dalys ir įrankiai laikomi gamybos zonoje, jie laikomi tam skirtose patalpose arba spintelėse.
3. Gyvūnai laikomi atskirose zonose su atskiru įėjimu ir atskirais oro kondicionavimo įrenginiais.

17 straipsnis

Temperatūros ir aplinkos kontrolė

1. Apšvietimo, temperatūros, drėgmės ir vėdinimo sąlygos turi būti tinkamos ir tokios, kad tiesiogiai ar netiesiogiai nedarytų neigiamo poveikio veterinariniams vaistams jų gamybos ir laikymo metu arba tiksliai įrangos veikimui. Jei būtinos specialios sąlygos (pvz., temperatūra, drėgnis), jos turi būti apibrėžtos ir stebimos.
2. Gamybos vietoje taikomos tinkamos priemonės pagrindiniams aplinkos parametrams stebėti.

18 straipsnis

Įranga

1. Gamybos ar kontrolės operacijoms naudojama įranga turi atitikti numatytą paskirtį ir neturi kelti jokio pavojaus vaistui. Gamybos įrangos dalys, kurios liečiasi su vaistu, negali turėti jokių nepageidaujamų reaktyviųjų, cheminių medžiagų išskyrimo, adsorbcinių ar absorbcinių savybių, galinčių turėti įtakos vaisto kokybei.
2. Atliekamas įrangos, kuri yra itin svarbi vaistų kokybei, atitinkamas tinkamumo įvertinimas.
3. Svarstyklės ir matavimo įranga turi būti tinkamo diapazono ir tikslumo, kad būtų užtikrintas svėrimo operacijų tikslumas.
4. Įranga eksploatuojama ir prižiūrima taip, kad būtų kuo labiau sumažinta klaidų rizika ir išvengta užteršimo, kryžminės taršos ir apskritai bet kokio neigiamo poveikio vaisto kokybei.
5. Įranga kalibruojama, tikrinama arba apžiūrima nustatytais intervalais, kad būtų užtikrintas tinkamas veikimas. Jei tai kompiuterizuotos sistemos, patikrinimai apima sistemos gebėjimo užtikrinti duomenų vientisumą vertinimą. Saugomi atitinkami įrašai apie tuos patikrinimus. Papildomi reikalavimai, susiję su kompiuterizuotų sistemų naudojimu, nustatyti IV priede.
6. Įranga tinkamai valoma, kad būtų išvengta vaistų užteršimo rizikos. Valymo arba kenksmingumo šalinimo procedūros išsamiai išdėstomos raštu, užtikrinant, kad valymo įranga netaptų taršos šaltiniu. Įranga laikoma tik švari ir sausa.
7. Įrangos vieta ir įrengimas turi būti tinkami, kad klaidų ar užteršimo rizika būtų kuo mažesnė. Apskritai įranga, įskaitant laboratorinę įrangą, neturi būti perkeliama iš vienos didelės rizikos zonos į kitą. Jei įranga perkeliama iš vienos didelės rizikos zonos į kitą, taikomos atitinkamos priemonės, kad būtų išvengta kryžminės taršos rizikos. Prireikus taip pat persvarstoma perkeliama įrangos tinkamumo būseną.
8. Stacionarieji vamzdžiai aiškiai paženklinami nurodant jų turinį ir, jei taikoma, srauto kryptį.
9. Farmacinėje veikloje naudojamas vanduo ir, tam tikrais atvejais, kiti vandens vamzdžiai sanitariskai apdorojami pagal rašytines procedūras, kuriose išsamiai aprašomos mikrobiologinės taršos reagavimo ribos ir priemonės, kurių reikia imtis.
10. Sugedusi įranga pašalinama iš gamybos ir kokybės kontrolės zonų arba, jei jos pašalinti neįmanoma, ji aiškiai paženklinama kaip sugedusi.

19 straipsnis

Patalpų ir įrangos tinkamumo įvertinimas

1. Veterinariniams vaistams gaminti naudojamos patalpos ir įranga, įskaitant komunalinių paslaugų įrenginius ir sistemas, turi būti įvertintos kaip tinkamos, siekiant užtikrinti, kad jos būtų tinkamos numatytoms operacijoms. Tinkamumas įvertinamas pagal V priede nustatytus reikalavimus.
2. Sprendimai dėl tinkamumo įvertinimo apimties ir masto grindžiami rizikos vertinimu, kuris yra dokumentuojamas.
3. Prieš pradėdamas gaminti naujos rūšies veterinarinį vaistą patalpose, kurių tinkamumas jau įvertintas, gamintojas įvertina, ar reikia atlikti pakartotinį tinkamumo įvertinimą, atsižvelgdamas į naujo gamybos proceso ar naujo vaisto konkrečią riziką ir charakteristikas.
4. Patalpų ir įrangos tinkamumas atitinkamais laiko intervalais pakartotinai įvertinamas siekiant patvirtinti, kad jos tebėra tinkamos numatytoms operacijoms.

V SKYRIUS

DOKUMENTAI

20 straipsnis

Dokumentavimo sistema

1. Sukuriama ir prižiūrima vaistų kokybės užtikrinimo sistemos tikslams pasiekti tinkama dokumentavimo sistema.
2. Dokumentavimo sistema visapusiškai apima instrukcijas ir specifikacijas, taip pat kitus dokumentus, susijusius su vaistų kokybės užtikrinimo sistema, ir ja užtikrinama, kad būtų saugomi įrašai apie veiklą, kuri gali turėti tiesioginės ar netiesioginės įtakos veterinarinių vaistų kokybei.
3. Dokumentų turinys turi būti nedviprasmiškas ir nuolat atnaujinamas.
4. Dokumentai gali būti saugomi įvairiomis formomis, o šiame skyriuje nustatyti reikalavimai taikomi nepriklausomai nuo formos. Kai naudojamos elektroninės, fotografinių laikmenų, vaizdo įrašymo ar kitos duomenų apdorojimo sistemos, pirmiausia patvirtinamos atitinkamos sistemos, kad būtų užtikrinta, jog tokios sistemos yra tinkamos tinkamai saugoti duomenis reikiamu saugojimo laikotarpiu.

21 straipsnis

Specifikacijos ir instrukcijos

1. Specifikacijos ir instrukcijos išdėstomos tvarkingai ir suformuluojami aiškiai.
2. Veterinariniams vaistams gaminti naudojamų medžiagų ir gatavo vaisto specifikacijos bei gamybos instrukcijos turi būti tinkamos, kad būtų užtikrinta atitiktis rinkodaros leidimo sąlygoms ir reikiamas kokybės lygis. Visų pirma tinkamai dokumentuojama ši informacija:
 - a) veterinariniam vaistui gaminti naudojamų veikliųjų medžiagų ir kitų medžiagų bei vidinės pakuotės medžiagų specifikacijos, įskaitant:
 - naudojamų veikliųjų ar kitų medžiagų aprašymą, įskaitant visą susijusią informaciją, reikalingą klaidų rizikai išvengti (pvz., vidaus kodų naudojimą), ir patvirtinto tiekėjo (-ų) identifikavimą. Jei reikia, pateikiama nuoroda į farmakopėjos monografiją,

- kokybinius ir kiekybinius reikalavimus, taip pat, jei reikia, priimtino kriterijus,
 - mėginių ėmimo ir tyrimų instrukcijas, jei reikia,
 - laikymo sąlygas ir, jei taikoma, specialias su tvarkymu susijusias atsargumo priemones,
 - ilgiausią laikymo laikotarpį;
- b) tarpinių produktų ir nefasuotų vaistų specifikacijos, įskaitant išleidimo kriterijus ir ilgiausią laikymo laikotarpį, nustatomas kritiniams etapams ir tiems atvejams, kai tie produktai perkami arba išsiunčiami;
- c) gatavų vaistų specifikacijos, visų pirma:
- vaisto pavadinimas arba identifikavimo duomenys ir, kai taikoma, nuorodos kodas,
 - farmacinės formos ir pakuotės aprašymas,
 - mėginių ėmimo ir tyrimų instrukcijos,
 - kokybiniai ir kiekybiniai reikalavimai su priimtino ribomis,
 - laikymo sąlygos ir, jei taikoma, specialios su tvarkymu susijusios atsargumo priemonės,
 - tinkamumo naudoti terminas;
- d) gamybos instrukcijos (įskaitant pagrindinės naudotinos įrangos aprašymą) ir proceso kontrolės priemonės, įskaitant:
- vaisto pavadinimą ir vaisto specifikacijos nuorodos kodą,
 - farmacinės formos, vaisto stiprumo ir partijos dydžio aprašymą,
 - visų naudotinių medžiagų sąrašą ir atitinkamus kiekvienos medžiagos kiekius,
 - numatomą galutinę išėigą su priimtinomis ribinėmis vertėmis ir, kai taikoma, atitinkamą tarpinę išėigą,
 - vietą, kurioje turėtų būti vykdomas atitinkamas etapas, ir pagrindinę naudotiną įrangą,
 - kritinės įrangos paruošimo metodus (pvz., valymą, surinkimą, kalibravimą, sterilizavimą) arba nuorodą į juos,
 - išsamias nuoseklias instrukcijas, kurių reikia laikytis (pvz., patikrinimas, ar įrangoje ir darbo vietoje nėra ankstesnių vaistų, medžiagų patikrinimai, pirminis apdorojimas, medžiagų pridėjimo eiliškumas, kritiniai proceso parametrai, pvz., laikas, temperatūra ir kt.),
 - visų proceso kontrolės priemonių instrukcijas ir jų ribines vertes,
 - jei būtina, reikalavimus dėl nefasuotų vaistų laikymo, įskaitant talpyklę, ženklimą ir, jei taikoma, specialias laikymo sąlygas,
 - visas specialias atsargumo priemones, kurių reikia laikytis;
- e) kiekvieno veterinarinio vaisto pakavimo instrukcijos ir pakuotės dydis, įskaitant:
- vaisto pavadinimą, taip pat nefasuoto vaisto ir gatavo vaisto partijos numerį,
 - vaisto farmacinės formos ir, jei taikoma, stiprumo aprašymą,
 - pakuotės dydį, išreikštą vaisto vienetų skaičiumi, svoriu arba tūriu galutinėje talpyklėje,
 - išsamų visų reikalingų pakavimo medžiagų sąrašą, įskaitant kiekius, dydžius ir rūšis, nurodant kodą arba nuorodos numerį, susijusį su kiekvienos pakavimo medžiagos specifikacija,

- atitinkamas instrukcijas, kuriose nurodoma, kokia įranga bus naudojama, ir atitinkamas atsargumo priemonės, įskaitant būtinybę atidžiai patikrinti zoną ir įrangą, kad prieš pradedant operacijas būtų galima įsitikinti, ar linija yra laisva,
- išsamią informaciją apie proceso kontrolę, pateikiant mėginių ėmimo instrukcijas ir priimtino ribines vertes.

3. Dokumentus, kuriuose pateikiamos specifikacijos ir instrukcijos, įskaitant visus jų pakeitimus, tvirtina, pasirašo ir juose datą nurodo įgalioji asmenys, taip pat nustatoma jų išgaliojimo data. Imamasi priemonių užtikrinti, kad būtų naudojama tik dabartinė dokumento versija.

22 straipsnis

Įrašai

1. Saugomi atitinkami įrašai, kad būtų galima atsekti visą partijos istoriją. Dokumentuojama bent ši informacija:
 - a) kiekvieno veterinariniams vaistams gaminti naudojamų medžiagų, įskaitant nefasuotus vaistus, tarpinius produktus ir pakavimo medžiagas, gavimo įrašai. Gavimo įrašuose pateikiama:
 - važtaraštyje nurodytas medžiagos pavadinimas ir talpyklės, taip pat, jei reikia, bet koks įmonės viduje vartojamas pavadinimas arba vidaus kodas,
 - tiekėjo ir gamintojo pavadinimai,
 - tiekėjo partijos arba nuorodos numeris,
 - bendras gautų talpyklių kiekis ir skaičius,
 - gavimo data,
 - po gavimo suteiktas partijos numeris,
 - atitinkamos pastabos;
 - b) partijos perdirbimo įrašas, kuriame pateikiama ši informacija:
 - vaisto pavadinimas ir partijos numeris,
 - gamybos pradžios, kritinių tarpinių etapų ir gamybos užbaigimo datos ir laikas,
 - kiekvienos naudotos medžiagos partijos numeris arba analitinės kontrolės numeris ir faktiškai pasvertas kiekis,
 - kiekvieną svarbų etapą atlikusio operatoriaus ir, kai tinkama, asmens, kuris patikrino šias operacijas, identifikavimas (pvz., inicialais ar taikant kitą tinkamą sistemą),
 - įrašas apie proceso kontrolės priemones ir jas įgyvendinusio operatoriaus inicialai,
 - išsami informacija apie atliktas gamybos operacijas ir naudotos pagrindinės įrangos identifikavimas,
 - produkto išeiga, gauta atitinkamuose gamybos etapuose,
 - pastabos dėl kokių nors problemų ar neįprastų įvykių, kurie gali turėti įtakos vaisto kokybei, įskaitant atitinkamą informaciją, ir pasirašytas leidimas nukrypti nuo gamybos instrukcijų,
 - už perdirbimo operacijas atsakingo asmens atliekamas partijos perdirbimo įrašo patvirtinimas.

Kai validuotas procesas nuolat stebimas ir kontroliuojamas, partijos įrašą gali sudaryti vien automatiškai sugeneruotos ataskaitos su atitikties santraukomis ir išimčių ar specifikacijų neatitinkančių duomenų ataskaitomis;

- c) partijos pakavimo įrašas, kuriame pateikiama ši informacija:
- vaisto pavadinimas ir partijos numeris,
 - pakavimo operacijų datos ir laikas,
 - kiekvieną reikšmingą etapą atlikusio operatoriaus ir, kai tinkama, asmens, kuris patikrino tas operacijas, identifikavimas (pvz., inicialais ar taikant kitą tinkamą sistemą),
 - įrašai apie patikrinimus dėl atitikties pakavimo instrukcijoms, įskaitant proceso kontrolės rezultatus,
 - išsami informacija apie atliktas pakavimo operacijas ir naudotos pagrindinės įrangos bei pakavimo linijų identifikavimas,
 - kai įmanoma, naudotų spausdintinių pakavimo medžiagų pavyzdžiai, įskaitant partijos kodavimą, galiojimo pabaigos datą ir bet kokią papildomą spausdinimą ant viršaus,
 - pastabos dėl kokių nors problemų ar neįprastų įvykių, kurie gali turėti įtakos vaisto kokybei, įskaitant išsamią informaciją, ir pasirašytas leidimas nukrypti nuo pakavimo instrukcijų,
 - visų išleistų, sunaudotų, sunaikintų ar į atsargas grąžintų spausdintinių pakavimo medžiagų ir nefasuotų vaistų kiekiai, nuorodų numeriai arba identifikaciniai numeriai ir gauto vaisto kiekiai, kad būtų galima tinkamai atlikti sutikrinimą. Šios informacijos galima nepateikti, jei yra įdiegtos elektroninės kontrolės priemonės,
 - už pakavimo operacijas atsakingo asmens atliekamas partijos pakavimo įrašo patvirtinimas.
2. Įrašai daromi arba pildomi tuo metu, kai imamasi kiekvieno veiksmo, taip, kad būtų galima atsekti visą svarbią veiklą, susijusią su veterinarinių vaistų gamyba.
3. Pildomi pagrindinių ar kritinių analitinių tyrimų, gamybos įrangos ir zonų, kuriose vaistas buvo perdirbtas, žurnalai. Juose chronologine tvarka atitinkamai registruojamas bet koks zonos, įrangos ar metodo naudojimas, kalibravimas, techninė priežiūra, valymas ar remontas, įskaitant datas ir tokias operacijas atlikusių asmenų tapatybę.
4. Atitinkami įrašai yra konkrečios partijos tinkamumo sertifikavimui ir išleidimui vertinimo pagrindas.

23 straipsnis

Kiti dokumentai

1. Politika ir procedūros, taikomos vaisto kokybei užtikrinti, tinkamai dokumentuojamos, įskaitant:
 - a) mokymą;
 - b) gamybos proceso ir atitinkamų analizės metodų validaciją;
 - c) patalpų ir įrangos (įskaitant komunalinių paslaugų įrenginius ir sistemas) tinkamumo įvertinimą;
 - d) medžiagų ir vaistų tvarkymo procedūras ar instrukcijas;
 - e) medžiagų ir vaistų išleidimo ir pripažinimo netinkamais naudoti procedūras;
 - f) valymo procedūras ir jų validaciją, kurios turi atitikti V priede nustatytus reikalavimus;
 - g) su kokybės kontrole susijusias procedūras;
 - h) įrangos techninę priežiūrą ir kalibravimą;

- i) aplinkos stebėseną;
 - j) nukrypimų ir neatitikčių tyrimus;
 - k) su kokybe susijusių skundų nagrinėjimo ir vaistų atšaukimo arba grąžinimo procedūras;
 - l) gamybos proceso pakeitimų tvarkymo procedūras (pokyčių kontrolę);
 - m) vidaus auditus, taip pat tiekėjų ir subrangovų auditus;
 - n) technologijų perdavimą, kai taikoma.
2. Nustatomos aiškos pagrindinės gamybos ir tyrimų įrangos eksploatavimo procedūros.
3. Parengiama kiekvienos gamybos vietos, kurioje gaminami veterinariniai vaistai, pagrindinė byla, kurioje pateikiamas patalpų, gamybos vietoje vykdomos veiklos ir įdiegtos kokybės sistemos bendro pobūdžio aprašymas. Pavyzdinė forma pateikta VI priede.

24 straipsnis

Saugojimo laikotarpiai

1. Partijos dokumentai saugomi vienus metus nuo partijos, su kuria jie susiję, galiojimo pabaigos datos arba bent penkerius metus po to, kai kvalifikuotas asmuo sertifikavo partiją, atsižvelgiant į tai, kuris laikotarpis ilgesnis.
2. Ypatingos svarbos dokumentai, kuriais grindžiama rinkodaros leidime pateikta informacija, saugomi tol, kol galioja leidimas, įskaitant atitinkamus neapdorotus duomenis, pvz., duomenis, susijusius su validacija arba stabilumu. Tam tikrų dokumentų, pavyzdžiui, neapdorotų duomenų, kuriais grindžiamos validacijos ataskaitos arba stabilumo ataskaitos, pašalinimas gali būti laikomas priimtiniu, jei tie duomenys buvo pakeisti išsamiau naujų duomenų rinkiniu. Tai dokumentuojama ir turi būti atsižvelgiama į partijos dokumentų saugojimo reikalavimus. Kalbant apie proceso validacijos duomenis, pridedami neapdoroti duomenys saugomi bent tiek pat laiko, kiek saugomi visų partijų, kurių išleidimas buvo pagrįstas ta validacija, įrašai.
3. Kitų rūšių dokumentų saugojimo laikotarpis priklauso nuo verslo veiklos, kuri pagrindžiama tais dokumentais.

25 straipsnis

Duomenų vientisumas

1. Įgyvendinamos tinkamos priemonės duomenų vientisumui užtikrinti nuo duomenų sugeneravimo momento ir per visą atitinkamą saugojimo laikotarpį, įskaitant:
- a) priemonių, skirtų apsaugoti duomenis nuo atsitiktinio praradimo ar sugadinimo taikant tinkamus metodus, pvz., dubliavimą ar atsarginę kopiją ir perdavimą į kitą saugojimo sistemą, įgyvendinimą;
 - b) priemonių, skirtų apsaugoti duomenis nuo klastojimo ar neteisėto manipuliavimo, įgyvendinimą. Kalbant apie kompiuterizuotas sistemas, įdiegiamos tinkamos kontrolės priemonės, kad prieiga būtų suteikta tik įgaliojtiems asmenims, pavyzdžiui, naudojami raktai, leidimo kortelės, asmeniniai kodai su slaptažodžiais, biometriniai duomenys arba taikoma ribota prieiga prie kompiuterinės įrangos ir duomenų saugojimo zonų. Saugumo kontrolės priemonių rūšis pritaikoma prie kompiuterizuotos sistemos svarbos;
 - c) priemonių, kuriomis užtikrinamas dokumentų tikslumas, išsamumas, prieinamumas ir įskaitomumas per visą saugojimo laikotarpį, įgyvendinimą. Ranka daromi įrašai turi būti aiškūs, įskaitomi ir nenutrinami.

Įgyvendinamos priemonės turi atitikti riziką ir duomenų svarbą.

2. Visų dokumentų išdavimas, peržiūra, pakeitimas naujais ir pašalinimas kontroliuojami registruojant visus pakeitimus (peržiūrų istorijas).
3. Visi dokumento įrašo pakeitimai pasirašomi ir nurodoma jų data. Padarius pakeitimą, turi būti įmanoma perskaityti pirminę informaciją. Jei reikia, užfiksuojama informacija apie pakeitimo priežastį.

VI SKYRIUS

GAMYBA

26 straipsnis

Bendrieji gamybos reikalavimai

1. Gamybos operacijoms (įskaitant pakavimo operacijas) ir kontrolei taikomos aiškiai apibrėžtos procedūros, kuriomis siekiama užtikrinti vaisto kokybę ir atitiktį atitinkamame gamybos leidime ir rinkodaros leidime nustatytiems reikalavimams.
2. Gamybos etapai, kurie gali turėti įtakos gamybos kokybei ar atkuriamumui, įskaitant reikšmingus jų pakeitimus, validuojami. Siekiant užtikrinti, kad tokie gamybos procesai ir toliau būtų tinkami numatytiems rezultatams pasiekti, būtina periodiškai atlikti pakartotiną validaciją. Proceso validacija turi atitikti V priede nustatytus reikalavimus.
3. Gamybos procesai tinkamai dokumentuojami, reguliariai peržiūrimi ir atitinkamai tobulinami. Prieš įgyvendinant bet kokius pakeitimus atsižvelgiama į gamybos proceso pokyčių poveikį gatavo vaisto kokybei ir poreikiui užtikrinti nuoseklią gamybą. Specifikacijos ir procesai, aprašyti dokumentų rinkinyje, kuriuo grindžiamas rinkodaros leidimas, nekeičiami, kol negaunamas atitinkamas kompetentingų institucijų patvirtinimas, išskyrus sąlygų keitimus, kurių nereikia vertinti pagal Reglamento (ES) 2019/6 61 straipsnį.
4. Gamybos proceso kontrolei skiriami adekvatūs ir pakankami ištekliai.
5. Kiek įmanoma, vengiama bet kokio nukrypimo nuo instrukcijų ar procedūrų. Jei nuo jų nukrypstama, tai raštu patvirtina atsakingas asmuo, įvertinęs nukrypimo poveikį kokybei, saugumui ir veiksmingumui, prireikus dalyvaujant kvalifikuotam asmeniui. Nukrypimai tiriami siekiant nustatyti pagrindinę priežastį ir prireikus įgyvendinti taisomąsias ir prevencines priemones.
6. Gamintojas praneša rinkodaros leidimo turėtojiui apie visus gamybos operacijų apribojimus, dėl kurių gali būti neįprastai apribotas veterinarinio vaisto tiekimas.

27 straipsnis

Medžiagų ir produktų tvarkymas

1. Medžiagų ir produktų tvarkymas, įskaitant aspektus, susijusius su gavimu, karantinu, mėginių ėmimu, laikymu, ženkliniu ir pakavimu, atliekamas laikantis rašytinių procedūrų ar instrukcijų ir atitinkamai registruojamas.
2. Tikrinamos visos atvežamos medžiagos, siekiant įsitikinti, kad siunta atitinka užsakymą.
3. Prireikus talpyklės valomos. Talpyklių pažeidimai ir bet kokios kitos problemos (pvz., plombos pažeidimo požymiai arba pakuotės vientisumo pažeidimo požymiai), kurios gali pakenkti medžiagos kokybei, yra tiriami, registruojami ir apie juos pranešama už kokybės kontrolę atsakingam skyriui.
4. Nefasuočių produktų, tarpinių produktų ir mėginių vežimo sąlygos tikrinamos siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi nustatytų sąlygų.
5. Atvežamoms medžiagoms iš karto po gavimo taikomas fizinis arba administracinis karantinas, kol atsakingas asmuo, patikrinęs atitiktį atitinkamoms specifikacijoms, duoda leidimą jas išleisti. Jei viena medžiaga pristatoma skirtingomis partijomis, mėginių ėmimo, tyrimo ir išleidimo tikslais kiekviena partija vertinama atskirai.

6. Visos medžiagos laikomos tinkamomis sąlygomis, kad būtų užtikrinta kokybė, ir tvarkingai, kad būtų galima atskirti partijas (fiziškai arba elektroniniu būdu) ir vykdyti atsargų rotaciją.

7. Talpyklės atitinkamai paženklintos, nurodant:

- a) paskirtą produkto pavadinimą ir, jei taikoma, vidaus kodo nuorodą;
- b) partijos numerį, suteiktą gavimo metu;
- c) jei taikoma, turinio būseną (pvz., taikomas karantinas, tiriamas, išleistas, netinkamas naudoti);
- d) jei taikoma, galiojimo pabaigos datą, po kurios būtina atlikti pakartotinį tikrinimą.

Jei naudojamos visiškai kompiuterizuotos saugojimo sistemos, visos a–d punktuose nurodytos informacijos etiketėje įskaitoma forma pateikti nereikia.

8. Gamybės proceso metu visos naudojamos medžiagos, nefasuotų produktų talpyklės, pagrindiniai įrangos elementai ir, jei reikia, patalpos turi būti paženklinti arba kitaip identifikuoti nurodant perdirbimą produktą ar medžiagą, jų stiprumą (jei taikoma) ir partijos numerį. Kai taikoma, taip pat nurodomas gamybės etapas.

9. Tvarkant sausas medžiagas ar produktus imamasi specialių atsargumo priemonių, kad būtų išvengta dulkių susidarymo ir sklaidos, ypač tvarkant labai aktyvias ar jautrinančias medžiagas.

28 straipsnis

Tiekėjų tinkamumo įvertinimas ir atitiktis specifikacijoms

1. Veterinariniam vaistui gaminti naudojamų medžiagų tiekėjai patvirtinami patikrinus jų tinkamumą. Jei tai ypatingos svarbos medžiagos, reikalaujama, kad būtų įvertintas tiekėjų tinkamumas. Tiekėjų priežiūros lygis turi būti proporcingas atskirų medžiagų keliamai rizikai vaisto kokybei.

2. Dėl veterinariniams vaistams gaminti naudojamų medžiagų kokybės reikalavimų (specifikacijų) susitariama su tiekėju ir jie dokumentuojami.

3. Atitiktis rinkodaros leidime nustatytiems reikalavimams tikrinama atliekant tinkamus tyrimus. Reikalaujamas priežiūros ir tolesnių tyrimų lygis turi būti proporcingas rizikai. Tyrimų strategija pagrindžiama ir atliekamas bent jau kiekvienos partijos tapatybės patikrinimas, atliekant iš visų talpyklių paimtų mėginių tyrimus. Mėginių ėmimas iš dalies talpyklių yra priimtinas tik tada, kai taikomos validuotos procedūros, pagrįstos kokybei kylančios rizikos valdymo principais, siekiant užtikrinti teisingą talpyklių ženklimą ir pašalinti galimą kokybei kylančią riziką, pavyzdžiui, įvertinant tiekėjo tinkamumą.

Atitinkamai laiko intervalais, atsižvelgiant į riziką, atliekama išsami veikliųjų ir kitų ypatingos svarbos medžiagų analizė, o rezultatai palyginami su gamintojo ar tiekėjo analizės sertifikatu, siekiant patikrinti tiekėjo patikimumą. Tyrimai gali būti perduodami atlikti išorės paslaugų teikėjams. Jei atliekant tuos tyrimus nustatoma neatitikimų, atliekamas neatitikimų tyrimas ir imamasi atitinkamų priemonių. Medžiagos gamintojo arba tiekėjo analizės sertifikatų priėmimas nutraukiamas, kol tos priemonės bus įgyvendintos.

4. Prieš sumažinant įmonės viduje atliekamų tyrimų skaičių, būtina turėti pakankamai patirties dirbant su atitinkamu veikliųjų medžiagų tiekėju arba gamintoju, įskaitant anksčiau gautų partijų vertinimą ir atitikties istoriją. Bet koks reikšmingas veikliųjų medžiagų gamybos ar tyrimų procesų pokytis taip pat laikomas svarbiu veiksmu.

5. Auditai veikliųjų medžiagų gamintojų ir platintojų vietose atliekami tinkamais intervalais, laikantis rizika grindžiamo požiūrio, siekiant patvirtinti, kad jie laikosi gerosios gamybos praktikos ir gerosios platinimo praktikos bei pateiktų specifikacijų. Ypatingas dėmesys skiriamas galimam kryžminiam užteršimui kitomis toje vietoje esančiomis medžiagomis. Aiškiai nustatomi trūkumai ir prireikus įgyvendinami taisomieji ir prevenciniai veiksmai.

29 straipsnis

Kryžminės taršos prevencija

1. Paprastai vengiama produktus, kurie nėra vaistai, gaminti veterinariniams vaistams gaminti skirtose zonose ir naudojant veterinariniams vaistams gaminti skirtą įrangą, išskyrus atvejus, kai veiksmingai taikomos kryžminės taršos prevencijos priemonės. Visų pirma vengiama veterinariniams vaistams gaminti ar laikyti skirtose zonose gaminti ar laikyti chemines medžiagas, naudojamas biocidams ir augalų apsaugos produktams gaminti, išskyrus atvejus, kai ta pati medžiaga ir jos klasė taip pat naudojamos veterinariniams vaistams gaminti.
2. Jei veterinariniai vaistai gaminami zonoje, kuri taip pat yra naudojama ne vaistams, toje zonoje įgyvendinama geroji vaistų gamybos praktika.
3. Operacijos su skirtingais produktais negali būti atliekamos tuo pačiu metu arba iš eilės toje pačioje patalpoje, išskyrus atvejus, kai nėra maišaties ar kryžminės taršos rizikos.
4. Prieš pradėdant bet kokią gamybos operaciją imamasi priemonių užtikrinti, kad darbo zona ir įranga būtų švarios ir jose nebūtų jokių medžiagų, produktų, produktų liekanų ar dokumentų, kurių nereikia dabartinei operacijai atlikti. Turi būti užkirstas kelias medžiagų sumaišymui.
5. Kiekviename gamybos etape produktai ir medžiagos apsaugomi nuo mikrobinės ir kitokios taršos. Kryžminės taršos rizika vertinama atsižvelgiant į produkto charakteristikas ir gamybos procesą. Įvertinama atsitiktinio kryžminio užteršimo dėl nekontroliuojamo dulkių, dujų, garų, aerozolių, genetinės medžiagos ar organizmų išsiskyrimo iš gamyboje naudojamų veikliųjų medžiagų ar kitų medžiagų, dėl ant įrangos esančių liekanų ir dėl operatorių drabužių rizika.
6. Įgyvendinamos kryžminės taršos prevencijos priemonės, nustatytos remiantis kokybei kylančios rizikos valdymo principais. Priemonės, kurias galima svarstyti siekiant užkirsti kelią kryžminei taršai, yra šios:
 - a) visos gamybos vietos arba izoliuotos gamybos zonos paskyrimas daugiaserijinei gamybai (atskyrimas laiko atžvilgiu), po kiekvieno gamybos ciklo atliekant validuoto veiksmingumo valymo procesą;
 - b) atskirtųjų zonų naudojimas;
 - c) uždarytų sistemų naudojimas perdirbimui ir medžiagų ar produktų perdavimui;
 - d) oro sandarinimo patalpų ir slėgių kaskados naudojimas galimiems oro teršalams tam tikroje zonoje sulaikyti;
 - e) fizinių užtvarų sistemų, įskaitant izoliatorius, kaip izoliavimo priemonių naudojimas;
 - f) konkrečios įrangos arba tam tikrų jos dalių (pvz., filtrų) paskyrimas tam tikros rūšies specifinio rizikos profilio produktui;
 - g) vienkartinį technologijų naudojimas;
 - h) validuotų valymo arba kenksmingumo šalinimo procedūrų, pritaikytų prie konkrečių produkto ir gamybos proceso charakteristikų, įgyvendinimas. Būtinis valymo arba kenksmingumo šalinimo procedūros, įskaitant jų dažnį, nustatomas remiantis rizikos vertinimu;
 - i) kitos tinkamos organizacinės priemonės, pavyzdžiui, specialios apsauginės aprangos laikymas zonose, kuriose perdirbami didelės užteršimo rizikos produktai, tinkamų priemonių taikymas tvarkant atliekas, užterštą skalavimo vandenį ir suteptus apdangalus arba darbuotojų judėjimo apribojimų nustatymas.
7. Kontrolės strategija atsižvelgiama į visą galimą riziką, įskaitant priemones patalpų, įrangos ir darbuotojų lygmenimis, gamyboje naudojamų medžiagų kontrolę, veiksmingą sterilizavimo ir sanitarinio apdorojimo procedūrų įgyvendinimą ir tinkamas stebėsenos sistemas. Visomis taikomomis priemonėmis užtikrinama, kad gamybos vietoje pagaminti produktai nebūtų užteršti. Negalima pasikliauti vien tik galutinio gamybos proceso ar gatavo vaisto tyrimu.

8. Įgyvendintų priemonių veiksmingumas periodiškai peržiūrimas pagal nustatytą tvarką. Atlikus šį vertinimą, prireikus įgyvendinami taisomieji ir prevenciniai veiksmai.

30 straipsnis

Pakavimo operacijos

1. Tvarkomo vaisto pavadinimas ir partijos numeris nurodomi kiekviename pakavimo punkte arba linijoje.
2. Pripildyti skirtos talpyklės prieš pripildant turi būti švarios. Po pripildymo ir sandarinimo kuo greičiau ženklinama etiketėmis. Jei tai neįmanoma, taikomos atitinkamos procedūros, kad būtų išvengta maišaties ar neteisingo ženklinimo.
3. Tikrinamas ir registruojamas tinkamas spausdinimo operacijų atlikimas (pvz., kodo numeriai, galiojimo pabaigos datos). Ant pakavimo medžiagų atspausdinta ir išpausta informacija turi būti aiški ir atspari išblukimui ar ištrynimui.
4. Tikrinama, ar elektroniniai kodų skaitytuvai, etikečių skaitikliai ar panašūs įtaisai veikia tinkamai.
5. Įgyvendinamos tinkamos priemonės, kad būtų išvengta maišaties, pavyzdžiui, pjaustytos etiketės ir kitos nesupakuotos spausdintinės medžiagos laikomos ir vežamos atskirose uždaroje talpyklėse. Ypač atsargiai elgiamasi naudojant pjaustytas etiketes ir kai spausdinimas ant viršaus atliekamas ne linijoje. Kad būtų išvengta maišaties, paprastai geriau naudoti ritinines etiketes, o ne pjaustytas etiketes.
6. Atliekant pakavimo operacijas, atliekama toliau nurodyta vaisto kontrolė:
 - a) bendra pakuočių išvaizda;
 - b) ar pakuočių yra sukomplektuotos;
 - c) ar naudojami tinkami vaistai ir pakavimo medžiagos;
 - d) ar atliktas spausdinimas ant viršaus yra tinkamas;
 - e) tinkamas linijos stebėjimo įtaisų veikimas.

Nuo pakavimo linijos paimti mėginiai negrąžinami.

7. Bet koks reikšmingas ar neįprastas neatitikimas, pastebėtas sutikrinant nefasuoto vaisto ir pakavimo medžiagų kieki bei pagamintų vienetų skaičių, ištiriamas ir pašalinamas prieš išleidžiant vaistą.

8. Pasenusi ar nebenaudojama vidinės pakuotės medžiaga arba spausdintinė pakavimo medžiaga sunaikinama ir toks sunaikinimas užregistruojamas. Jei į atsargas grąžinamos nekodautos spausdintinės medžiagos, laikomasi dokumentuotos procedūros.

31 straipsnis

Netinkamos naudoti, atgautos ir grąžintos medžiagos

1. Netinkamos naudoti medžiagos aiškiai paženklinamos kaip tokios ir yra atskirai laikomos riboto patekimo zonose. Jos grąžinamos tiekėjams arba, jei reikia, pakartotinai perdirbamos ar sunaikinamos. Kad ir kokių veiksmų būtų imtasi, juos turi patvirtinti ir užregistruoti įgalioji darbuotojai.
2. Netinkamų naudoti medžiagų pakartotinis perdirbimas gali būti leidžiamas tik išimtiniais atvejais ir su sąlyga, kad tai neturi įtakos gatavo vaisto kokybei ir yra laikomasi rinkodaros leidime nustatytų specifikacijų. Reikalaujamas specifikacijas atitinkančių medžiagų atgavimas iš atskiros partijos galimas tik įvertinus riziką, įskaitant galimą poveikį tinkamumo naudoti terminui. Visi veiksmai registruojami.
3. Kokybės kontrolės skyrius įvertina, ar reikia papildomai ištirti kurį nors gatavą vaistą, kuris buvo pakartotinai perdirbtas arba į kurį buvo įvesta pakartotinai perdirbta medžiaga.

4. Grąžinti vaistai, kurių gamintojas nebetikrina, sunaikinami, nebent jų kokybę patvirtina kokybės kontrolės skyrius. Atliekant šį vertinimą atsižvelgiama į vaisto pobūdį, jo būklę ir istoriją, visas specialias laikymo sąlygas ir laiką, praėjusį nuo jo išleidimo. Jei kyla abejonių dėl vaisto kokybės, jis nelaikomas tinkamu pakartotiniam išleidimui ar pakartotiniam naudojimui. Registruojami visi veiksmai, kurių imamasi.

32 straipsnis

Jonizuojančiosios spinduliuotės naudojimas

Jonizuojančiosios spinduliuotės naudojimas gaminant veterinarinius vaistus turi atitikti VII priede nustatytus papildomus reikalavimus.

VII SKYRIUS

KOKYBĖS KONTROLĖ

33 straipsnis

Bendrieji kokybės kontrolės reikalavimai

1. Įsteigiamas ir prižiūrimas nuo kitų skyrių nepriklausomas kokybės kontrolės skyrius.
2. Kokybės kontrolės skyriui skiriama pakankamai išteklių, be kita ko, susijusių su darbuotojais, patalpomis ir įranga, siekiant užtikrinti, kad kokybės kontrolė būtų galima veiksmingai vykdyti atsižvelgiant į gamybos operacijų pobūdį ir apimtį.
3. Kokybės kontrolės skyrius užtikrina, kad būtų atlikti atitinkami tyrimai ir kad medžiagos nebūtų išleidžiamos naudoti, taip pat vaistai nebūtų išleidžiami parduoti ar tiekti tol, kol bus pripažinta, kad jų kokybė yra patenkinama. Kokybės kontrolės skyrius yra atsakingas bent už:
 - a) kokybės kontrolės procedūrų nustatymą, validaciją ir įgyvendinimą;
 - b) medžiagų ir vaistų etaloninių ir saugomųjų mėginių kontrolės priežiūrą, jei taikoma;
 - c) teisingo medžiagų ir vaistų talpyklių ženklavimo užtikrinimą;
 - d) vaistų stabilumo stebėsenos užtikrinimą;
 - e) dalyvavimą nagrinėjant su vaisto kokybe susijusius skundus.

Visa pirmos pastraipos a–e punktuose nurodyta veikla vykdoma laikantis rašytinių procedūrų ir, jei reikia, registruojama.

4. Kokybės kontrolės vadovas prižiūri visas kokybės kontrolės procedūras. Visų pirma jis yra atsakingas už šias užduotis:
 - a) specifikacijų, mėginių ėmimo instrukcijų, tyrimų metodų ir kitų kokybės kontrolės procedūrų patvirtinimą;
 - b) užtikrinimą, kad būtų atlikti reikiami tyrimai ir įvertinti susiję įrašai;
 - c) užtikrinimą, kad būtų atliktos atitinkamos validacijos;
 - d) gamyboje naudojamų medžiagų, tarpinių produktų, nefasuotų vaistų ir gatavų vaistų patvirtinimą arba pripažinimą netinkamais naudoti;
 - e) kokybės kontrolei naudojamų patalpų ir įrangos tinkamumo įvertinimo ir priežiūros užtikrinimą;
 - f) visų pagal sutartis dirbančių analitikų patvirtinimą ir stebėseną.

5. Darbuotojams, dalyvaujantiems atliekant kokybės kontrolę, suteikiama galimybė patekti į gamybos zonas ir susipažinti su visais dokumentais, kurių reikia kokybės kontrolei įvertinti, įskaitant:

- a) specifikacijas;
- b) procedūras, kuriomis apibūdinamas mėginių ėmimas ir tyrimai;
- c) tyrimų ataskaitas ir analizės sertifikatus;
- d) prietaisų kalibravimo ir tinkamumo įvertinimo bei įrangos techninės priežiūros ir atitinkamų įrašų procedūras;
- e) tyrimų metodų validacijos įrašus, jei taikoma;
- f) oro, vandens ir kitų komunalinių paslaugų aplinkos stebėsenos duomenis, jei reikia;
- g) specifikacijų neatitinkančių ir tendencijų neatitinkančių rezultatų tyrimo procedūras.

6. Atitinkami kokybės kontrolės duomenys, pvz., tyrimų rezultatai, išėiga ir aplinkos duomenys, vertinami taip, kad būtų galima įvertinti tendencijas. Jei nustatoma specifikacijų neatitikimų arba reikšmingų netipinių tendencijų, įvertinamas galimas jų poveikis rinkai pateiktoms partijoms. Jei atlikus šį vertinimą padaroma išvada, kad gali būti daromas poveikis parduodamo veterinarinio vaisto kokybei arba kad galima tikėtis tiekimo trūkumo, apie tai pranešama kompetentingoms institucijoms.

7. Prieš išleidžiant gatavą veterinarinį vaistą parduoti ar platinti, atliekama kokybės kontrolės patikra. Atliekant šią patikrą tikrinami visi svarbūs veiksniai, įskaitant gamybos sąlygas, proceso tyrimų rezultatus, gamybos (įskaitant pakavimą) dokumentų peržiūrą, atitiktį gatavo vaisto specifikacijoms ir galutinės gatavos pakuotės patikrinimą.

8. Kokybės kontrolės veikla gali būti perduota išorės paslaugų teikėjams, jei laikomasi 43 straipsnyje nustatytų reikalavimų. Kai veterinariniams vaistams gaminti naudojamų medžiagų tyrimai perduodami atlikti išorės paslaugų teikėjams, gamintojas arba trečioji šalis atlieka auditą, kad būtų užtikrinta atitiktis atitinkamiems gerosios gamybos praktikos reikalavimams ir pateiktoms specifikacijoms ar metodams.

34 straipsnis

Mėginių ėmimas

1. Sudaromas mėginių ėmimo planas, kuriame atsižvelgiama į veterinarinio vaisto kokybei kylančią riziką ir į įvairias gamybos procese naudojamas medžiagas bei įvairius gamybos etapus.

2. Mėginiai turi būti reprezentatyvūs medžiagų ar vaistų, iš kurių jie paimti, partijai. Mėginiai imami laikantis rašytinių procedūrų, kuriuose aprašomi bent šie aspektai:

- a) mėginio, kuris turi būti paimtas, kiekis;
- b) naudotina įranga ir talpyklės;
- c) atsargumo priemonės, kurių reikia imtis siekiant išvengti užteršimo;
- d) kitos atsargumo priemonės, kurių reikia imtis, ypač dirbant su steriliomis ar kenksmingomis medžiagomis;
- e) paimtų mėginių laikymo sąlygos;
- f) naudojamos įrangos valymo instrukcijos.

3. Darbuotojams, atsakingiems už mėginių ėmimą, rengiami mokymai apie:

- a) mėginių ėmimo būdus ir įrangą;
- b) kryžminės taršos riziką;
- c) atsargumo priemones, kurių reikia imtis dėl nestabilių ar sterilių medžiagų;
- d) poreikį registruoti visas nenumatytas ar neįprastas aplinkybes;
- e) kitus aspektus, susijusius su mėginių ėmimo procedūrų įgyvendinimu.

4. Mėginių talpyklės paženklinamos etikete, kurioje nurodomas turinys, partijos numeris, mėginių ėmimo data ir talpyklės, iš kurių buvo paimti mėginiai. Kai talpyklės yra per mažos, galima svarstyti galimybę naudoti brūkšninius kodus arba kitas priemones, suteikiančias prieigą prie šios informacijos.

Mėginių talpyklės tvarkomos ir laikomos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta sumaišymo ar jų turinio sugadinimo rizika. Taikomos rinkodaros leidime nustatytos laikymo sąlygos.

5. Mėginiai kompetentingoms institucijoms turi būti prieinami šiais laikotarpiais:

a) kiekvienos gatavo vaisto partijos etaloniniai mėginiai ir (arba) saugomieji mėginiai saugomi ne trumpiau kaip vienus metus nuo galiojimo pabaigos datos. Etaloninis mėginys laikomas galutinėje vidinėje pakuotėje.

Tačiau jei pateikiamas didelis vaisto kiekis ir neįmanoma kiekvienos partijos mėginių saugoti galutinėje pakuotėje, gamintojas užtikrina, kad būtų saugoma pakankamai reprezentatyvių kiekvienos partijos mėginių ir kad laikymui naudojama talpykla būtų sudaryta iš tos pačios medžiagos kaip ir vidinė talpyklė, kurioje vaistas parduodamas;

b) veterinariniams vaistams gaminti naudojamų medžiagų, išskyrus tirpiklius, dujas ar vandenį, etaloniniai mėginiai laikomi ne trumpiau kaip dvejus metus nuo vaisto išleidimo. Šis laikotarpis gali būti sutrumpintas, jei pradinės medžiagos stabilumo laikotarpis, kaip nurodyta atitinkamoje specifikacijoje, yra trumpesnis;

c) pakavimo medžiagų mėginiai saugomi visą atitinkamo gatavo vaisto galiojimo laiką. Šiuo tikslu taip pat galima saugoti spausdintinę medžiagą kaip etaloninių ir (arba) saugomųjų mėginių dalį.

Gatavų vaistų etaloniniai ir saugomieji mėginiai gali būti laikomi sukeičiamais.

6. Etaloniniai mėginiai turi būti pakankamo dydžio, kad bent du kartus būtų galima atlikti išsamią partijos analitinę kontrolę pagal rinkodaros leidimą.

7. Tais atvejais, kai rinkodaros leidimo turėtojas nėra subjektas, atsakingas už partijos išleidimą, arba kai už partijos gamybą ar išleidimą atsako kelios vietos, atsakomybė už etaloninių ir saugomųjų mėginių ėmimą ir saugojimą nustatoma raštu.

8. Užtikrinama galimybė atlikti atitinkamus tyrimus per visą veterinarinio vaisto galiojimo laiką.

35 straipsnis

Tyrimai

1. Tyrimai atliekami siekiant užtikrinti, kad kiekviena gatavo vaisto partija atitiktų atitinkamas specifikacijas ir rinkodaros leidimo sąlygas. Tyrimai atliekami atitinkamais gamybos etapais, siekiant kontroliuoti sąlygas, kurios yra svarbios vaisto kokybei. Tyrimų metodai validuojami.

2. Daromi šie su atliktais tyrimais susiję įrašai:

a) medžiagos arba vaisto pavadinimas ir, jei taikoma, farmacinė forma;

b) partijos numeris ir, jei reikia, gamintojas ar tiekėjas;

c) nuorodos į atitinkamas specifikacijas ir tyrimų procedūras;

d) tyrimų rezultatai, įskaitant pastabas ir skaičiavimus, ir nuoroda į visus analizės sertifikatus;

e) tyrimų datos;

f) tyrimus atlikusių asmenų tapatybę;

g) jei reikia, asmenų, kurie patikrino tyrimus ir skaičiavimus, tapatybę;

- h) aiškus patvirtinimas arba pripažinimas netinkamu naudoti (arba kitas sprendimas dėl būsenos) ir atsakingo asmens parašas su data;
- i) nuoroda į naudojamą įrangą.

3. Pamatiniai etalonai turi būti tinkami naudoti pagal numatytą paskirtį. Jų tinkamumo įvertinimo arba sertifikavimo būseną dokumentuojama. Kai yra kompendiniai pamatiniai etalonai iš oficialiai pripažinto šaltinio, pageidautina, kad jie būtų naudojami kaip pirminiai pamatiniai etalonai, nebent būtų tinkamai pagrįstų priežasčių to nedaryti. Antrinių etalonų naudojimas dokumentuojamas ir įrodomas jų atsekamumas iki pirminių etalonų. Kompendiumo medžiagos naudojamos pagal atitinkamoje monografijoje aprašytą paskirtį, išskyrus atvejus, kai atitinkama kompetentinga institucija leidžia jas naudoti kitiems tikslams.

4. Kokybės kontrolės tyrimams naudojamos medžiagos, pvz., reagentai, auginimo terpės, stikliniai indai ir pamatiniai etalonai, turi būti tinkamos kokybės ir naudojamos pagal gamintojo instrukcijas, nebent būtų mokslškai pagrįstų priežasčių šių reikalavimų nesilaikyti. Reagentų ir auginimo terpių galiojimo pabaigos data nurodoma etiketėje, taip pat nurodomos konkrečios laikymo sąlygos. Prireikus, gavus reagentus ar auginimo terpes arba prieš juos naudojant reikia patikrinti jų tapatybę arba atlikti tyrimus.

5. Prireikus gyvūnams, naudojamiems komponentams, medžiagoms ar vaistams tirti, prieš juos naudojant taikomas karantinas. Jie prižiūrimi ir kontroliuojami taip, kad būtų užtikrintas jų tinkamumas naudoti pagal numatytą paskirtį. Be to, jie identifikuojami ir saugomi atitinkami įrašai, kuriuose nurodoma jų naudojimo istorija.

6. Naudotos mikrobiologinės terpės ir padermės nukenksminamos pagal standartinę procedūrą ir pašalinamos taip, kad būtų išvengta kryžminės taršos.

36 straipsnis

Nuolatinė stabilumo programa

1. Po to, kai suteikiamas rinkodaros leidimas, įgyvendinama programa, skirta patikrinti, ar atitinkamomis laikymo sąlygomis, nurodytomis rinkodaros leidime, ir tokioje pakuotėje, kokia skirta parduoti, veterinarinis vaistas tinkamumo naudoti laikotarpiu atitinka specifikacijas (toliau – nuolatinė stabilumo programa).

2. Nuolatinė stabilumo programa aprašoma rašytiniame protokole, kuriame, be kita ko, išsamiai nurodomas partijų skaičius, naudotini tyrimų metodai, priimtino kriterijai ir tyrimų intervalai. Nuolatinės stabilumo programos metodika gali skirtis nuo metodikos, taikomos siekiant gauti stabilumo duomenis, pateiktus paraiškoje gauti rinkodaros leidimą (pvz., skirtingas tyrimų dažnis), jei tai yra pagrįsta.

3. Nuolatiniai stabilumo tyrimai paprastai atliekami su gamintojo išleistu gatavu vaistu, nebent tinkamai pagrindžiamas kitoks metodas. Kai tarpiniai produktai arba nefasuoti vaistai laikomi ilgą laiką, svarstoma galimybė į nuolatinę stabilumo programą įtraukti tas partijas, kurios buvo pagamintos iš ilgesnį laiką laikomų medžiagų. Vykdam nuolatinę stabilumo programą, ištirpinto vaisto stabilumo tyrimų atlikti nereikia.

4. Partijų skaičius ir tyrimų dažnis turi būti pakankami, kad būtų galima atlikti tendencijų analizę, ir turi būti atsižvelgiama į riziką, pavyzdžiui, reikšmingus gamybos pokyčius, reikšmingus nukrypimus, taisomojo perdarymo ar pakartotinio perdirbimo operacijas. Per metus į nuolatinę stabilumo programą įtraukiama bent viena kiekvieno stiprumo lygio ir kiekvienos pakuotės rūšies vaisto partija, išskyrus atvejus, kai per metus nepagaminama nė viena partija arba kai kitoks dažnis yra pagrįstas dėl kitų priežasčių. Visų pirma tais atvejais, kai vykdam nuolatinę stabilumo stebėseną reikia atlikti tyrimus naudojant gyvūnus ir nėra tinkamų alternatyvių metodų, tyrimų dažnis gali būti pritaikytas. Galima taikyti grupavimo ir matricų sudarymo metodus, jei tai mokslškai pagrįsta protokole.

5. Nuolatinių stabilumo tyrimų rezultatai periodiškai peržiūrimi ir pateikiami pagrindiniams darbuotojams, visų pirma kvalifikuotam asmeniui. Saugoma visų sugeneruotų duomenų santrauka.

37 straipsnis

Tyrimų metodų techninis perdavimas

1. Prieš perduodant tyrimo metodą, perduodančioji vieta patikrina, ar tyrimo metodas atitinka rinkodaros leidimo sąlygas ir atitinkamus norminius reikalavimus.
2. Tyrimų metodų perdavimas iš vienos laboratorijos (perduodančiosios laboratorijos) į kitą (priimančiąją laboratoriją) aprašomas išsamiaame protokole.
3. Į protokolą, be kita ko, įtraukiami šie elementai:
 - a) nurodomas atliktinas tyrimas ir atitinkamas perduodamas tyrimo metodas;
 - b) nurodomi visi konkretūs mokymo reikalavimai;
 - c) nurodomi tikrintini etalonai ir mėginiai;
 - d) nurodomos visos specialios tiriamųjų medžiagų vežimo ir laikymo sąlygos;
 - e) priimtumo kriterijai.
4. Nukrypimai nuo protokolo tiriami prieš užbaigiant techninį perdavimą. Techninio perdavimo ataskaitoje dokumentuojami lyginamieji proceso rezultatai ir, jei taikoma, nurodomos sritys, kuriose reikia atlikti pakartotinę tyrimo metodo validaciją.

VIII SKYRIUS

SERTIFIKAVIMAS IR PARTIJOS IŠLEIDIMAS

38 straipsnis

Kvalifikuotas asmuo

1. Kiekvienoje veterinarinių vaistų gamybos vietoje Sąjungoje turi būti bent vienas kvalifikuotas asmuo.
2. Kad įvykdytų Reglamento (ES) 2019/6 97 straipsnio 6 dalyje nustatytą pareigą, kvalifikuotas asmuo patikrina bent šiuos aspektus:
 - a) ar veterinarinių vaistų gamybai naudojamų medžiagų šaltinis ir specifikacijos bei pakavimo medžiagos atitinka rinkodaros leidimo sąlygas;
 - b) ar veikliosios medžiagos pagamintos laikantis gerosios gamybos praktikos ir platinamos laikantis gerosios platinimo praktikos;
 - c) ar visų gamyboje naudojamų medžiagų apsaugos nuo virusų, mikrobų ir USE (užkrečiamosios spongiforminės encefalopatijos) būseną atitinka rinkodaros leidimo sąlygas, kai taikoma;
 - d) ar visi gamybos etapai, įskaitant kontrolę ir tyrimus, buvo atlikti pagal rinkodaros leidimą ir jame patvirtintoje gamybos vietoje bei laikantis gerosios gamybos praktikos;
 - e) ar buvo atlikta visa reikiama proceso kontrolė ir patikros, įskaitant aplinkos stebėseną, ir yra atitinkami įrašai;
 - f) ar gatavo vaisto kokybės kontrolės tyrimų duomenys patvirtina atitiktį atitinkamoms specifikacijoms arba, jei taikoma, išleidžiamų partijų tikraikių tyrimų programai;
 - g) ar nuolatiniai stabilumo duomenys ir toliau pagrindžia sertifikavimą;
 - h) ar buvo įvertintas bet kokio nukrypimo nuo gamybos proceso ar tyrimų poveikis ir ar atliktos visos papildomos patikros ir tyrimai;
 - i) ar buvo įvertintas bet kokio gamybos proceso ar tyrimų pakeitimo poveikis ir ar atliktos visos papildomos patikros ir tyrimai;

- j) ar gamybos vietų ir vietų, susijusių su veikliųjų medžiagų gamyba ar tyrimais, auditai pagrindžia partijos sertifikavimą;
- k) ar taikomos priemonės, susijusios su subrangos sutartimis išorės paslaugų teikėjams perduotos gamybos ar tyrimų įgyvendinimu;
- l) ar visi tyrimai, susiję su klausimais, kurie gali turėti įtakos sertifikuojamos partijos kokybei, užbaigti tiek, kad būtų galima pagrįsti partijos sertifikavimą;
- m) ar aktyviai vykdoma vidaus patikros programa.

Kvalifikuotas asmuo, atsakingas už tai, kad būtų atlikti pirmoje pastraipoje nurodyti patikrinimai, gali tas užduotis pavesti tinkamai parengtiems darbuotojams arba trečiosioms šalims.

3. Kvalifikuotas asmuo gali susipažinti su visais dokumentais, susijusiais su etapais, už kuriuos jis prisiima atsakomybę, įskaitant išsamią rinkodaros leidimo informaciją, reikalingą įvertinti, ar laikomasi atitinkamų reikalavimų, ir atitinkamus duomenis apie visą veterinarinio vaisto gamybos procesą, įskaitant importo veiklą, jei tokia buvo vykdoma.

4. Jei vertinant vieną veterinarinio vaisto partiją dalyvauja daugiau nei vienas kvalifikuotas asmuo, raštu aiškiai nustatomas jų atsakomybės pasidalijimas, įskaitant išsamią informaciją apie atsakomybę už bet kokių nukrypimų vertinimą.

5. Kvalifikuotas asmuo gali remtis trečiųjų šalių atliktu auditu, kuriuo patvirtinama, kad konkrečiose gamybos vietose laikomasi gerosios gamybos praktikos. Tokiais atvejais taikomi 43 straipsnio reikalavimai. Kvalifikuotas asmuo gali susipažinti su visais dokumentais, susijusiais su audito rezultatų peržiūra.

Tvirtindamas audito ataskaitą, kvalifikuotas asmuo atsižvelgia į:

- a) tai, ar audito ataskaitoje pakankamai išsamiai atsižvelgiama į bendruosius gerosios gamybos praktikos reikalavimus, pvz., kokybės valdymo sistemą ir gamybos bei kokybės kontrolės procedūras, susijusias su tiekiamu vaistu, kad būtų galima daryti išvadą, jog atitinkama veikla, dėl kurios atliekamas auditas, atitinka rinkodaros leidimo ir gerosios gamybos praktikos reikalavimus;
- b) jei veikla perduota išorės paslaugų teikėjams – ar buvo patikrinta atitiktis rinkodaros leidimui ir gerajai gamybos praktikai.

39 straipsnis

Sertifikavimas ir partijos išleidimas

1. Veterinarinių vaistų partijos gali būti išleistos parduoti ar tiekti rinkai tik po to, kai kvalifikuotas asmuo kontrolės ataskaitoje patvirtina, kad kiekviena veterinarinio vaisto partija buvo pagaminta ir ištirta pagal rinkodaros leidimo ir gerosios gamybos praktikos reikalavimus. Sertifikavimą gali atlikti tik rinkodaros leidime aprašytas gamintojo kvalifikuotas asmuo. Partijos išleidimo sertifikato pavyzdys pateiktas VIII priede.

2. Kvalifikuotas asmuo gali remtis išleidžiamos partijos tikraisiais tyrimais arba parametriniu išleidimu tik tuo atveju, jei laikomasi IX priede nustatytų sąlygų ir reikalavimų.

3. 1 dalyje nurodyto sertifikavimo įrodymą kvalifikuotas asmuo užregistruoja registre arba lygiavertiame tam tikslui skirtame dokumente. Tas registras arba lygiavertis dokumentas nuolat atnaujinamas ir yra kompetentingai institucijai prieinamas vienus metus nuo partijos, su kuria jis susijęs, galiojimo pabaigos datos arba bent penkerius metus po to, kai kvalifikuotas asmuo sertifikavo partiją, atsižvelgiant į tai, kuris laikotarpis ilgesnis.

4. Kvalifikuotas asmuo, atliekantis veterinarinio vaisto partijos sertifikavimą, gali prisiimti visą atsakomybę už visus partijos gamybos etapus arba dalytis šia atsakomybe su kitais kvalifikuotais asmenimis, kurie patvirtino konkrečių partijos gamybos ir kontrolės etapų atitiktį.

Jei gamybos vieta atlieka tik dalį gamybos operacijų, tos vietos kvalifikuotas asmuo bent jau patvirtina, kad toje gamybos vietoje vykdytos operacijos buvo atliktos laikantis gerosios gamybos praktikos ir rašytinio susitarimo, kuriame išsamiai nurodytos operacijos, už kurias gamybos vieta yra atsakinga, sąlygų. Dalinė gamyba vykdoma tik gamybos vietoje, kuriai suteiktas leidimas pagal rinkodaros leidimo sąlygas. Dalinės gamybos patvirtinimo pavyzdys pateiktas VIII priede.

5. Jei įvairios gatavo vaisto partijos gaunamos iš tos pačios nefasuoto vaisto partijos, skirtingų gatavo vaisto partijų sertifikavimas gali būti grindžiamas anksčiau sertifikuotos partijos kokybės kontrolės tyrimais, jei tai pagrįsta kokybei kylančios rizikos valdymo principais. Kvalifikuotas asmuo patikrina bent šiuos elementus:

- a) ar buvo laikomasi atitinkamų nefasuoto vaisto laikymo prieš pakavimą reikalavimų;
- b) ar gatavo vaisto partija buvo laikoma ir, jei taikoma, vežama reikiamomis sąlygomis;
- c) ar siunta išliko saugi ir ar nėra įrodymų, kad laikant ar vežant ji buvo pažeista;
- d) ar patvirtinta vaisto tapatybė;
- e) ar ištirti mėginiai yra reprezentatyvūs visoms gatavo vaisto partijoms, gautoms iš nefasuoto vaisto partijos.

6. Jei kvalifikuotas asmuo patvirtina veterinarinio vaisto partiją pagal 1 dalį, jis tai partijai priskiria išleidimo būseną, pateikdamas oficialų ir nedviprasmišką pranešimą partiją išleidžiančiai gamybos vietai.

7. Kol bus priskirta 6 dalyje nurodyta išleidimo būseną, partija lieka gamybos vietoje arba taikant karantiną yra vežama į kitą tuo tikslu patvirtintą gamybos vietą. Nustatomos apsaugos priemonės, kuriomis užtikrinama, kad nesertifikuotos partijos nebūtų išleidžiamos. Tos apsaugos priemonės gali būti fizinės (naudojant atskyrimą ir ženklumą) arba elektroninės (naudojant validuotas kompiuterizuotas sistemas). Kai nesertifikuotos partijos perkeliama iš vienos patvirtintos gamybos vietos į kitą, apsaugos priemonės, kuriomis užkertamas kelias pirmalaikiam išleidimui, taikomos ir toliau.

40 straipsnis

Papildomos nuostatos dėl veterinarinių vaistų importo

1. Kad būtų laikomasi Reglamento (ES) 2019/6 97 straipsnio 7 dalyje nustatytos pareigos, kvalifikuotas asmuo sertifikavimą gali atlikti tik po fizinio importo. Fizinio importo vieta ir už sertifikavimą / patvirtinimą atsakingo kvalifikuoto asmens veiklos vieta turi būti patvirtintos pagal Reglamento (ES) 2019/6 88 straipsnio 1 dalį.

2. Importuojamo vaisto mėginiai turi būti visiškai reprezentatyvūs partijai. Importuotos partijos tyrimams reikalingi mėginiai, taip pat etaloniniai ir (arba) saugomieji mėginiai gali būti imami juos įvežus į Sąjungą arba trečiosios šalies gamybos vietoje, laikantis dokumentuotos procedūros. Su mėginių ėmimu susijusios pareigos nustatomos rašytiniame gamybos vietų susitarime. Visi už Sąjungos ribų paimti mėginiai vežami tokiais pačiais vežimo sąlygomis kaip ir partija, iš kurios jie paimti.

3. Jei mėginiai imami trečiosios šalies gamybos vietoje, 2 dalyje nurodyta dokumentuota procedūra pagrindžiama pagal kokybei kylančios rizikos valdymo principus ir apima bent šiuos elementus:

- a) gamybos veiklos, įskaitant mėginių ėmimą, auditą trečiosios šalies gamybos vietoje ir vėlesnių tiek partijos, tiek mėginių vežimo etapų vertinimą, siekiant užtikrinti, kad mėginiai būtų reprezentatyvūs importuotai partijai;

- b) išsamią analizę, pagrindžiančią išvadą, kad trečiojoje šalyje paimti mėginiai yra reprezentatyvūs partijai po importo, įskaitant bent šiuos elementus:
- mėginių ėmimo proceso aprašymą,
 - mėginio ir importuotos partijos vežimo sąlygų aprašymą; bet kokie skirtumai pagrindžiami,
 - trečiojoje šalyje paimtų mėginių ir po importo paimtų mėginių lyginamąją analizę. Jei aptinkama neatitikimų ar nukrypimų nuo tendencijų, jie dokumentuojami ir tiriama,
 - atsižvelgimą į laiko intervalą nuo mėginių ėmimo iki partijos importo ir duomenų, kuriais pagrindžiamos atitinkamos nustatytos ribinės vertės, sugeneravimą;
- c) po importo atsitiktine tvarka periodiškai atliekama mėginių, paimtų po importo, analizė, siekiant pagrįsti nuolatinį pasiklivimą trečiojoje šalyje paimtais mėginiais;
- d) prieš sertifikuojant bet kurią partiją, patikrinamos gatavo vaisto ir mėginių laikymo ir vežimo sąlygos;
- e) trečiosios šalies gamybos vietos pateikti partijos dokumentai pateikiami importuotojui suprantama forma ir kalba;
- f) už sertifikavimą atsakingoje gamybos vietoje turi būti galima patikrinti atitinkamus užsakymo ir pristatymo dokumentus;
- g) kai partijos yra suskirstytos į dalis ir daliniai kiekiai importuojami atskirai, kiekių sutikrinimas patikrinamas ir dokumentuojamas. Už bet kokio neatitikimo tyrimą atsako už partijos sertifikavimą atsakingas kvalifikuotas asmuo;
- h) už sertifikavimą atsakinga gamybos vieta užtikrina, kad būtų vykdoma nuolatinė stabilumo programa ir kad būtų paimti etaloniniai ir saugomieji mėginiai. Nuolatinė stabilumo programa gali būti vykdoma trečiosios šalies gamybos vietoje.
4. Už sertifikavimą atsakingoje gamybos vietoje įvertinamas trečiosios šalies gamintojo tinkamumas ir vykdoma periodinė stebėseną, be kita ko, atliekant auditą vietoje, siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi gerosios gamybos praktikos ir rinkodaros leidimo sąlygų.

41 straipsnis

Perpakavimo operacijos

Gamybos vietos, kurioje vykdomos tik perpakavimo operacijos, kvalifikuotas asmuo patvirtina, kad perpakavimas atliktas laikantis atitinkamų gerosios gamybos praktikos reikalavimų.

42 straipsnis

Neplanuotų nukrypimų tvarkymas

Jei atsirado neplanuotas nukrypimas, susijęs su gamybos procesu arba analitinės kontrolės metodais, kvalifikuotas asmuo gali patvirtinti atitiktį arba sertifikuoti partiją tik tuo atveju, jei įvykdomos šios sąlygos:

- a) laikomasi veikliųjų medžiagų, pagalbinių medžiagų, pakavimo medžiagų ir gatavo vaisto specifikacijų;
- b) atliktas išsamus nukrypimo poveikio vertinimas, kuriuo remiantis galima daryti išvadą, kad nukrypimas nedaro neigiamo poveikio vaisto kokybei, saugumui ar veiksmingumui;
- c) kai reikia, buvo įvertintas poreikis įtraukti susijusią partiją (partijas) į nuolatinę stabilumo programą.

IX SKYRIUS

VEIKLOS PERDAVIMAS IŠORĖS PASLAUGŲ TEIKĖJAMS

43 straipsnis

Veiklos perdavimo išorės paslaugų teikėjams reikalavimai

1. Su veterinarinių vaistų gamyba ar kontrole susijusios operacijos perduodamos sudarant rašytinę sutartį, kurioje aiškiai apibrėžiamos kiekvienos šalies pareigos.
2. Gamintojas (toliau – užsakovas) įvertina rangovo (toliau – vykdytojo) tinkamumą vykdyti perduotą veiklą.
3. Užsakovas užtikrina, kad vykdytojui būtų perduota tinkama informacija, reikalinga perduotai veiklai vykdyti, ir kad vykdytojas žinotų apie visas su vaistu ar darbu susijusias problemas, kurios gali kelti pavojų patalpoms, įrangai, darbuotojams, kitoms medžiagoms ar kitiems vaistams.
4. Į sutartį įtraukiami šie papildomi aspektai:
 - a) vykdytojas laikosi gerosios gamybos praktikos;
 - b) vykdytojas leidžia užsakovui ir kompetentingoms institucijoms atlikti auditą ar patikrinimus, susijusius su perduota veikla;
 - c) visi įrašai, susiję su perduota veikla, taip pat etaloniniai mėginiai perduodami užsakovui arba, kitu atveju, jam suteikiama prieiga prie jų;
 - d) vykdytojas be rašytinio užsakovo sutikimo negali sudaryti subrangos sutarties dėl nė vienos iš jam pagal sutartį patikėtų operacijų.
5. Vykdytojas peržiūri ir įvertina su perduota veikla susijusius įrašus ir rezultatus ir prireikus imasi atitinkamų priemonių.

X SKYRIUS

KOKYBĖS DEFEKTAI IR VAISTŲ ATŠAUKIMAS

44 straipsnis

Kokybės defektai

1. Įdiegiama sistema, kuria užtikrinama, kad visi su kokybe susiję skundai, gauti žodžiu ar raštu, būtų registruojami ir nuodugnai išnagrinėjami ir kad būtų įgyvendinti atitinkami veiksmai, įskaitant, kai tinkama, veterinarinių vaistų atšaukimą.
2. Darbuotojai, atsakingi už su kokybe susijusių skundų nagrinėjimą ir kokybės defektų tyrimus, yra nepriklausomi nuo rinkodaros ir pardavimo skyrių, nebent būtų pagrįsta kitaip. Jei kvalifikuotas asmuo, dalyvaujantis sertifikuojuojant atitinkamas partijas, nedalyvauja tyrime, jam laiku suteikiama informacija.
3. Parengiamos veiklos procedūros, kuriose aprašomi veiksmai, kurių reikia imtis gavus su kokybe susijusį skundą. Šiose veiklos procedūrose aptariami bent šie aspektai:
 - a) kokybės defekto masto nustatymas;
 - b) kokybės defekto keliamos rizikos vertinimas;
 - c) galimų pagrindinių kokybės defekto priežasčių nustatymas arba, jei tokios priežasties neįmanoma nustatyti, labiausiai tikėtinos priežasties nustatymas;
 - d) tinkamų rizikos mažinimo priemonių poreikis;

- e) taisomųjų ar prevencinių priemonių poreikis;
 - f) poveikio, kurį bet koks atšaukimo veiksmas gali turėti veterinarinio vaisto prieinamumui, vertinimas;
 - g) vidiniai ir išoriniai pranešimai, kuriuos reikia pateikti.
4. Jei su kokybe susijusių skundų ir įtariamų kokybės defektų tvarkymas organizacijoje valdomas centralizuotai, atitinkamų šalių vaidmenys ir pareigos dokumentuojami.
5. Jei veterinarinį vaistą gamina subjektas, kuris nėra rinkodaros leidimo turėtojas, gamintojo, rinkodaros leidimo turėtojo ir bet kurios kitos atitinkamos trečiosios šalies funkcijos ir pareigos nustatomi raštu.
6. Aptikus arba įtarus, kad esama partijos kokybės defektų, svarstoma, ar būtina patikrinti kitas partijas arba, jei reikia, kitus vaistus, siekiant nustatyti, ar jiems taip pat padarytas poveikis. Tiriamos partijos, kuriose gali būti nekokybiškos partijos ar komponentų dalių.
7. Atliekant kokybės defektų tyrimus, peržiūros ankstesnės kokybės defektų ataskaitos arba bet kokia kita svarbi informacija, liudijanti apie konkrečias ar pasikartojančias problemas.
8. Tyrimo metu pirmenybė teikiama tam, kad būtų imtasi tinkamų rizikos mažinimo priemonių. Visi priimti sprendimai ir priemonės turi atitikti rizikos lygį ir būti dokumentuoti. Stebimas įgyvendinamų taisomųjų ir prevencinių priemonių veiksmingumas.
9. Apie kokybės defektus laiku pranešama rinkodaros leidimo turėtojui. Kompetentingos institucijos taip pat informuojamos apie patvirtintą kokybės defektą, dėl kurio vaistas gali būti atšauktas arba gali būti neįprastai apribotas jo tiekimas. Apie neplanuotus nukrypimus, kaip aprašyta 42 straipsnyje, pranešti nereikia.
10. Kokybės defektų šalinimo priemonės turi būti proporcingos rizikai, o pirmenybė teikiama gydomų gyvūnų apsaugai ir naudotojų saugai. Jei įmanoma, veiksmai, kurių reikia imtis, iš anksto aptariami su atitinkamomis kompetentingomis institucijomis.

45 straipsnis

Vaisto atšaukimas

1. Nustatomos vaistų atšaukimo procedūros, kuriose nurodoma, kaip turi būti inicijuojamas atšaukimas, kas turi būti informuojamas atšaukimo atveju (įskaitant atitinkamas institucijas) ir kaip turi būti tvarkoma atšaukta medžiaga. Aiškiai nustatomi atitinkami gamintojo ir rinkodaros leidimo turėtojo vaidmenys ir užduotys, susiję su atšaukimo inicijavimu ir organizavimu.
2. Užtikrinama, kad atšaukimo operacijas būtų galima inicijuoti nedelsiant ir bet kuriuo metu. Tam tikrais atvejais, siekiant apsaugoti vartotojų ar gyvūnų sveikatą, gali prireikti vaistus atšaukti dar prieš nustatant pagrindinę priežastį arba visą kokybės defekto mastą.
3. Atšaukimo procedūros veiksmingumas periodiškai vertinamas, be kita ko, darbo valandomis ir ne darbo valandomis. Apsvarstoma galimybė atlikti bandomuosius atšaukimo veiksmus, o šio vertinimo rezultatai dokumentuojami.
4. Atšaukti vaistai identifikuojami ir laikomi atskirai saugioje zonoje, kol bus priimtas sprendimas dėl jų tolesnio paskirstymo. Atšaukimo eiga registruojama tol, kol užbaigiama atšaukimo procedūra ir pateikiama galutinė ataskaita, įskaitant pristatytų ir atgautų atitinkamų vaistų ar partijų kiekių sutikrinimą.
5. Prieš inicijuojant atšaukimą, informuojamos visos susijusios kompetentingos institucijos, išskyrus atvejus, kai būtina imtis skubių veiksmų vartotojų ar gyvūnų sveikatai apsaugoti. Kompetentingos institucijos taip pat informuojamos tais atvejais, kai nesiūloma atšaukti nekokybiškos partijos, nes partijos galiojimo laikas yra pasibaigęs.
6. Be atšaukimo, yra ir kitų rizikos mažinimo veiksmų, kuriuos galima apsvarstyti siekiant valdyti kokybės defektų keliamą riziką, pavyzdžiui, tinkamos informacijos perdavimas sveikatos priežiūros specialistams. Tokie veiksmai aptariami su kompetentingomis institucijomis ir dėl jų susitariama.

XI SKYRIUS

BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

46 straipsnis

Įsigaliojimas ir taikymas

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Jis taikomas nuo 2026 m. liepos 16 d.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2025 m. spalio 17 d.

Komisijos vardu

Pirmininkė

Ursula VON DER LEYEN

I PRIEDAS

STERILŲ VAISTAI IR ASEPTINĖ GAMYBA

I SKIRSNIS

TAIKymo SRITIS

Šiame priede nustatyti papildomi reikalavimai taikomi gaminant sterilius vaistus ir vaistus, kuriems taikoma aseptinė gamyba.

II SKIRSNIS

BENDRIEJI PRINCIPAI

II.1. Sterilių vaistų gamybai taikomi specialūs reikalavimai, siekiant kuo labiau sumažinti užteršimo mikrobais, kietosiomis dalelėmis ir endotoksinais / pirogenais riziką. Konkrečiai atsižvelgiama į šiuos aspektus:

- a) patalpos, įranga ir procesai turi būti tinkamai suprojektuoti, turi būti įvertintas jų tinkamumas ir (arba) atlikta jų validacija ir, kai taikoma, jie turi būti nuolat tikrinami. Siekiant padidinti vaisto apsaugą nuo galimų pašalinių endotoksinių / pirogenų, kietųjų dalelių ir mikrobinės taršos šaltinių ir padėti greitai aptikti galimus teršalus aplinkoje ir vaiste, apsvartoma galimybė naudoti atitinkamas technologijas (pvz., ribotos prieigos barjerines sistemas, izoliatorius, robotines sistemas, greituosius / alternatyvius metodus ir nuolatinės stebėsenos sistemas);
- b) darbuotojai turi turėti tinkamą kvalifikaciją, patirtį ir būti išėję tinkamus mokymus, kuriuose ypatingas dėmesys skiriamas principams, susijusiems su sterilių vaistų apsauga;
- c) sterilių vaistų gamybos procesus ir stebėsenos sistemas projektuoja, užsako, jų tinkamumą įvertina, jas stebi ir reguliariai peržiūri atitinkamų žinių (įskaitant žinias apie aspektus, susijusius su procesu, ir atitinkamas inžinerijos bei mikrobiologines žinias) turintys darbuotojai;
- d) žaliavos ir pakavimo medžiagos tinkamai kontroliuojamos ir atliekami jų tyrimai, siekiant užtikrinti, kad biologinio užkrėtimo ribos ir endotoksinių / pirogenų lygis būtų tokie, kad šias žaliavas ir pakavimo medžiagas būtų galima naudoti;
- e) procesai, susiję su sterilių vaistų gamybos užbaigimu ir laikymu, neturi kelti pavojaus vaisto sterilumui. Todėl reikia atsižvelgti į tokius aspektus kaip talpyklės vientisumas ir tinkamų laikymo sąlygų užtikrinimas;
- f) prieš sertifikuojant / išleidžiant partiją tinkamai ištiriami visi neatitikimai, pvz., neigiami sterilumo tyrimų rezultatai, aplinkos stebėsenos ribinių verčių viršijimas arba nukrypimai nuo nustatytų procedūrų. Atliekant tyrimą nustatomas galimas poveikis procesui ir vaisto kokybei ir tai, ar gali būti daromas poveikis bet kokiems kitiems procesams ar partijoms. Priežastis, dėl kurios vaistas ar partija įtraukiami arba neįtraukiami į tyrimo aprėptį, aiškiai pagrįndžiama ir užregistruojama.

II.2. Procesai, įranga, patalpos ir gamybos veikla valdomi laikantis kokybei kylančios rizikos valdymo principų, kad būtų galima iš anksto nustatyti, įvertinti ir kontroliuoti galimą riziką kokybei. Vien tik stebėsenos ar tyrimų nepakanka sterilumui užtikrinti.

II.3. Gamintojas parengia ir gamybos vietoje įgyvendina taršos kontrolės strategiją. Taršos kontrolės strategija siekiama išvengti taršos nustatant visus svarbiuosius valdymo taškus ir įvertinant visų kontrolės priemonių (projektavimo, procedūrinių, techninių ir organizacinių priemonių) ir stebėsenos priemonių, įgyvendintų siekiant valdyti riziką, veiksmingumą. Taršos kontrolės strategijos veiksmingumas periodiškai peržiūrimas ir prireikus ji atnaujinama, taip pat ja skatinamas nuolatinis gamybos ir kontrolės metodų tobulinimas.

- II.4. Nors taršos kontrolės strategiją sudaro keletas tarpusavyje susijusių priemonių, kurios paprastai vertinamos, kontroliuojamos ir stebimos atskirai, įgyvendinamų priemonių veiksmingumas vertinamas bendrai.
- II.5. Taršos kontrolės strategijai parengti reikia išsamių techninių ir technologinių žinių. Galimi taršos šaltiniai yra mikrobinės ir ląstelinės nuosėdos (pvz., pirogenas, endotoksinas), taip pat kietosios dalelės (pvz., stiklas ir kitos matomos bei iš dalies matomos dalelės). Elementai, į kuriuos reikia atsižvelgti taikant taršos kontrolės strategiją, be kita ko, yra šie:
- įrenginių ir procesų projektavimas, įskaitant susijusius dokumentus,
 - patalpos ir įranga,
 - darbuotojai,
 - komunalinių paslaugų įrenginiai,
 - žaliavų kontrolė, įskaitant proceso kontrolę,
 - vaistų talpyklės ir uždarymo priemonės,
 - pagrindinių komponentų tiekėjų ir ypatingos svarbos paslaugų teikėjų patvirtinimas,
 - išorės paslaugų teikėjams perduotų paslaugų valdymas ir itin svarbios informacijos prieinamumas / perdavimas tarp šalių,
 - procesų validacija, įskaitant sterilizavimo procesų validaciją,
 - prevencinė techninė priežiūra: įrangos, komunalinių paslaugų įrenginių ir patalpų techninė priežiūra (planuota ir neplanuota techninė priežiūra) siekiant kuo labiau sumažinti užteršimo riziką,
 - valymas ir dezinfekcija,
 - stebėsenos sistemos, įskaitant moksliskai pagrįstų alternatyvių metodų, kuriais optimizuojamas aplinkos užterštumo nustatymas, taikymo galimybių vertinimą,
 - prevenciniai mechanizmai: tendencijų analizė, išsamus tyrimas, pagrindinių priežasčių nustatymas, taisomieji ir prevenciniai veiksmai ir išsamių tyrimo priemonių poreikis,
 - nuolatinis tobulinimas remiantis informacija, gauta įvertinus pirmiau minėtus elementus.
- II.6. Prieš įgyvendinimą ir po jo įvertinamas taikomų sistemų pakeitimų poveikis taršos kontrolės strategijai.
- II.7. Gamintojas imasi visų veiksmų ir atsargumo priemonių, būtinų jo įrenginiuose gaminamų vaistų sterilumui užtikrinti. Negalima pasikliauti vien tik galutinio gamybos proceso ar gatavo vaisto tyrimu.

III SKIRSNIS

PATALPOS

III.1. Bendrieji reikalavimai

- III.1.1. Sterilūs vaistai gaminami atitinkamose švariosiose patalpose, į kurias patenkama per persirengimo patalpas, kurios veikia kaip darbuotojams skirtos oro sandarinimo patalpos ir įrangai bei medžiagoms skirtos oro sandarinimo patalpos.
- III.1.2. Švariosios patalpos ir persirengimo patalpos prižiūrimos pagal atitinkamą švaros standartą ir aprūpinamos oru, kuris tiekiamas per atitinkamo efektyvumo filtrus. Kontrolės priemonės ir stebėseną moksliskai pagrindžiamos ir jomis veiksmingai įvertinamos švariųjų patalpų, oro sandarinimo patalpų ir perdavimo langelių aplinkos sąlygos.

- III.1.3. Įvairios komponentų ruošimo, vaistų ruošimo ir pripildymo operacijos atliekamos taikant tinkamas technines ir veiklos atskyrimo priemones švariojoje patalpoje arba kitose patalpose, kad būtų išvengta maišaties ir užteršimo.
- III.1.4. Ribotos prieigos barjerinės sistemos (RABS) ⁽¹⁾ arba izoliatoriai gali kuo labiau sumažinti mikrobinę taršą, susijusią su tiesioginiu žmogaus išikišimu kritinėje zonoje ⁽²⁾. Todėl į jų naudojimą atsižvelgiama taršos kontrolės strategijoje; alternatyvių metodų taikymas turi būti pagrįstas.
- III.1.5. Naudojamos tokios švariosios patalpos / zonos klasės:
- a) A klasė: skirta didelės rizikos operacijoms, tokioms kaip aseptinio apdorojimo linija, pildymo zona, uždarymo priemonių indas, atviros pirminės pakuotės arba aseptinių jungčių atlikimas apsaugos pirminiu oru ⁽³⁾ sąlygomis.
A klasės sąlygos paprastai užtikrinamos naudojant vietinę oro srauto apsaugą, pavyzdžiui, RABS arba izoliatoriuose įrengtas vienkrypčio oro srauto ⁽⁴⁾ darbo vietas. Vienakrypčio oro srauto užtikrinimas įrodomas ir jo tinkamumas įvertinamas visoje A klasės zonoje. Tiesioginis operatorių išikišimas (pvz., nesant barjerinės ir pirštinių angų technologijos apsaugos) A klasės zonoje turi būti kuo mažesnis;
 - b) B klasė: tai A klasės zoną supanti švarioji patalpa, skirta aseptiniam paruošimui ir pildymui (išskyrus izoliatorius). Oro slėgio skirtumai nuolat stebimi. Jei naudojama izoliatoriaus technologija, galima svarstyti žemesnės nei B klasės švariąsias patalpas (žr. šio priedo III.3.3 skirsnį);
 - c) C ir D klasės: skirtos mažiau svarbiems sterilių aseptiškai pripildytų vaistų gamybos etapams arba aplink izoliatorius esančioms patalpoms. Jos taip pat gali būti naudojamos galutinai sterilizuotiems vaistams ruošti / pripildyti.
- III.1.6. Švariosiose patalpose ir kritinėse zonose visi atviri paviršiai turi būti lygūs, nepralaidūs ir nepažeisti, kad išsiskiriančių ar besikaupiančių dalelių kiekis būtų kuo mažesnis.
- III.1.7. Siekiant sumažinti dulkių kaupimąsi ir palengvinti valymą, neturi būti jokių ertmių, kurias būtų sunku veiksmingai išvalyti. Todėl išsikišusių atbrailų, lentynų, spintelių ir įrangos turi būti kuo mažiau. Durys turi būti suprojektuotos taip, kad nebūtų ertmių, kurių neįmanoma išvalyti. Dėl šios priežasties slankiosios durys paprastai yra nepageidaujamos.
- III.1.8. Medžiagos, naudojamos švariosiose patalpose, tiek patalpos konstrukcijai, tiek patalpoje naudojamiems daiktams, parenkamos taip, kad susidarytų kuo mažiau dalelių ir būtų galima pakartotinai naudoti valymo, dezinfekavimo ir sporicidines priemones.
- III.1.9. Lubos turi būti suprojektuotos ir užsandarintos taip, kad būtų išvengta taršos iš virš jų esančios erdvės.
- III.1.10. A ir B klasės patalpose neleidžiama įrengti kriauklių ir nutekamųjų vamzdžių. Kitų klasių patalpose tarp mašinos ar kriauklės ir nutekamųjų vamzdžių įrengiamas sifonas. Žemesnės klasės švariųjų patalpų grindų nutekamuosiuose vamzdžiuose įrengiami gaudytuvai arba vandens nepraleidžiančios sklendės, suprojektuoti taip, kad būtų išvengta grįžtamojo srauto, ir jie reguliariai valomi, dezinfekuojami bei prižiūrimi.

⁽¹⁾ Šiame priede ribotos prieigos barjerinė sistema – sistema, kuria sukuriami uždara, bet ne visiškai sandari aplinka, atitinkanti nustatytas oro kokybės sąlygas, ir kurioje naudojamos standžios sienos ir integruotos pirštinės, kad jos vidus būtų atskirtas nuo supančios švariosios patalpos aplinkos. Vidiniai RABS paviršiai dezinfekuojami ir nukenksminami sporicidine priemone. Operatoriai naudoja pirštines, dalinius kostiumus, greitojo perkėlimo sistemą / jungtis bei kitas integruotas perkėlimo jungtis, kad galėtų atlikti manipuliacijas arba perkelti medžiagas į RABS vidų. Priklausomai nuo konstrukcijos, durys atidaromos retai ir tik griežtai nustatytais sąlygomis.

⁽²⁾ Šiame priede kritinė zona – aseptinio apdorojimo zonos erdvė, kurioje vaistas ir kritiniai paviršiai yra veikiami aplinkos.

⁽³⁾ Šiame priede pirminis oras – filtruotas oras, kurio srautas nebuvo pertrauktas prieš sąlytį su neapsaugotu vaistu ir paviršiais, besiliečiančiais su vaistu.

⁽⁴⁾ Šiame priede vienkryptis oro srautas – oro srautas, judantis viena kryptimi, stabiliai, tolygiai ir pakankamu greičiu, kad dalelės būtų kartotinai pašalintos iš kritinės perdėrbinio ar tyrimų zonos.

- III.1.11. Į švąriąsias patalpas tiekiamas filtruotas oras; visomis eksploataavimo sąlygomis palaikomas teigiamas slėgis ir (arba) oro srautas, palyginti su žemesnės klasės supančiąja aplinka, ir zona veiksmingai pravaloma filtruotu oru. Gretimose skirtingų klasių patalpose oro slėgio skirtumas turi būti ne mažesnis kaip 10 paskalių (orientacinė vertė). Ypatingas dėmesys skiriamas kritinės zonos apsaugai.
- III.1.12. Pirmiau nurodyti reikalavimai dėl oro tiekimo ir slėgio gali būti keičiami, jei to reikia tam tikroms medžiagoms (pvz., patogeniniams, labai toksiškiems ar radioaktyviems produktams arba gyvoms virusinėms ar bakterinėms medžiagoms) izoliuoti. Toks pakeitimas gali būti susijęs su teigiamo arba neigiamo slėgio oro sandarinimo patalpomis, kurios neleidžia pavojingai medžiagai užteršti aplinkinių zonų. Jei dėl izoliavimo priežasčių būtina, kad oras patektų į kritinę zoną, oro šaltinis turi būti tos pačios arba aukštesnės klasės zonoje.
- III.1.13. Remiantis rizikos vertinimu, įrenginių (pvz., švąriųjų patalpų ir šildymo, vėdinimo ir oro kondicionavimo (ŠVOK) sistemų) kenksmingumo pašalinimas ir iš švąriosios zonos ištekančio oro valymas gali būti reikalingi atliekant kai kurias operacijas (pvz., vykdant gamybą, kurioje naudojamos patogeninės, labai toksiškos ar radioaktyvios medžiagos arba gyvos virusinės ar bakterinės medžiagos, kai kyla išplitimo į aplinką rizika arba kai nustatomas užteršimas).
- III.1.14. Oro srauto judėjimo kryptys švąriosiose patalpose ir zonose turi būti vizualizuotos ir turi būti įrodyta, kad iš žemesnės klasės patalpų oras nepatenka į aukštesnės klasės patalpas ir kad per mažiau švąrias zonas (pvz., grindis), operatorius ar įrangą oras nepatenka į aukštesnės klasės patalpas ir neperneša taršos. Visų pirma taikomos šios nuostatos:
- a) jei reikalaujama vienkrypčio oro srauto, atitiktai nustatyti atliekami vizualizavimo tyrimai;
 - b) jei pripildyti uždaryti vaistai per mažą išėjimo angą perkeliama į gretimą žemesnės klasės švąriąją patalpą, oro srauto vizualizavimo tyrimais įrodoma, kad oras iš žemesnės klasės švąriųjų patalpų nepatenka į B klasės zoną;
 - c) jei įrodoma, kad oro judėjimas kelia taršos švąriojoje zonoje arba kritinėje zonoje riziką, imamasi taisomųjų veiksmų, pvz., tobulinama konstrukcija;
 - d) oro srauto judėjimo kryptų tyrimai atliekami tiek ramybės būsenoje, tiek vykdant operacijas (pvz., imituojant operatoriaus intervencinius veiksmus). Išsaugomi oro srauto judėjimo kryptų vaizdo įrašai. Oro srauto vizualizavimo tyrimų rezultatai dokumentuojami ir į juos tinkamai atsižvelgiama rengiant objekto aplinkos stebėsenos programą.
- III.1.15. Tarp švąriųjų patalpų ir (arba) tarp izoliatorių ir aplink juos esančių patalpų įrengiami oro slėgio skirtumų indikatoriai. Į nuostatus ir oro slėgio skirtumo svarbą atsižvelgiama taršos kontrolės strategijoje. Kritiniais laikomi oro slėgio skirtumai nuolat stebimi ir registruojami. Įrengiama išpėjimo sistema, kuri iš karto nurodo oro tiekimo sutrikimus arba oro slėgio skirtumų sumažėjimą (žemiau nustatytų ribinių verčių, kai oro slėgio skirtumai laikomi kritiniais) ir apie tai išpėja operatorius. Išpėjamasis signalas negali būti išjungtas neatlikus vertinimo, taip parengiama procedūra, kurioje apibrėžiama, kokių veiksmų reikia imtis, kai įjungiamas išpėjamasis signalas. Kai nustatoma pavojaus signalo pateikimo delsos trukmė, ji turi būti įvertinta ir pagrįsta. Kiti oro slėgio skirtumai stebimi ir registruojami reguliariai.
- III.1.16. Įrenginiai suprojektuojami taip, kad gamybos veiklą būtų galima stebėti iš už A ir B klasių zonų ribų (pavyzdžiui, įrengiami langai arba nuotolinės kameros, suteikiantys galimybę matyti visą zoną ir procesus, kad juos būtų galima stebėti ir prižiūrėti neįeinant į patalpas). Šis reikalavimas įgyvendinamas projektuojant naujus įrenginius arba atnaujinant esamus įrenginius.

III.2. Įrangos ir medžiagų perkėlimas ir darbuotojų judėjimas

- III.2.1. Įrangos ir medžiagų perkėlimas į šviesiąs patalpas bei kritines zonas ir iš jų yra vienas didžiausių galimų taršos šaltinių, todėl vykdoma tinkama kontrolė. Visų pirma medžiagos, įranga ir komponentai į A arba B klasės zonas perkeliama taikant vienkryptį procesą. Jei įmanoma, daiktai sterilizuojami ir į šias zonas perkeliama per dviejų durų sterilizatorius (pvz., per dviejų durų autoklavą arba depirogenizavimo krosnį / tunelį), įtaisytus sienoje. Jei perkeliama daiktus jų sterilizuoti neįmanoma, taikoma validuota procedūra, kuria pasiekiamas tas pats tikslas – išvengti užteršimo (pvz., naudojant veiksmingą perkėlimo dezinfekcijos procesą, greitojo perkėlimo sistemos izoliatoriuose arba, jei tai dujinės ar skystos medžiagos, bakterijas sulaikantį filtrą). Daiktai (pvz., medžiagos, atliekos, aplinkos mėginiai) iš A ir B klasių zonų pašalinami taikant atskirą vienkryptį procesą. Jei tai neįmanoma, svarstoma galimybė atskirti judėjimą (į vidų patenkančios / šalinamos medžiagos) laiko atžvilgiu ir taikomos tinkamos kontrolės priemonės, kad būtų išvengta galimo užteršimo.
- III.2.2. Į A arba B klasės zonas per oro sandarinimo patalpą arba perdavimo langelius perkeliama tik tos medžiagos ir įranga, kurios yra įtrauktos į patvirtintą sąrašą, parengtą remiantis vertinimu, atliktu validuojant perkėlimo procesą. Visi nepatvirtinti daiktai, kuriuos reikia perkelti, turi būti iš anksto patvirtinti išimties tvarka.
- III.2.3. Perkeliama medžiagą ar įrangą iš žemesnės klasės arba neklasifikuotos zonos į aukštesnės klasės šviesiąją zoną, atliekamas rizikai proporcingas valymas ir dezinfekcija. Įranga ir medžiagos (skirtos naudoti A klasės zonoje) turi būti apsaugotos, kai jos perkeliama per B klasės zoną. Taikomos ir registruojamos atitinkamos rizikos vertinimo ir mažinimo priemonės, įskaitant specialią už kokybės užtikrinimą atsakingo skyriaus patvirtintą dezinfekcijos ir stebėsenos programą.
- III.2.4. Oro sandarinimo patalpos projektuojamos ir naudojamos taip, kad būtų užtikrintas fizinis atskyrimas ir kuo labiau sumažinta mikrobinė ir dalelių tarša skirtingose zonose, jos taip pat naudojamos iš vienos klasės zonos į kitos klasės zoną judantiems medžiagoms ir darbuotojams. Kai įmanoma, darbuotojų judėjimui naudojamos oro sandarinimo patalpos atskiriamos nuo oro sandarinimo patalpų, naudojamų medžiagų judėjimui. Jei tai neįmanoma, svarstoma galimybė atskirti judėjimą (darbuotojų / medžiagų) laiko atžvilgiu. Oro sandarinimo patalpos veiksmingai pralaimos filtruotu oru, kad būtų išlaikyta švąsiosios patalpos klasė. Paskutinis oro sandarinimo patalpos etapas ramybės būsenoje turi atitikti tą pačią švąros klasę (pagal gyvybingų dalelių kiekį ir bendrą dalelių kiekį) kaip ir švąroji patalpa, į kurią jis veda. Pageidautina, kad įėjimui į B klasės zoną ir išėjimui iš jos būtų naudojamos atskiros persirengimo patalpos. Jei tai neįmanoma, svarstoma galimybė atskirti judėjimą (įėjimo / išėjimo) laiko atžvilgiu. Tais atvejais, kai užteršimo rizika yra didelė, įėjimui į gamybos zonas ir išėjimui iš jų naudojamos atskiros persirengimo patalpos.
- III.2.5. Projektuojant oro sandarinimo patalpas atsižvelgiama į šiuos aspektus:
- darbuotojams skirtas oro sandarinimo patalpas ⁽⁵⁾. Paprastai rankų plautuvės įrengiamos tik pirmajame persirengimo patalpos etape ir jų neturi būti persirengimo patalpose, iš kurių tiesiogiai patenka į B klasės zoną,
 - medžiagoms skirtas oro sandarinimo patalpas ⁽⁶⁾. Oro sandarinimo patalpos ir perdavimo langeliai suprojektuojami taip, kad būtų apsaugota aukštesnės klasės aplinka, pavyzdžiui, juos veiksmingai pralaimant aktyviai tiekiamu filtruotu oru.
- Perdavimo langelių ir oro sandarinimo patalpų (skirtų medžiagoms ir darbuotojams) įėjimo ir išėjimo durys neturi būti atidaromos vienu metu. Jei tai oro sandarinimo patalpos, vedančios į A ir B klasių zonas, naudojama blokavimo sistema. Jei tai oro sandarinimo patalpos, vedančios į C ir D klasių zonas, įrengiama bent vaizdinio ir (arba) garsinio išpėjimo sistema. Jei reikia užtikrinti zonos atskyrimą, nustatoma delsos trukmė tarp blokuojančių durų uždarymo ir atidarymo.

⁽⁵⁾ Šiame priede darbuotojams skirta oro sandarinimo patalpa – padidintos švąros zona, naudojama darbuotojams įeiti į kitą zoną (pvz., iš D klasės zonos į C klasės zoną arba iš C klasės zonos į B klasės zoną).

⁽⁶⁾ Šiame priede medžiagoms skirta oro sandarinimo patalpa – zona, naudojama medžiagoms ir įrangai perkelti.

III.3. Barjerinės technologijos

III.3.1. Izoliatoriai ir RABS bei susiję procesai suprojektuojami taip, kad būtų užtikrinta apsauga atskiriant A klasės aplinką nuo aplinkinės patalpos aplinkos. Pavojai, atsirandantys dėl daiktų patekimo į zoną ar pašalinimo iš jos perdirbimo metu, kuo labiau sumažinami įdiegiant atitinkamas technologijas arba validuotas sistemas.

III.3.2. Projektuojant naudojamą technologiją ir procesus užtikrinama, kad kritinėje zonoje būtų palaikomos tinkamos sąlygos, užtikrinančios nuo aplinkos poveikio neapsaugoto vaisto apsaugą operacijų metu.

a) Izoliatoriams keliama reikalavimai.

- Atvirų izoliatorių konstrukcija turi būti tokia, kad būtų užtikrintos A klasės sąlygos, pirminio oro apsauga kritinėje zonoje ir vienkryptis oro srautas, kuris perdirbimo metu prateka virš neapsaugotų vaistų ir tuomet teka tolyn nuo jų.
- Uždarų izoliatorių konstrukcija turi būti tokia, kad būtų užtikrintos A klasės sąlygos, užtikrinant tinkamą nuo aplinkos poveikio neapsaugotų vaistų apsaugą perdirbimo metu. Oro srautas uždaruose izoliatoriuose, kuriuose atliekamos paprastos operacijos, gali būti ne visiškai vienkryptis. Tačiau bet koks turbulentinis oro srautas (*) neturi padidinti vaisto užteršimo rizikos. Jei perdirbimo linijos yra uždaruose izoliatoriuose, turi būti užtikrintos A klasės sąlygos su pirminio oro apsauga kritinėje zonoje ir vienkrypčiu oro srautu, kuris perdirbimo metu prateka virš neapsaugotų vaistų ir tuomet teka tolyn nuo jų.
- Neigiamo slėgio izoliatoriai naudojami tik tada, kai vaisto izoliavimas laikomas esminiu (pvz., radiofarmaciniai preparatai) ir taikomos specialios rizikos kontrolės priemonės, užtikrinančios, siekiant užtikrinti, kad nebūtų pakenkta kritinei zonai.

b) RABS keliama reikalavimai. RABS konstrukcija turi būti tokia, kad būtų užtikrintos A klasės sąlygos, vienkryptis oro srautas ir pirminio oro apsauga kritinėje zonoje. Palaikomas teigiamas oro srautas iš kritinės zonos į jos supančiąją aplinką.

III.3.3. Izoliatorių arba RABS supančioji aplinka turi užtikrinti, kad taršos perdavimo rizika būtų kuo mažesnė.

a) Izoliatoriams keliama reikalavimai.

- Taikoma supančiosios aplinkos klasifikacija nustatoma remiantis rizikos vertinimu ir pagrindžiama taršos kontrolės strategijoje. Atvirų izoliatorių supančioji aplinka paprastai atitinka ne žemesnę kaip C klasę, o uždarų izoliatorių supančioji aplinka atitinka ne žemesnę kaip D klasę.
- Pagrindiniai aspektai, į kuriuos atsižvelgiama atliekant izoliatoriaus taršos kontrolės strategijos rizikos vertinimą, yra biologinio kenksmingumo šalinimo programa, automatizavimo mastas, manipuliacijų pirštinėmis, kurios gali pakenkti kritinių proceso taškų pirminio oro apsaugai, poveikis, galimo barjerų / pirštinių vientisumo praradimo poveikis, naudojami perkėlimo mechanizmai ir veikla, pavyzdžiui, įrengimas ar techninė priežiūra, kai prieš galutinį izoliatoriaus biologinį kenksmingumo šalinimą gali prireikti atidaryti duris. Nustačius papildomą su procesu susijusią riziką, užtikrinama aukštesnė supančiosios aplinkos klasė, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pagrindžiama taršos kontrolės strategijoje.
- Oro srauto judėjimo krypčių tyrimai atliekami atvirų izoliatorių sąsajose, kad būtų įrodyta, jog oras nepatenka į izoliatorių.

(*) Šiame priede turbulentinis oro srautas – ne vienkryptis oro srautas. Turbulentinis oras švariosiose patalpose turi pravalyti švariąją patalpą veikiant mišriam srautui ir užtikrinti priimtinos oro kokybės palaikymą.

- b) RABS keliama reikalavimai. Aseptiniam apdorojimui naudojamų RABS supančioji aplinka atitinka ne žemesnę kaip B klasę, o oro srauto judėjimo kryptį tyrimai atliekami siekiant įrodyti, kad atliekant intervencinius veiksmus, įskaitant durų atidarymą, oras iš išorės nepatenka į vidų.

III.3.4. Pirštinių sistemoms (tiek izoliatoriams, tiek RABS) naudojamos medžiagos turi būti pakankamai atsparios mechaniniam ir cheminiam poveikiui. Pirštinių pakeitimo naujomis dažnis apibrėžiamas taršos kontrolės strategijoje.

- a) Izoliatoriams keliama reikalavimai.

- Pirštinių sistemos sandarumo tyrimai atliekami taikant tinkamą metodiką, atsižvelgiant į numatytą paskirtį ir susijusią riziką. Tyrimai atliekami nustatytais intervalais. Paprastai pirštinių vientisumo tyrimai atliekami bent kiekvienos partijos ar daugiaserijinės gamybos pradžioje ir pabaigoje. Atsižvelgiant į daugiaserijinės gamybos trukmę, gali prireikti atlikti papildomus pirštinių vientisumo tyrimus.

Vykdam pirštinių vientisumo stebėseną, taikoma su kiekvienu naudojimu susijusi apžiūra, kuri atliekama po bet kokių manipuliacijų, galinčių turėti įtakos sistemos vientisumui.

Atliekant rankines aseptinio apdorojimo operacijas (t. y. operatorius rankiniu būdu paruošia, pripildo, į reikiamą vietą padeda ir (arba) sandarina atvirą talpyklę su steriliu vaistu), kai gaminamas vienas vienetas arba nedidelė partija, vientisumo patikrinimo dažnis gali būti grindžiamas kitais kriterijais, pavyzdžiui, kiekvienos gamybos sesijos pradžia ir pabaiga.

- Izoliatoriaus sistemos vientisumo / sandarumo tyrimai atliekami nustatytais intervalais.

- b) RABS keliama reikalavimai. A klasės zonoje naudojamos pirštinės prieš įrengimą sterilizuojamos, taip pat yra sterilizuojamos arba veiksmingai biologiškai nukenksminamos prieš kiekvieną daugiaserijinę gamybą, taikant validuotą metodą. Jei eksploatavimo metu įvyksta sąlytis su supančiąja aplinka, po kiekvieno tokio sąlyčio atliekama dezinfekcija, taikant patvirtintą metodiką. Pirštinių apžiūros kiekvieną kartą jas naudojant ir periodiškai tikrinamas jų vientisumas.

III.3.5. Kenksmingumo šalinimo metodai (valymas, biologinis kenksmingumo šalinimas ir, kai taikoma, biologinių medžiagų inaktyvinimas) tinkamai dokumentuojami. Prieš biologinio kenksmingumo šalinimo etapą būtina atlikti valymo procesą, nes bet kokios likusios liekanos gali sumažinti kenksmingumo pašalinimo proceso veiksmingumą. Įrodoma, kad naudojamos valymo ir biologinio kenksmingumo šalinimo priemonės neturi neigiamo poveikio RABS arba izoliatoriuje gaminamam vaistui.

- a) Izoliatoriams keliama reikalavimai. Vidaus biologinio kenksmingumo šalinimo procesas turi būti automatizuotas, validuotas ir kontroliuojamas pagal nustatytus ciklo parametrus, o jį atliekant turi būti naudojama tinkamo pavidalo (pvz., dujinė arba garų pavidalo) sporicidinė priemonė. Pirštinės turi būti tinkamai ištemptos, o jų pirštai atskirti, kad būtų užtikrintas sąlytis su valymo priemone. Taikomais metodais (valymo ir sporicidinio biologinio kenksmingumo šalinimo) izoliatoriaus vidaus paviršiai ir kritinė zona turi būti apsaugoti nuo gyvybingų mikroorganizmų.
- b) RABS keliama reikalavimai. Atliekant sporicidinę dezinfekciją, reguliariai naudojama sporicidinė priemonė, taikant validuotą ir įrodytą metodą, kuriuo užtikrinama, kad būtų padengiamos visos vidaus paviršių sritys ir sukuriamas aseptiniam apdorojimui tinkama aplinka.

III.4. Švariosios patalpos ir švaraus oro įrangos tinkamumo įvertinimas

III.4.1. Švariųjų patalpų ir švaraus oro įrangos, pvz., vienkrypčio oro srauto įrenginių ⁽⁸⁾, RABS ir izoliatorių, naudojamų steriliems vaistams gaminti / aseptinei gamybai vykdyti, tinkamumas turi būti įvertintas pagal reikiamas aplinkos savybes. Kiekvienai gamybos operacijai reikalingas tinkamas aplinkos švaros lygis darbinėje būsenoje, kad būtų kuo labiau sumažinta tvarkomo vaisto ar medžiagų užteršimo rizika. Taip pat užtikrinami tinkami švaros lygiai ramybės ir darbinėje būsenose.

III.4.2. Švariųjų patalpų ir švaraus oro įrangos tinkamumas įvertinamas pagal V priedą. Vertinant švariųjų patalpų ir švaraus oro įrangos tinkamumą, įvertinama, ar klasifikuota švarioji patalpa arba švaraus oro įranga atitinka susijusius reikalavimus, atsižvelgiant į numatytą paskirtį ⁽⁹⁾. Toliau pateikiama dalis tinkamumo įvertinimo reikalavimų (kai tai susiję su įrenginio konstrukcija / eksploatavimu):

- įrengtos filtro sistemos sandarumo ir vientisumo tyrimai,
- oro srauto tyrimai (tūris ir greitis),
- oro slėgio skirtumo tyrimas,
- oro srauto krypties tyrimas ir vizualizavimas,
- mikrobinė oro ir paviršiaus tarša,
- temperatūros matavimo tyrimas,
- santykinio drėgnumo tyrimas,
- atsikūrimo tyrimas,
- izoliacijos sandarumo tyrimas.

III.4.3. Švariosios patalpos klasifikacija yra švariosios patalpos tinkamumo įvertinimo dalis. Klasifikuojant švariusias patalpas oro švaros lygis įvertinamas matuojant bendrą dalelių koncentraciją. Klasifikacijos veikla planuojama ir atliekama taip, kad būtų išvengta bet kokio poveikio procesui ar vaisto kokybei. Pavyzdžiui, pirminė klasifikacija atliekama imituojant operacijas, o pakartotinė klasifikacija – imituojant operacijas arba aseptinio proceso imitavimo metu.

III.4.4. Klasifikuojant švariusias patalpas, matuojamas bendras 0,5 ir 5 µm arba didesnių dalelių kiekis. Šis matavimas atliekamas tiek ramybės būsenoje, tiek imituojant operacijas pagal 1 lentelėje nurodytas ribines vertes.

- Ramybės būseną – tai būseną, kai visi komunalinių paslaugų įrenginiai yra visiškai įrengti, įskaitant visus veikiančius ŠVOK įrenginius, o pagrindinė gamybos įranga sumontuota taip, kaip nurodyta, bet nėra eksploatuojama, ir patalpoje nėra darbuotojų.
- 1 lentelėje nurodytos bendro dalelių kiekio ramybės būsenoje ribinės vertės turi būti pasiektos po valymo laikotarpio, kai užbaigiamos operacijos ir linijų atlaisvinimo / nuvalymo darbai. Valymo laikotarpis (orientacinė vertė – mažiau nei 20 minučių) nustatomas atliekant patalpų tinkamumo įvertinimą, jis dokumentuojamas ir jo laikomasi atliekant procedūras, kad būtų atkurta tinkama švaros būklė, jei ji sutrikdoma eksploataavimo metu.

⁽⁸⁾ Šiame priede vienkrypčio oro srauto įrenginys – spinta, į kurią tiekiamas filtruotas vienkryptis oro srautas. Ši sąvoka yra sukeičiama su sąvoka „laminarinio oro srauto įrenginys“.

⁽⁹⁾ Pažymima, kad švariųjų patalpų tinkamumo įvertinimas yra kitas procesas nei aplinkos stebėseną.

- Darbinė būseną – tai būseną, kai švariosios patalpos įrengimas yra užbaigtas, ŠVOK sistema visapusiškai veikia, įranga yra sumontuota ir veikia gamintojo nustatytu režimu, o darbuotojų, atliekančių arba imituojančių įprastinę darbinę veiklą, skaičius yra maksimalus.

1 lentelė

Didžiausia leistina bendroji dalelių koncentracija klasifikuojant

	Didžiausios bendro dalelių kiekio ribinės vertės $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Didžiausios bendro dalelių kiekio ribinės vertės $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
Klasė	Ramybės būseną	Darbinė būseną	Ramybės būseną	Darbinė būseną
A	3 520	3 520	Nenurodyta ⁽¹⁾	Nenurodyta ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Nenurodyta ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Iš anksto nenustatyta ⁽²⁾	29 300	Iš anksto nenustatyta ⁽²⁾

⁽¹⁾ Gali būti svarstoma galimybė klasifikuoti ir $5 \mu\text{m}$ dydžio daleles, jei tai svarbu atsižvelgiant į taršos kontrolės strategiją arba ankstesnes tendencijas.

⁽²⁾ D klasei darbinės būsenos ribinės vertės iš anksto nenustatytos. Gamintojas, remdamasis rizikos vertinimu ir, kai taikoma, įprastiniais duomenimis, nustato atitinkamas darbinės būsenos ribines vertes.

III.4.5. Klasifikuojant švariąją patalpą, atsižvelgiama į standarto ISO 14644 1 dalyje nustatytą mažiausią mėginių ėmimo vietų skaičių ir jų nustatymą. Aseptinio apdorojimo zonoje ir supančiojoje aplinkoje (atitinkamai A ir B klasių zonose), atsižvelgiant į riziką, apsvaustomos papildomos mėginių ėmimo vietos ir įvertinamos visos kritinės perdirbimo zonos, pavyzdžiui, pildymo vieta ir talpyklių uždarymo priemonių padavimo įrenginiai. Kritinės perdirbimo vietos nustatomos remiantis dokumentuotu rizikos vertinimu ir žiniomis apie toje zonoje vykdytiną procesą ir operacijas.

III.4.6. Vienkrypčių oro srauto sistemų tiekiamo oro greitis aiškiai pagrindžiamas tinkamumo įvertinimo protokole, įskaitant oro greičio matavimo vietą. Oro greitis projektuojamas, matuojamas ir palaikomas taip, kad būtų užtikrinta, jog tinkamas vienkryptis oro judėjimas apsaugotų vaistą ir atvirus komponentus darbo vietoje (pvz., kai atliekamos didelės rizikos operacijos ir kai vaistas ir (arba) komponentai yra neapsaugoti nuo aplinkos poveikio). Vienkrypčio oro srauto sistemos turi užtikrinti vienodą $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$ (orientacinė vertė) oro greitį darbo vietoje, nebent taršos kontrolės strategijoje būtų moksliskai pagrįsta kitaip. Oro srauto vizualizavimo tyrimai turi derėti su oro greičio matavimais.

III.4.7. Švariųjų patalpų mikrobinės taršos lygis nustatomas atliekant švariosios patalpos tinkamumo įvertinimą. Mėginių ėmimo vietų skaičius nustatomas remiantis dokumentuotu rizikos vertinimu ir patalpų klasifikacijos bei oro srauto vizualizavimo tyrimų rezultatais, taip pat žiniomis apie toje zonoje vykdytiną procesą ir operacijas. Kiekvienos klasės didžiausios leistinos mikrobinės taršos ribinės vertės tinkamumo įvertinimo metu pateiktos 2 lentelėje. Atliekant tinkamumo įvertinimą atsižvelgiama tiek į ramybės, tiek į darbinę būsenas.

2 lentelė

Didžiausias leistinas mikrobinės taršos lygis tinkamumo įvertinimo metu

Klasė	Oro mėginys, KSV (°)/m ³	Atviros lėkštelės (90 mm skersmens), KSV/4 val. (°)	Kontaktinės lėkštelės (55 mm skersmens) KSV / lėkštelė
A	Augimo nėra		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) Šiame priede kolonijų sudarantis vienetas (KSV) – viena aptinkama kolonija, kilusi iš vieno ar daugiau mikroorganizmų. Kolonijas sudarantys vienetai paprastai išreiškiami KSV viename mililitre, jei tai skysti mėginiai, KSV viename m³, jei tai oro mėginys, ir KSV viename mėginyje, jei tai mėginiai, surinkti ant kietos terpės, pvz., atvirų ar kontaktinių lėkštelių.

(²) Atviros lėkštelės paliekamos atidengtos visą operacijų vykdymo laiką ir prareikus pakeičiamos ne rečiau kaip kas keturias valandas. Ekspozicijos trukmė nustatoma remiantis regeneravimo tyrimais ir neturi leisti išdžiūti naudojamai terpei.

1 pastaba. Visi lentelėje nurodyti konkrečios klasės metodai naudojami tos konkrečios klasės zonos tinkamumui įvertinti. Jei vienas iš lentelėje pateiktų metodų nenaudojamas arba naudojami alternatyvūs metodai, pasirinktas metodas tinkamai pagrindžiamas.

2 pastaba. Visame dokumente ribinės vertės nustatomos naudojant KSV. Jei naudojamos kitokios arba naujos technologijos, kurių rezultatai išreiškiami ne KSV, gamintojas moksliai pagrindžia taikomas ribines vertes ir, jei įmanoma, susieja jas su KSV.

3 pastaba. Darbuotojų aprangos tinkamumo įvertinimui taikomos 6 lentelėje nurodytos kontaktinių lėkštelių ir pirštinių atspaudų ribinės vertės.

4 pastaba. Mėginių ėmimo metodai neturi kelti gamybos operacijų užteršimo pavojaus.

III.4.8. Pakartotinis švoriųjų patalpų ir švaraus oro įrangos tinkamumo įvertinimas atliekamas periodiškai, laikantis nustatytų procedūrų. Vykdamas pakartotinį tinkamumo įvertinimą atliekami bent šie veiksmai:

- švariosios patalpos klasifikacija (bendra dalelių koncentracija),
- galutinių filtrų vientisumo tyrimas,
- oro srauto tūrio matavimas,
- oro slėgio skirtumų tarp patalpų patikrinimas,
- oro greičio tyrimas: šį tyrimą būtina atlikti pildymo zonoje, į kurias tiekiamas vienkryptis oro srautas (pvz., užpildant galutinai sterilizuotus vaistus arba A klasės zonos ir RABS supančiojoje aplinkoje). Jei tai B, C ir D klasių zonos, oro greičio tyrimas atliekamas remiantis rizikos vertinimu, kuris dokumentuojamas taršos kontrolės strategijoje. Galiausiai, jei tai tų klasių zonos, kuriose oro srautas nėra vienkryptis, oro greičio tyrimas pakeičiamas atsikūrimo tyrimu.

III.4.9. Ilgiausias laikotarpis tarp A ir B klasių zonų pakartotinių tinkamumo įvertinimų yra šeši mėnesiai, o C ir D klasių zonų – 12 mėnesių.

Be to, užbaigus taisomuosius veiksmus, atliktus siekiant ištaisyti įrangos ar patalpų neatitiktį, arba, jei reikia, atlikus įrangos, patalpų ar procesų pakeitimus, taip pat atliekamas atitinkamas pakartotinis tinkamumo įvertinimas, kurį sudaro bent pirmiau minėti tyrimai. Pakeitimų, dėl kurių reikia atlikti pakartotinį tinkamumo įvertinimą, pavyzdžiai: oro judėjimo pertraukimas, kuris turi įtakos įrenginio veikimui, švariosios patalpos konstrukcijos arba ŠVOK sistemos veikimo parametų pakeitimas arba techninės priežiūros veiksmai, turintys įtakos įrenginio veikimui (pvz., galutinių filtrų pakeitimas).

III.5. **Dezinfekcija**

- III.5.1. Ypatingas dėmesys skiriamas švariųjų patalpų dezinfekcijai. Konkrečiau, švariosios patalpos kruopščiai valomos ir dezinfekuojamos pagal rašytinę programą. Naudojama daugiau nei vienos rūšies dezinfekavimo priemonė, siekiant užtikrinti, kad tais atvejais, kai jos veikia skirtingai, jų naudojimas kartu būtų veiksmingas naikinant bakterijas ir grybus. Dezinfekuojant periodiškai naudojama sporicidinė priemonė. Dezinfekcijos programos veiksmingumui įvertinti ir mikrofloros (pvz., šiuo metu taikomam dezinfekcijos režimui atsparių organizmų) rūšių pokyčiams nustatyti reguliariai vykdoma stebėseną.

Kad dezinfekcija būtų veiksminga, prieš tai būtina atlikti valymą, kad būtų pašalinta paviršiaus tarša. Be to, tam tikrais atvejais valymas atliekamas siekiant veiksmingai pašalinti dezinfekavimo priemonių liekanas.

- III.5.2. Dezinfekcijos procesas validuojamas. Atliekant validacijos tyrimus įrodomas dezinfekavimo priemonių tinkamumas ir veiksmingumas jas naudojant konkrečiu numatytu būdu ir ant konkrečios rūšies paviršiaus medžiagos arba, jei pagrįsta, ant reprezentatyvios medžiagos, taip pat jais pagrindžiami paruoštų tirpalų tinkamumo naudoti terminai.

- III.5.3. A ir B klasių zonose naudojamos dezinfekavimo priemonės ir plovikliai prieš naudojimą turi būti sterilūs. Gali būti reikalaujama, kad C ir D klasių zonose naudojamos dezinfekavimo priemonės taip pat būtų sterilios, kai tai laikoma tinkama pagal taršos kontrolės strategiją. Jei dezinfekavimo priemonės ir ploviklius atskiedžia / paruošia sterilaus vaisto gamintojas, tai daroma taip, kad būtų išvengta užteršimo, ir vykdoma mikrobinės taršos stebėseną. Skiediniai laikomi iš anksto išvalytose (ir, jei reikia, sterilizuotose) talpyklėse ir saugomi tik atitinkamą nustatytą laikotarpį. Jei dezinfekavimo priemonės ir plovikliai tiekiami paruošti naudoti, analizės arba atitikties sertifikatų rezultatai gali būti priimti, jei sėkmingai įvykdytas atitinkamas pardavėjo tinkamumo įvertinimas.

- III.5.4. Kai naudojama švariųjų patalpų ir susijusių paviršių fumigacija arba dezinfekcija garais (pvz., garų fazės vandenilio peroksidas), fumigantų ir naudojamos sklaidos sistemos veiksmingumas turi būti suprantamas ir validuotas.

IV SKIRSNIS

ĮRANGA

- IV.1. Pateikiamas išsamus rašytinis įrangos apibūdinimas (įskaitant, jei reikia, proceso ir prietaisų diagramas). Jis įtraukiamas į pradinio tinkamumo įvertinimo dokumentų rinkinį ir nuolat atnaujinamas.

- IV.2. Atliekant tinkamumo įvertinimą nustatomi įrangos stebėsenos reikalavimai. Procesų ir įrangos pavojaus signalai patvirtinami ir vertinamos jų tendencijos. Pavojaus signalų įvertinimo dažnis priklauso nuo jų svarbos (kritiniai pavojaus signalai peržiūrimi nedelsiant).

- IV.3. Kiek įmanoma, įranga, įtaisai ir komunalinių paslaugų įrenginiai projektuojami ir įrengiami taip, kad operacijas, techninę priežiūrą ir remontą būtų galima atlikti už švariosios patalpos ribų. Jei techninę priežiūrą reikia atlikti švariojoje patalpoje ir nėra galimybės laikytis reikalaujamų švaros ir (arba) aseptikos standartų, apsvaistoma galimybė imtis atsargumo priemonių, pavyzdžiui, į darbo zoną leisti patekti tik tam tikriems darbuotojams arba parengti aiškiai apibrėžtus darbo protokolus ir techninės priežiūros procedūras. Taip pat reikia apsvaistyti galimybę atlikti papildomą valymą, dezinfekciją ir aplinkos stebėseną. Jei įrangą reikia sterilizuoti, ji sterilizuojama, jei įmanoma, įrangą visiškai surinkus.

- IV.4. Atlikus valymo proceso validaciją turi būti patvirtinta, kad ją taikant galima pašalinti bet kokias liekanas ar nuosėdas, kurios galėtų pakenkti naudojamos dezinfekavimo priemonės veiksmingumui, ir kuo labiau sumažinti vaisto užteršimą cheminėmis medžiagomis, mikrobais ir kietosiomis dalelėmis proceso metu ir prieš dezinfekciją.

- IV.5. Atliekant aseptinius procesus, sterilizuojamos su vaistu tiesiogiai ir netiesiogiai besiliečiančios dalys. Šio reikalavimo laikymosi tikslais tiesioginio sąlyčio su vaistu dalys – tai tos įrangos dalys, pro kurias pereina vaistas, pavyzdžiui, pildymo adatos arba siurblys, o netiesioginio sąlyčio su vaistu dalys – tai tos įrangos dalys, kurios nesiliečia su vaistu, bet gali liestis su kitais sterilizuotais paviršiais, kurie yra labai svarbūs bendram vaisto sterilumui (pvz., sterilizuoti daiktai, tokie kaip uždarymo priemonių indai ir kreipiamieji įtaisai bei sterilizuoti komponentai).
- IV.6. Įvertinamas visos įrangos, pvz., sterilizatorių, oro kondicionavimo sistemos (įskaitant oro filtravimą) ir vandens sistemos tinkamumas, ji stebima ir planuojama jos techninė priežiūra. Užbaigus techninę priežiūrą, jų naudojimo atnaujinimas patvirtinamas.
- IV.7. Jei reikia atlikti neplanuotą įrangos, kuri yra labai svarbi vaisto sterilumui, techninę priežiūrą, atliekamas ir užregistruojamas galimo poveikio vaisto sterilumui įvertinimas.
- IV.8. Konvejerio juosta neturi kirsti pertvaros tarp A arba B klasės zonos ir žemesnio oro švaros lygio perdirbimo zonos, nebent pati juosta yra nuolat sterilizuojama (pvz., sterilizavimo tunelyje).
- IV.9. Įvertinamas dalelių skaitiklių, įskaitant mėginių vamzdelius, tinkamumas. Atsižvelgiama į gamintojo rekomenduojamas vamzdelio skersmens ir išlenkimo spindulio specifikacijas. Paprastai vamzdeliai turi būti ne ilgesni kaip 1 m, išskyrus pagrįstus atvejus, o išlenkimų skaičius turi būti kuo mažesnis. Klasifikuojant naudojami nešiojamieji dalelių skaitikliai su trumpais mėginių vamzdeliais. Vienkrypčio oro srauto sistemose naudojami izokinetiniai mėginių ėmiklių antgaliai⁽¹⁰⁾. Jie tinkamai nukreipiami ir išdėstomi kuo arčiau kritinės vietos, kad mėginiai būtų reprezentatyvūs.

V SKIRSNIS

KOMUNALINIŲ PASLAUGŲ ĮRENGINIAI

- V.1. **Bendrieji reikalavimai**
- V.1.1. Komunalinių paslaugų sistemoms taikomų kontrolės priemonių pobūdis ir mastas turi atitikti riziką vaisto kokybei, susijusią su komunaline paslauga. Komunalinės paslaugos poveikis vaisto kokybei nustatomas atliekant rizikos vertinimą ir dokumentuojamas taršos kontrolės strategijoje.
- Toliau išvardytos komunalinės paslaugos paprastai gali būti laikomos susijusiomis su didesne rizika:
- komunalinių paslaugų medžiagos, kurios tiesiogiai liečiasi su vaistu, pvz., vanduo, skirtas plauti ir skalauti, dujos ir garai, skirti sterilizuoti,
 - besiliečiančios medžiagos, kurios galiausiai taps vaisto dalimi,
 - sąlyčio paviršiai, kurie liečiasi su vaistu,
 - komunalinės paslaugos, kurios kitaip daro tiesioginį poveikį vaistui.
- V.1.2. Komunalinių paslaugų įrenginiai projektuojami, įrengiami, jų tinkamumas įvertinamas, jie eksploatuojami, prižiūrimi ir stebimi taip, kad būtų užtikrinta, jog komunalinių paslaugų sistema veiktų taip, kaip numatyta.
- V.1.3. Siekiant užtikrinti, kad sistemos pajėgumai išliktų tinkami, atliekama reguliari didelės rizikos komunalinių paslaugų kritinių parametrų ir kritinių kokybės požymių rezultatų tendencijų analizė.

⁽¹⁰⁾ Šiame priede izokinetinis mėginių ėmiklio antgalis – mėginių ėmiklio antgalis, skirtas kuo mažiau sutrikdyti orą, kad į ėmiklį patektų tos pačios dalelės, kurios būtų pratekėjusios per tą vietą, jei ėmiklio nebūtų (t. y. mėginių ėmimo sąlyga, kai vidutinis į mėginių ėmimo zoną patenkančio oro greitis yra beveik toks pat (± 20 proc.) kaip vidutinis oro srauto greitis toje vietoje).

- V.1.4. Komunalinių paslaugų sistemos įrengimo įrašai saugomi visą komunalinių paslaugų sistemos gyvavimo ciklą, įskaitant brėžinius ir schemas, statybines medžiagas ir sistemos specifikacijas. Saugotina svarbi informacija, be kita ko, yra:
- vamzdynų srauto kryptis, nuolydis, skersmuo ir ilgis,
 - informacija apie rezervuarus ir indus,
 - vožtuvai, filtrai, nutekamieji vamzdžiai, mėginių ėmimo ir naudojimo vietos.
- V.1.5. Švariosiose patalpose neturi būti vamzdžių, ortakių ir kitų komunalinių paslaugų įrenginių. Jei tai neišvengiama, jie įrengiami taip, kad nesusidarytų ertmių, nesandarių angų ar paviršių, kuriuos būtų sunku išvalyti. Be to, įrenginiai montuojami taip, kad būtų galima nuvalyti ir dezinfekuoti išorinį vamzdžių paviršių.
- V.2. **Vandens sistemos** ⁽¹⁾
- V.2.1. Vandens valymo įrenginiai ir skirstymo sistemos projektuojami, statomi, įrengiami, užsakomi, jų tinkamumas patvirtinamas, jie stebimi ir prižiūrimi taip, kad būtų išvengta mikrobiologinės taršos ir užtikrintas patikimas tinkamos kokybės vandens šaltinis. Visų pirma imamasi priemonių, kad būtų kuo labiau sumažinta dalelių, mikrobinės taršos / proliferacijos ir endotoksinų / pirogenų rizika (pvz., vamzdynų nuolydis, kad būtų užtikrintas visiškas nutekėjimas ir išvengta „negyvų“ segmentų ⁽¹²⁾). Jei sistemoje yra filtrų, ypatingas dėmesys skiriamas jų stebėsenai ir techninei priežiūrai.
- V.2.2. Vandens sistemų tinkamumas įvertinamas ir atliekama jų validacija, kad būtų išlaikytas tinkamas fizinės, cheminės ir mikrobinės kontrolės lygis, atsižvelgiant į sezoninius svyravimus.
- V.2.3. Vandens srautas vandens skirstymo sistemų vamzdžiuose turi būti turbulentinis, kad būtų sumažinta mikrobo prisitvirtinimo ir vėlesnio biologinės plėvelės susidarymo rizika. Srauto greitis nustatomas tinkamumo įvertinimo metu ir yra reguliariai stebimas.
- V.2.4. Injekcinis vanduo gaunamas iš vandens, atitinkančio tinkamumo įvertinimo proceso metu nustatytas specifikacijas, ir laikomas bei paskirstomas taip, kad mikrobo augimo rizika būtų kuo mažesnė (pvz., užtikrinant nuolatinę cirkuliaciją esant aukštesnei kaip 70 °C temperatūrai). Be to, injekcinis vanduo išgaunamas distiliuojant arba taikant distiliavimui lygiavertį valymo procesą, pvz., atvirkštinį osmosą, taikomą kartu su kitais tinkamais metodais, pavyzdžiui, dejonizavimu naudojant elektrą (EDI), ultrafiltravimu arba nanofiltravimu.
- V.2.5. Jei injekcinio vandens rezervuaruose įrengti hidrofobiniai bakterijas sulaikantys ventiliaciniai filtrai, filtrai neturi būti taršos šaltinis, o filtro vientisumas tikrinamas prieš jį įrengiant ir po naudojimo. Taikomos kontrolės priemonės, kad ant filtro nesusidarytų kondensacija (pvz., jie kaitinami).
- V.2.6. Siekiant kuo labiau sumažinti biologinės plėvelės susidarymo riziką, vandens sistemų sterilizavimas, dezinfekcija ar regeneravimas atliekami pagal iš anksto nustatytą tvarkaraštį, taip pat kaip taisomieji veiksmai po to, kai gaunami ribinės vertės viršijantys arba specifikacijų neatitinkantys rezultatai. Kai vandens sistemai dezinfekuoti naudojamos cheminės medžiagos, vėliau atliekama validuota skalavimo / praplovimo procedūra. Be to, po dezinfekcijos / regeneravimo atliekami vandens tyrimai. Cheminių tyrimų rezultatai tikrinami prieš atnaujinant vandens sistemos naudojimą, ir, prieš svarstant galimybę sertifikuoti / išleisti partijas, pagamintas naudojant šios sistemos vandenį, patikrinama, ar mikrobiologiniai / endotoksinų tyrimų rezultatai atitinka specifikacijas.

⁽¹⁾ Šiame priede vandens sistema – vandens išgavimo, laikymo ir paskirstymo sistema, kuri paprastai atitinka tam tikrą farmakopėjos klasę (pvz., išvalytas vanduo ir injekcinis vanduo).

⁽¹²⁾ Šiame priede „negyvas“ segmentas – vamzdyno atkarpa, kurioje nėra skysčio cirkuliacijos (kurioje skystis gali stovėti vietoje), ir kurios ilgis viršija tris vidinius vamzdžio skersmenis.

- V.2.7. Reguliariai vykdoma nuolatinė cheminė ir mikrobinė vandens sistemų stebėseną, siekiant užtikrinti, kad vanduo ir toliau atitiktų kompendinius reikalavimus. Pavojaus lygiai nustatomi remiantis pradinio tinkamumo įvertinimo duomenimis, o vėliau periodiškai iš naujo vertinami remiantis duomenimis, gautais atliekant vėlesnius tinkamumo įvertinimus, įprastinę stebėseną ir tyrimus. Nuolatinės stebėsenos duomenys peržiūrimi siekiant nustatyti bet kokias nepalankias sistemos veikimo tendencijas. Mėginių ėmimo programos grindžiamos tinkamumo įvertinimo duomenimis ir jose atsižvelgiama į galimas blogiausio atvejo mėginių ėmimo vietas, užtikrinant, kad kasdien būtų imamas bent vienas gamybos procesams naudojamo vandens reprezentatyvusis mėginys, taip pat į visus kitus papildomus reikalavimus, kurių gali prireikti pagal taršos kontrolės strategiją. Siekiant užtikrinti, kad reprezentatyvūs vandens mėginiai analizei būtų imami reguliariai, į mėginių ėmimo programas įtraukiamos visos išleidimo angos ir naudojimo vietos, numatant, kad jose mėginiai imami nustatytu intervalu.
- V.2.8. Pavojaus lygio viršijimo atvejai dokumentuojami ir peržiūrimi bei atliekamas tyrimas, siekiant nustatyti, ar viršijimas yra pavienis (atskiras) įvykis, ar rezultatai rodo nepalankią tendenciją arba sistemos būklės blogėjimą. Kiekvienas reagavimo ribos viršijimo atvejis tiriamas siekiant nustatyti tikėtiną pagrindinę priežastį (-is) ir galimą poveikį vaisto kokybei ir gamybos procesams.
- V.2.9. Injekcinio vandens sistemose turi būti nuolatinės stebėsenos sistemos, pavyzdžiui, bendrojo organinės anglies (BOA) kiekio ir elektrinio laidumo, nes jos gali suteikti daugiau informacijos apie bendrą sistemos veikimą nei pavienių mėginių ėmimas. Jutiklių įrengimo vietos grindžiamos rizika.
- V.2.10. Gamybai naudojamas vanduo turi atitikti esamą atitinkamos farmakopėjos monografiją.
- V.3. **Garai, naudojami kaip tiesioginė sterilizavimo medžiaga**
- V.3.1. Į gyno garo (švaraus garo) generatorių tiekiamas vanduo tinkamai išvalomas. Gyno garo generatoriai projektuojami, jų tinkamumas įvertinamas ir jie eksploatuojami taip, kad būtų užtikrinta, jog pagamintų garų kokybė atitiktų nustatytus cheminių medžiagų ir endotoksinų lygius.
- V.3.2. Garai, naudojami kaip tiesioginė sterilizavimo medžiaga, turi būti tinkamos kokybės ir juose neturi būti tiek priedų, kad jie galėtų užteršti vaistą ar įrangą. Jei tai generatoriai, tiekiantys gryną garą medžiagoms arba su vaistu besiliečiantiems paviršiams (pvz., akytiems kietiems paviršiams, sterilizuojamiems autoklave) tiesiogiai sterilizuoti, garo kondensatas turi atitikti dabartinio atitinkamos farmakopėjos injekcinio vandens monografijos reikalavimus (garo kondensato mikrobinių tyrimų atlikti neprivaloma). Taip pat parengiamas tinkamas mėginių ėmimo tvarkaraštis, siekiant užtikrinti, kad analizei reguliariai būtų gaunami reprezentatyvūs grynai garai. Kiti sterilizavimui naudojamų grynų garų kokybės aspektai periodiškai vertinami pagal validuotus parametrus, įskaitant (nebent būtų pagrįsta kitaip) nekondensuojamąsias dujas, sausumo vertę (sausumo frakciją) ir garo perkaitinimą.
- V.4. **Dujos ir vakuuminės sistemos**
- V.4.1. Dujos, kurios tiesiogiai liečiasi su vaistu arba vidinės talpyklės paviršiumi, turi būti tinkamos cheminės, kietųjų dalelių ir mikrobinės kokybės. Visi atitinkami parametrai, įskaitant alyvos ir vandens kiekį, nustatomi atsižvelgiant į dujų naudojimą ir rūšį, dujų gamybos sistemos konstrukciją ir, kai taikoma, jie turi atitikti dabartinę atitinkamos farmakopėjos monografiją arba vaisto kokybės reikalavimą.

- V.4.2. Aseptiniuose procesuose naudojamos dujos naudojimo vietoje filtruojamos per sterilizuojantį filtrą⁽¹³⁾ (vardinis akučių dydis ne didesnis kaip 0,22 µm). Jei filtras naudojamas partijoms (pvz., filtruojant dujas, naudojamas aseptiškai pripildytiems vaistams padengti) arba kaip vaisto indo ventiliacinis filtras, vientisumo tyrimo rezultatai peržiūrimi atliekant partijos sertifikavimo / išleidimo procesą. Bet kokie perdavimo vamzdynai ar vamzdeliai, esantys už galutinio sterilizuojančio filtro, sterilizuojami. Kai procese naudojamos dujos, periodiškai atliekama dujų mikrobinė stebėseną naudojimo vietoje.
- V.4.3. Jei grįžtamasis srautas iš vakuuminių arba slėginių sistemų kelia galimą riziką vaistui, įdiegiamas mechanizmas (-ai), kad išjungus vakuuminę arba slėgio sistemą nesusidarytų grįžtamasis srautas.
- V.5. **Šildymo ir vėsinimo bei hidraulinės sistemos**
- V.5.1. Pagrindiniai įrenginiai, susiję su hidrauline, šildymo ir vėsinimo sistemomis, jei įmanoma, turi būti ne pildymo patalpoje. Taikomos atitinkamos kontrolės priemonės, kad būtų išvengta bet kokio su sistemos skysčiais susijusio išsiliejimo ar kryžminės taršos.
- V.5.2. Įdiegiamos tinkamos sistemos, užtikrinančios, kad būtų aptiktas bet koks nuotėkis iš šių sistemų, galintis kelti pavojų vaistui (pvz., nuotėkio indikacinė sistema).

VI SKIRSNIS

DARBUOTOJAI

- VI.1. Gamintojas užtikrina, kad būtų pakankamai darbuotojų, turinčių tinkamą kvalifikaciją, baigusius tinkamus mokymus ir turinčių patirties sterilių vaistų gamybos ir tyrimų bei bet kokių konkrečių gamybos technologijų, naudojamų gamybos vietoje, srityse.
- VI.2. Švariosiose patalpose turi būti tik mažiausias reikalingas darbuotojų skaičius. Nustatomas ir dokumentuojamas didžiausias švariosiose patalpose galinčių būti operatorių skaičius. Vykstant tokią veiklą kaip pradinis tinkamumo įvertinimas ir aseptinio proceso imitavimas, tinkamai atsižvelgiama į didžiausią operatorių, kurie gali būti švariojoje patalpoje, skaičių, kad nebūtų pakenkta sterilumo užtikrinimui.
- VI.3. Visiems darbuotojams, įskaitant tuos, kurie atlieka valymą, techninę priežiūrą, stebėseną ir į švaresnias patalpas patenkančius darbuotojus, reguliariai rengiami mokymai apie aspektus, susijusius su sterilių vaistų / aseptine gamyba, įskaitant mokymus apie aprangą, pagrindinius mikrobiologijos ir higienos elementus, ypatingą dėmesį skiriant švaresnių patalpų praktikai, taršos kontrolei, aseptiniams metodams ir sterilių vaistų apsaugai (tiems operatoriams, kurie patenka į B klasės švaresnias patalpas ir (arba) atlieka intervencinius veiksmus A klasės patalpose) bei galimoms pasekmėms gydomiems gyvūnams, jei vaistas nėra sterilus / neatitinka reikalaujamų kokybės specifikacijų. Mokymo lygis nustatomas atsižvelgiant į funkcijos svarbą ir zoną, kurioje dirba darbuotojai.
- VI.4. Darbuotojams, turintiems prieigą prie A ir B klasių zonų, rengiami mokymai apie aseptinę aprangą ir aseptinę elgseną. Atitiktis aseptinės aprangos procedūroms patvirtinama atliekant vertinimą prieš tai, kai darbuotojas pradeda eiti pareigas, ir periodiškai (ne rečiau kaip kartą per metus) vertinama pakartotinai. Vertinimo metu atliekamas vizualinis ir mikrobinis vertinimas (naudojant tokias stebėsenos vietas kaip pirštinius apmauti pirštai, dilbiai, krūtinė ir gobtuvas (veido kaukė / kakta).

⁽¹³⁾ Šiame priede sterilizuojantis filtras – filtras, kuris, kai yra tinkamai validuotas, gali pašalinti apibrėžtą mikrobų kiekį iš skysčio ar dujų, iš kurių gaunamas sterilus ištašas. Paprastai tokių filtrų akučių dydis yra 0,22 µm arba mažesnis.

- VI.5. Į A ir B klasių zonas, kuriose atliekamos arba bus atliekamos aseptinės operacijos, be priežiūros gali patekti tik atitinkamą kvalifikaciją turintys darbuotojai, kurių aprangos vertinimo rezultatas buvo teigiamas ir kurie dalyvavo sėkmingoje aseptinio proceso imitacijoje.

Nekvalifikuoti darbuotojai negali patekti į B klasės šviesiąs patalpas arba į A klasės patalpas darbo metu. Jei reikia išimtiniais atvejais, gamintojai nustato rašytines procedūras, kuriose nurodomas procesas, pagal kurį nekvalifikuoti darbuotojai gali būti įleidžiami į B ir A klasių zonas. Gamintojo įgaliotas asmuo prižiūri nekvalifikuotus darbuotojus jų veiklos metu ir vertina šios veiklos poveikį zonos švarai. Šių asmenų prieiga vertinama ir registruojama.

- VI.6. Nustatoma darbuotojų nušalinimo nuo pareigų, pagrįsto nuolatinio vertinimo aspektais ir (arba) nepalankių tendencijų nustatymu pagal darbuotojų stebėsenos programą, ir (arba) po to, kai jie dalyvavo nesėkmingoje aseptinio proceso imitacijoje, tvarka. Po nušalinimo nuo pareigų, prieš suteikiant operatoriui leidimą toliau dalyvauti aseptinėje praktikoje, jis turi baigti pakartotinius mokymus ir turi būti pakartotinai įvertintas jo tinkamumas. Jei tai operatoriai, kurie patenka į B klasės šviesiąs patalpas arba atlieka intervencinius veiksmus A klasės patalpose, rekomenduojama, kad pakartotinis tinkamumo įvertinimas apimtų dalyvavimą sėkmingoje aseptinio proceso imitacijoje.

- VI.7. Būtina laikytis aukštų asmens higienos ir švaros standartų. Kai atitinkami darbuotojai praneša arba kitu būdu sužinoma apie sveikatos būklę, galinčią kelti pernelyg didelį mikrobo pavojų, patekti į šviesiąją patalpą uždraudžiama. Sveikatos būklė ir veiksmai, kurių turi būti imtasi dėl darbuotojų, galinčių kelti pernelyg didelį mikrobo pavojų, dokumentuojami atitinkamose procedūrose.

- VI.8. Darbuotojai, dalyvaujantys tvarkant / perdirbant žmogaus / gyvūnų kilmės medžiagas arba mikroorganizmų kultūras, išskyrus tas, kurios naudojamos dabartiniame gamybos procese, arba vykdant kitą veiklą, kuri gali turėti neigiamą poveikį kokybei (pvz., mikrobinė tarša), neturi patekti į šviesiąs patalpas, nebent būtų laikomasi aiškiai apibrėžtų ir veiksmingų kenksmingumo pašalinimo ir patekimo į patalpas procedūrų, kurios būtų dokumentuotos.

- VI.9. Švariosiose patalpose draudžiama turėti rankinių laikrodžių, makiažo, juvelyrinių dirbinių, kitų asmeninių daiktų, pavyzdžiui, mobiliųjų telefonų ir kitų nebūtinų daiktų. Švariosiose patalpose naudojami elektroniniai prietaisai, pvz., mobilieji telefonai ir planšetiniai kompiuteriai, kuriuos gamintojas tiekia naudoti tik švariosiose patalpose, gali būti priimtini, jei jie tinkamai suprojektuoti taip, kad juos būtų galima valyti ir dezinfekuoti atsižvelgiant į zonos, kurioje jie naudojami, klasę. Tokios įrangos naudojimas ir dezinfekcija įtraukiami į taršos kontrolės strategiją.

- VI.10. Švariajai patalpai skirtos aprangos apsirengimas ir rankų plovimas atliekami pagal rašytines procedūras, skirtas kuo labiau sumažinti švariajai patalpai skirtos aprangos užteršimą ir (arba) teršalų pernešimą į švárias zonas.

- VI.11. Drabužiai ir jų kokybė turi atitikti procesą ir darbo zonos klasę. Jie dėvimi taip, kad vaistas būtų apsaugotas nuo užteršimo. Kai reikiamo tipo drabužiai turi apsaugoti operatorių nuo vaisto, taip pat turi būti užtikrinta, kad nebūtų pakenkta vaisto apsaugai nuo užteršimo.

Prieš pat apsirengiant ir po apsirengimo apžiūrima, ar drabužiai yra švarūs ir nepažeisti. Aprangos vientisumas taip pat tikrinamas išėinant iš patalpos. Prieš pradėdant naudoti sterilizuotus drabužius ir akių apdangalus, patikrinama, ar jie buvo sterilizuoti, ar nevirsšytas nustatytas laikymo laikotarpis ir ar nepažeista pakuotė. Daugkartinio naudojimo drabužiai (įskaitant akių apdangalus) pakeičiami naujais nustačius pažeidimą arba tam tikru dažniu, kuris nustatomas atliekant tinkamumo įvertinimo tyrimus. Atliekant drabužių tinkamumo įvertinimą atsižvelgiama į visus būtinus drabužių tikrinimo reikalavimus, įskaitant drabužių pažeidimus, kurių negalima nustatyti vien apžiūrint.

VI.12. Toliau pateikiamas drabužių, paprastai reikalingų kiekvienai švaros klasei, aprašymas:

a) B klasė (įskaitant prieigą prie A klasės zonos / intervencinius veiksmus A klasės zonoje):

- prieš apsirengimą dėvimi atitinkami drabužiai, skirti naudoti po sterilizuotu kostiumu,
- apsirengiant sterilius drabužius mėvimos tinkamai sterilizuotos, nepudruotos guminės arba plastikinės pirštinės,
- sterilus galvos apdangalas turi dengti visus plaukus (įskaitant veido plaukus), ir, jeigu jis atskirtas nuo likusios aprangos dalies, jis sukišamas į sterilaus kostiumo apykaklę,
- dėvima sterili veido kaukė ir sterilūs akių apdangalai (pvz., akiniai), kad būtų uždengta ir apgaubta visa veido oda ir būtų išvengta lašelių ir dalelių išsiskyrimo,
- dėvima tinkama sterilizuota avalynė (pvz., antbačiai),
- kelių klešinės sukišamos į avalynę, o drabužių rankovės sukišamos į antrą porą sterilių pirštinių, dėvimų ant poros pirštinių, kurios dėvimos apsirengimo metu,
- apsauginiai drabužiai turi kuo labiau sumažinti išsiskiriančių pluoštų ar dalelių kiekį ir sulaikyti iš kūno išsiskiriančias daleles. Drabužių dalelių išsiskyrimo mažinimo ir dalelių sulaikymo efektyvumas turi būti įvertintas drabužių tinkamumo įvertinimo metu,
- drabužiai supakuojami ir sulankstomi taip, kad operatoriai galėtų apsivilkti drabužius nesiliečiant prie išorinio drabužių paviršiaus ir kad drabužiai neliestų grindų;

b) C klasė:

- dengiami plaukai, barzdos ir ūsai,
- dėvimi vientisi arba dviejų dalių kostiumai su kelnėmis, sutraukti ties riešais ir su aukšta apykakle, taip pat tinkamai dezinfekuoti batai arba antbačiai; jie turi kuo labiau sumažinti išsiskiriančių pluoštų ir dalelių kiekį,
- C klasės zonoje, kai atliekama veikla, kelianti užteršimo riziką, gali būti reikalaujama vilkėti papildomus drabužius, įskaitant pirštines ir veido kaukę;

c) D klasė:

- dengiami plaukai, barzdos ir ūsai,
- dėvimas bendro pobūdžio apsauginis kostiumas ir tinkamai dezinfekuoti batai arba antbačiai,
- imamasi tinkamų priemonių, kad būtų išvengta teršalų patekimo iš už švarios zonos ribų,
- D klasės zonoje, kai atliekama veikla, kelianti užteršimo riziką, gali būti reikalaujama vilkėti papildomus drabužius, įskaitant pirštines ir veido kaukę.

VI.13. Švariajai patalpai skirta apranga apsirengiama atitinkamos švaros klasės persirengimo patalpose, kad būtų užtikrinta aprangos švara. Lauko drabužių, įskaitant kojines (išskyrus asmeninius apatinius), negalima nešti į persirengimo patalpą, vedančias tiesiai į B ir C klasių zonas. Be to, prieš einant į B ir C klasių zonų persirengimo patalpą turi būti dėvimi vientisi arba dviejų dalių darbiniai kostiumai su kelnėmis, dengiantys visą rankų ir kojų ilgį, ir darbinės kojinės, dengiančios pėdas. Darbiniai kostiumai ir kojinės neturi kelti užteršimo pavojaus apsirengimo zonai ar procesams.

- VI.14. Kiekvienas operatorius, kiekvieną kartą įeidamas į B arba A klasės zonas, apsirengia švarius, sterilizuotus atitinkamo dydžio apsauginius drabužius (įskaitant akių apdangalus ir kaukes). Ilgiausias laikotarpis, kurį sterilizuota apranga gali būti dėvima prieš ją pakeičiant naują pamainos metu, nustatomas atliekant aprangos tinkamumo įvertinimą.
- VI.15. Operacijų metu pirštinės reguliariai dezinfekuojamos. Drabužiai ir pirštinės turi būti nedelsiant pakeičiami, jei jie pažeidžiami ir kelia bet kokią vaisto užteršimo riziką.
- VI.16. Daugkartinio naudojimo švarios zonos drabužiai valomi skalbykloje, tinkamai atskirtoje nuo gamybos operacijų, taikant procesą, kurio tinkamumas buvo įvertintas, užtikrinantį, kad pakartotinio skalbimo proceso metu drabužiai nebūtų pažeisti ar užteršti pluoštais ar dalelėmis. Naudojamos skalbyklos neturi kelti užteršimo ar kryžminės taršos rizikos. Po skalbimo ir prieš supakuojant apžiūrima, ar drabužiai nepažeisti ir yra vizualiai švarūs. Drabužių tvarkymo procesai nustatomi rengiant drabužių tinkamumo įvertinimo programą ir apima didžiausią skalbimo ir sterilizavimo ciklų skaičių.
- VI.17. Švariose zonose turi būti vykdoma kuo mažiau veiklos, kuri nėra itin svarbi gamybos procesams, ypač kai atliekamos aseptinės operacijos. Siekiant išvengti pernelyg didelio dalelių ir organizmų išsiskyrimo, darbuotojų judėjimas turi būti lėtas, kontroliuojamas ir metodiškas. Aseptines operacijas atliekantys darbuotojai visada turi laikytis aseptinio metodo, kad būtų išvengta oro srovių pokyčių, dėl kurių į kritinę zoną gali patekti prastesnės kokybės oro. Be to, ribojamas judėjimas šalia kritinės zonos ir vengiama kliudyti vienkrypčio (pirminio oro) oro srauto judėjimą.

VII SKIRSNIS

GAMYBA IR SPECIALIOS TECHNOLOGIJOS

VII.1. **Galutiniai sterilizuoti vaistai** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Komponentai ir medžiagos ruošiami bent D klasės švariojoje patalpoje, kad būtų sumažinta mikrobo, endotoksinų / pirogenų bei dalelių taršos rizika ir kad vaistas būtų tinkamas sterilizuoti. Tačiau, jei vaisto mikrobino užteršimo rizika yra didelė arba neįprasta (pvz., vaistas aktyviai sudaro palankias sąlygas mikrobų augimui, vaistas turi būti laikomas ilgą laiką prieš užpildant arba vaistas nėra perdirbamas daugiausia uždaruose induose), paruošimas atliekamas bent C klasės aplinkoje. Tepalai, kremai, suspensijos ir emulsijos taip pat ruošiami ne žemesnės kaip C klasės aplinkoje prieš galutinį sterilizavimą.

Nukrypstant nuo C klasės aplinkos reikalavimų, kaip numatyta pirmiau, išimtiniais atvejais, pavyzdžiui, kai gamybos proceso metu susidaro milteliai / dulkės, kurių negalima išvengti pagrįstomis priemonėmis, vaistai, kurie turi būti galutiniai sterilizuoti, gali būti ruošiami D klasės aplinkoje. Kad šiuo išimtinio atveju paruošimą būtų galima atlikti D klasės zonoje, gamintojas privalo atlikti rizikos vertinimą ir taikyti tinkamas priemones, užtikrinančias, kad nebūtų daromas neigiamas poveikis vaisto kokybei. Tai dokumentuojama taršos kontrolės strategijoje.

- VII.1.2. Pirminės pakuotės talpyklės ir komponentai valomi taikant validuotus procesus, kad būtų užtikrinta tinkama užterštumo dalelėmis ir endotoksinais / pirogenais bei biologinio užkrėtimo ribų kontrolė.

⁽¹⁴⁾ Šiame priede galutinis sterilizavimas – mirtinos sterilizavimo medžiagos arba sąlygų taikymas galutinėje pakuotėje esančiam vaistui, kad būtų pasiektas iš anksto nustatytas 10^{-6} (pvz., teorinė tikimybė, kad ant sterilizuoto vieneto arba jo viduje bus bent vienas gyvybingas mikroorganizmas, yra lygi 1×10^{-6} arba mažesnė) arba didesnis sterilumo užtikrinimo lygis.

- VII.1.3. Vaistai, skirti galutinai sterilizuoti, pripildomi ne žemesnės kaip C klasės aplinkoje. Tačiau, jei vaistui kyla neįprasta užteršimo iš aplinkos rizika (pavyzdžiui, pildymo operacija yra lėta, talpyklės yra su plačiomis angomis arba prieš uždarymą jos neišvengiamai yra atviros ilgiau nei kelias sekundes), vaistas pildomas A klasės aplinkoje, kurios supančioji aplinka atitinka bent C klasės reikalavimus, išskyrus atvejus, kai įgyvendinamos papildomos priemonės, užtikrinančios, kad nebūtų daromas neigiamas poveikis vaisto kokybei; tokiu atveju pildymo operacija atliekama ne žemesnės kaip D klasės aplinkoje.
- VII.1.4. Siekiant sumažinti biologinio užkrėtimo lygį ir dalelių kiekį prieš pildant į galutinę vaisto talpyklę, į nefasuoto tirpalo perdirbimą, jei įmanoma, įtraukiamas filtravimo etapas su mikroorganizmus sulaikančiu filtru ir nustatomas ilgiausias laikas tarp paruošimo ir pripildymo.
- VII.1.5. Operacijų, kurias reikia atlikti įvairių klasių zonose, pavyzdžiai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė

Paruošimo galutiniam sterilizavimui ir perdirbimo operacijų bei klasių pavyzdžiai

A klasė	Vaistų pildymas esant neįprastai / didelei mikrobinės taršos rizikai, išskyrus atvejus, kai pagal VII.1.3 skirsnį galima pagrįsti žemesnės klasės zonos naudojimą.
C klasė	Tirpalų ruošimas esant neįprastai / didelei mikrobinės taršos rizikai, išskyrus atvejus, kai pagal VII.1.1 skirsnio antrą pastraipą galima pagrįsti D klasės zonos naudojimą. Vaistų pildymas (išskyrus atvejus, kai reikalaujama naudoti A klasės zoną), nebent pagal VII.1.3 skirsnį galima pagrįsti D klasės zonos naudojimą.
D klasė	Tirpalų ir komponentų ruošimas tolesniam pildymui.

VII.2. Aseptinis paruošimas ir apdorojimas

- VII.2.1. Aseptinis procesas dokumentuojamas taršos kontrolės strategijoje. Konkrečiai, nustatoma ir įvertinama su aseptiniu procesu susijusi rizika ir visi susiję reikalavimai, nustatomos atitinkamos kontrolės priemonės, įskaitant šių kontrolės priemonių priimtumo kriterijus, stebėsenos reikalavimus ir jų veiksmingumo peržiūrą. Aiškiai aprašomi ir įgyvendinami rizikos kontrolės metodai ir procedūros. Priimtina liekamoji rizika oficialiai dokumentuojama.
- VII.2.2. Atsargumo priemonės, kuriomis siekiama kuo labiau sumažinti mikrobinę, endotoksinų / pirogenų bei dalelių taršą toje vietoje, aprašomos taršos kontrolės strategijoje ir įgyvendinamos ruošiant aseptinę aplinką, visuose perdirbimo etapuose (įskaitant etapus prieš nefasuoto vaisto sterilizavimą ir po jo) ir tol, kol vaistas užsandarinamas galutinėje pakuotėje. Švariosiose patalpose turi būti kuo mažiau medžiagų, iš kurių gali išsiskirti dalelių ir pluoštų.
- VII.2.3. Kai įmanoma, naudojama įranga, pvz., RABS, izoliatoriai ar kitos sistemos, siekiant sumažinti ypatingos svarbos intervencinių veiksmų ⁽¹⁵⁾ A klasės zonoje poreikį ir kuo labiau sumažinti užteršimo riziką. Taip pat gali būti svarstoma galimybė naudoti robotus ir automatizuoti procesus, kad būtų išvengta tiesioginių žmogaus kritinių intervencinių veiksmų (pvz., sauso karščio tunelis, automatinis liofilizatoriaus pakrovimas, vietinis sterilizavimas (angl. *sterilisation in place*)).
- VII.2.4. Operacijų, kurias reikia atlikti įvairių klasių aplinkoje, pavyzdžiai pateikti 4 lentelėje.

⁽¹⁵⁾ Šiame priede kritinis intervencinis veiksmas – intervencinis veiksmas kritinėje zonoje.

4 lentelė

Aseptinio paruošimo ir apdorojimo operacijų ir klasių pavyzdžiai

A klasė	— Aseptinis pripildymo įrangos surinkimas. — Jungtys, atliekamos aseptinėmis sąlygomis (kai su sterilizuotu vaistu besiliečiantys paviršiai yra atviri), kurios yra už galutinio sterilizuojančio filtro. Šios jungtys, jei įmanoma, vietoje sterilizuojamos garais (angl. <i>steam-in-place</i>). — Aseptinis mišinių sudarymas ir maišymas. — Sterilių nefasuotų vaistų, talpyklių ir uždarymo priemonių atsargų papildymas. — Neapsaugotų (pvz., be pakuotės) daiktų išėmimas iš sterilizatorių ir atvėsinimas. — Sterilių pirminės pakuotės komponentų, kol jie nėra supakuoti, išdėstymas ir gabenimas aseptinio pripildymo linijoje. — Aseptinis pripildymas, talpyklių, pavyzdžiui, ampulių, sandarinimas, flakonų uždarymas, atvirų arba iš dalies užkimštų flakonų perkėlimas. — Liofilizatoriaus pakrovimas.
B klasė	— Padedama užtikrinti sterilumo sąlygas A klasės zonoje (kai nenaudojamas izoliatorius). — Įrangos, komponentų ir pagalbinių elementų, skirtų perkelti į A klasės zoną, gabenimas arba išdėstymas, apsaugant nuo aplinkos poveikio.
C klasė	— Filtruotinių tirpalų ruošimas, įskaitant mėginių ėmimą ir pilstymą.
D klasė	— Įrangos valymas. — Komponentų, įrangos ir priedų tvarkymas po valymo. — Prieš sterilizavimą atliekamas išvalytų komponentų, įrangos ir priedų surinkimas esant HEPA filtruojamam oro srautui. — Uždarų ir sterilizuotų vienkartinio naudojimo sistemų surinkimas naudojant integruotus sterilius jungiamuosius įtaisus ⁽¹⁾.

(¹) Šiame priede integruotas sterilus jungiamasis įtaisas – įtaisas, kuris sumažina užteršimo riziką sujungimo proceso metu; tai gali būti mechaninis arba lydisis sandarinimas.

VII.2.5. Jei galutinio preparato negalima filtruoti, tinkamomis laikomos šios priemonės:

- visa su vaistu ir komponentais besiliečianti įranga prieš naudojimą sterilizuojama,
- visos žaliavos ar tarpiniai produktai sterilizuojami ir įterpiami aseptiškai,
- nefasuoti tirpalai arba tarpiniai produktai sterilizuojami.

VII.2.6. Sterilizuotos įrangos, komponentų ir pagalbinių elementų, turinčių tiesioginę ar netiesioginę sąlytį su vaistu, išpakavimas, surinkimas ir paruošimas laikomi aseptiniu procesu ir atliekami A klasės zonoje, aplink kurią yra B klasės zona. Pripildymo linijos paruošimas ir vaisto pildymas laikomi aseptiniu procesu ir atliekami A klasės zonoje, aplink kurią yra B klasės zona. Jei naudojamas izoliatorius, aplink esanti zona turi atitikti šio priedo III.3.3 skirsnį.

VII.2.7. Tepalų, kremų, suspensijų ir emulsijų paruošimas ir pildymas atliekami A klasės zonoje, aplink kurią yra B klasės zona, kai vaistas ir komponentai yra veikiami aplinkos ir vaistas vėliau nefiltruojamas (per sterilizuojantį filtrą) arba galutinai nesterilizuojamas. Jei naudojamas RABS ar izoliatorius, aplink esanti zona turi atitikti šio priedo III.3.3 skirsnį.

- VII.2.8. Aseptinės jungtys atliekamos A klasės zonoje, aplink kurią yra B klasės zona, išskyrus atvejus, kai jos vėliau sterilizuojamos vietoje arba atliekamos naudojant integruotus sterilius jungiamuosius įtaisus, kurie kuo labiau sumažina bet kokią galimą užteršimą iš artimiausios aplinkos. Integruoti sterilius jungiamieji įtaisai suprojektuojami taip, kad sumažintų užteršimo riziką. Jei naudojamas izoliatorius, aplink esanti zona turi atitikti šio priedo III.3.3 skirsnį.

Aseptinės jungtys tinkamai įvertinamos ir patikrinamas jų veiksmingumas.

- VII.2.9. Aseptinių manipuliacijų (įskaitant neintegruotus sterilius jungiamuosius įtaisus) skaičius kuo labiau sumažinamas naudojant inžinerinio projektavimo sprendimus, pavyzdžiui, iš anksto surinktą ir sterilizuotą įrangą. Kai įmanoma, su vaistu besiliečiantys vamzdžiai ir įranga iš anksto surenkami ir sterilizuojami vietoje.

- VII.2.10. Nustatomas leidžiamų ir kaip tinkamų įvertintų intervencinių veiksmų, tiek būtinųjų⁽¹⁶⁾, tiek taisomųjų, kurie gali būti atliekami gamybos metu, sąrašas. Būtinųjų ir taisomųjų intervencinių veiksmų rūšis ir jų atlikimo būdai pirmiausia įvertinami pagal kokybei kylančios rizikos valdymo principus ir aseptinio proceso imitavimo rezultatus bei yra nuolat atnaujinami.

Intervenciniai veiksmai kruopščiai suplanuojami siekiant užtikrinti, kad aplinkos, proceso ir vaisto užteršimo rizika būtų veiksmingai kuo labiau sumažinta, įskaitant bet kokią poveikį oro srautams ir kritiniams paviršiams⁽¹⁷⁾ bei vaistams. Jei įmanoma, naudojami inžineriniai sprendimai, kad intervencinio veiksmo metu būtų kuo labiau sumažintas operatorių patekimas į zoną. Aseptinis metodas visada stebimas, įskaitant sterilių priemonių naudojimą manipuliacijoms.

Neleistini intervenciniai veiksmai ar intervenciniai veiksmai, kurių tinkamumas nebuvo įvertintas, atliekami tik išskirtinėmis aplinkybėmis, tinkamai įvertinus su intervenciniu veiksmu susijusią riziką ir gavus kokybės skyriaus leidimą. Be to, informacija apie atliktą intervencinį veiksmą registruojama, ją išsamiai įvertina kokybės skyrius ir į ją tinkamai atsižvelgiama išleidžiant partiją.

- VII.2.11. Intervenciniai veiksmai ir sustabdymai registruojami partijos įrašė. Kiekvienas linijos sustabdymas ar intervencinis veiksmas pakankamai dokumentuojamas partijų įrašuose, nurodant atitinkamą įvykio laiką, trukmę ir dalyvavusius operatorius.

- VII.2.12. Kiekvieno aseptinio paruošimo ir apdorojimo aspekto trukmė turi būti kiek įmanoma trumpesnė ir turi būti nustatyta validuota ilgiausia trukmė, įskaitant:

- laikymo laikotarpį tarp įrangos, komponentų ir talpyklių valymo, džiovinimo ir sterilizavimo,
- sterilizuotos įrangos, komponentų ir talpyklių laikymo laikotarpį prieš naudojimą ir pildymo / surinkimo metu,
- nukenksmintos aplinkos, pavyzdžiui, RABS arba izoliatoriaus, laikymo laikotarpį prieš naudojimą,
- laiką nuo vaisto paruošimo pradžios ir jo sterilizavimo arba filtravimo per mikroorganizmus sulaikantį filtrą (jei taikoma) iki aseptinio pripildymo proceso pabaigos. Kiekvienam vaistui nustatoma ilgiausia leistina trukmė, atsižvelgiant į jo sudėtį ir laikymo metodą,
- sterilizuoto vaisto laikymo prieš pildymą laikotarpį,
- aseptinio apdorojimo trukmę ir
- pildymo trukmę.

⁽¹⁶⁾ Šiame priede būtinieji intervenciniai veiksmai – intervenciniai veiksmai, kurie yra neatsiejama aseptinio proceso dalis ir yra būtini paruošimui, įprastinei veiklai arba stebėsenai (pvz., aseptinis surinkimas, talpyklių atsargų papildymas, aplinkos mėginių ėmimas) ir kurie yra numatyti atitinkamose standartinėse veiklos procedūrose / darbo instrukcijose.

⁽¹⁷⁾ Šiame priede kritinis paviršius – paviršius, kuris gali tiesiogiai liestis su vaistu, jo talpyklėmis ar uždarymo priemonėmis arba kitaip daryti tiesioginę įtaką jų sterilitybei / neužteršimui.

- VII.2.13. Aseptines operacijas (įskaitant aseptinio proceso imitavimą) reguliariai stebi konkrečių ekspertinių žinių aseptinio apdorojimo srityje turintys darbuotojai, siekdami patikrinti, ar operacijos atliekamos tinkamai, įskaitant operatoriaus elgesį švariojoje patalpoje, ir, jei nustatoma netinkama praktika, imtis taisomųjų veiksmų.

VII.3. **Baigiamoji veikla**

- VII.3.1. Atviros pirminės pakuotės talpyklės laikomos A klasės sąlygomis, o aplink esanti zona turi būti tinkama taikomai technologijai, kaip aprašyta III.3.3 skirsnyje. Dalinai užkimštiems flakonams arba iš anksto užpildytiems švirkštams taip pat taikomi VII.7.6 skirsnyje nurodyti papildomi reikalavimai.

- VII.3.2. Galutinės talpyklės uždaromos tinkamai validuotais metodais.

- VII.3.3. Kai galutinės talpyklės uždaromos sulydymo būdu, pavyzdžiui, taikant išpūtimo, pripildymo ir užlydymo (angl. *Blow-Fill-Seal*) ir formavimo, pripildymo ir užlydymo (angl. *Form-Fill-Seal*) technologijas, taip pat naudojant mažo ir didelio tūrio parenterinius maišelius, stiklines ar plastikines ampules, nustatomi kritiniai parametrai ir kintamieji, kurie turi įtakos sandarumo vientisumui, ir jie veiksmingai kontroliuojami bei stebimi operacijų metu.

Stiklinėms ampulėms, išpūtimo, pripildymo ir užlydymo technologijos vienetams ir mažo tūrio talpyklėms (≤ 100 ml), uždaromoms sulydymo būdu, taikomi 100 proc. vientisumo tyrimai naudojant validuotus metodus. Jei tai didelio tūrio talpyklės (> 100 ml), uždaromos sulydymo būdu, gali būti priimtina imti mažiau mėginių, jei tai mokslškai pagrįsta ir patvirtinta duomenimis, įrodančiais esamo proceso nuoseklumą ir aukštą proceso kontrolės lygį. Apžiūra nėra priimtinas vientisumo tyrimo metodas.

- VII.3.4. Vaistų, kuriems naudojamos kitos nei sulydymo sistemos, mėginiai imami ir jų vientisumas tikrinamas taikant validuotus metodus. Tyrimų dažnis nustatomas atsižvelgiant į žinias apie naudojamą talpyklę ir uždarymo sistemas bei su jomis susijusią patirtį. Mėginių ėmimo planas mokslškai pagrindžiamas ir yra rengiamas remiantis tokia informacija kaip tiekėjo valdymas, pakuotės komponentų specifikacijos ir su procesu susijusios žinios.

- VII.3.5. Prieš sertifikuojant / išleidžiant vakuuminiu būdu sandarintas talpykles ir per visą jų tinkamumo naudoti laiką tikrinama, ar jose vakuumas išsilaiko.

- VII.3.6. Atliekant talpyklės uždorio vientisumo validaciją atsižvelgiama į visus vežimo ar siuntimo reikalavimus, kurie gali turėti neigiamos įtakos talpyklės vientisumui (pvz., dėl slėgio sumažėjimo arba ekstremalios temperatūros).

- VII.3.7. Jei flakonų dangteliams užspausti naudojama įranga gali išskirti didelį kiekį negyvybingų dalelių, imamasi priemonių, kad būtų išvengta užteršimo dalelėmis, pavyzdžiui, įranga statoma fiziškai atskirtoje vietoje, kurioje įrengta tinkama oro ištraukimo sistema.

- VII.3.8. Aseptiškai pripildytų vaistų flakonų uždarymas gali būti atliekamas aseptiniu būdu, naudojant sterilizuotus dangtelius, arba kaip švarus procesas už aseptinio apdorojimo zonos ribų. Jei taikomas pastarasis metodas, flakonai saugomi A klasės sąlygomis iki perkėlimo iš aseptinio apdorojimo zonos, o vėliau užkimšti flakonai saugomi A klasės tiekiamu oru ⁽¹⁸⁾, kol dangtelis užspaudžiamas. A klasės tiekiamo oro supančioji aplinka turi atitikti bent D klasės reikalavimus.

Jei uždarymas atliekamas rankiniu būdu, jis atliekamas A klasės sąlygomis tinkamai suprojektuotame izoliatoriuje arba A klasės izoliatoriuje, aplink kurį yra B klasės zona.

⁽¹⁸⁾ Šiame priede A klasės tiekiamas oras – oras, pratekęs per filtrą, kuris įvertintas kaip galintis generuoti A klasės bendro kietųjų dalelių kiekio kokybės orą, tačiau kurio atžvilgiu nereikalaujama vykdyti nuolatinės bendro kietųjų dalelių kiekio kokybės stebėsenos arba laikytis A klasės gyvybingų dalelių stebėsenos ribinių verčių.

- VII.3.9. Kai aseptiškai pripildyto vaisto uždarymas atliekamas kaip švarus procesas su A klasės tiekiamo oro apsauga, flakonai, kurių kamšteliai nėra arba jie yra uždėti netinkamai, prieš uždarymą yra pripažįstami netinkamai naudoti. Įdiegiami automatiniai kamštelio aukščio nustatymo metodai, kurių tinkamumas yra tinkamai įvertintas.
- VII.3.10. Jei uždarymo punkte reikia žmogaus įsikišimo, naudojamos tinkamos technologinės ir organizacinės priemonės, kad būtų išvengta tiesioginio sąlyčio su flakonais ir būtų kuo labiau sumažintas užteršimas. RABS ir izoliatoriai gali būti naudingi siekiant užtikrinti reikiamas sąlygas.
- VII.3.11. Visos užpildytos parenterinių vaistų talpyklės atskirai tikrinamos dėl pašalinio užteršimo ar kitų defektų. Defektų klasifikacija, įskaitant jų svarbą, nustatoma tinkamumo įvertinimo metu, atsižvelgiant į riziką ir sukauptas žinias. Reikia atsižvelgti į tokius veiksnius kaip, be kita ko, galimas defekto poveikis gydomam gyvūnui ir davimo būdas. Sudaroma defektų atmintinė, į kurią įtraukiami visi žinomi defektų tipai, ir ji naudojama gamybos ir kokybės užtikrinimo skyrių darbuotojams mokytį.

Kritiniai defektai nustatomi iš anksto, o ne vėliau imant mėginius ir tikrinant priimtiną talpyklę. Dėl bet kokio vėliau nustatyto kritinio defekto pradedamas tyrimas, nes tai rodo, kad pirminis tikrinimo procesas galėjo būti netinkamas.

Partijos, kurių defektų skaičius yra neįprastas, lyginant su įprastiniu proceso defektų skaičiumi (remiantis įprastiniais ir tendencijų duomenimis), yra tiriamos.

- VII.3.12. Kai patikrinimai atliekami rankiniu būdu, užtikrinamos tinkamos ir kontroliuojamos apšvietimo ir supančiosios aplinkos sąlygos. Patikrinimų sparta tinkamai kontroliuojama ir įvertinamas jos tinkamumas. Patikrinimą atliekančių operatorių apžiūros tinkamumo įvertinimas (dėvint korekcinius lęšius, jei jie paprastai dėvimi) atliekamas bent kartą per metus. Tinkamumo įvertinimas atliekamas naudojant atitinkamus pavyzdžius iš gamintojo defektų atmintinės rinkinių ir atsižvelgiant į blogiausius scenarijus (pvz., tikrinimo laiką, linijos greitį, kai vaistas operatoriui perduodamas konvejeriu, talpyklės dydį arba nuovargį), taip pat atliekamas regos patikrinimas. Darbo sąlygos turi būti tinkamos, kad būtų sumažintas dėmesį blaškančių elementų kiekis, o siekiant kuo labiau sumažinti operatoriaus nuovargį, turi būti daromos dažnos tinkamos trukmės pertraukos.
- VII.3.13. Jei naudojami automatizuoti tikrinimo metodai, procesas turi būti validuotas ir turi būti patvirtinta, kad jį taikant galima aptikti žinomus defektus (galinčius turėti įtakos vaisto kokybei ar saugai). Automatizuotų metodų veiksmingumas turi būti toks pat kaip ir tikrinimo rankiniu būdu metodų arba geresnis. Įrangos veiksmingumas tikrinamas prieš įjungimą ir reguliariai per visą partijos gamybos laiką, naudojant tipinius defektus.
- VII.3.14. Patikrinimo rezultatai registruojami ir nustatomos defektų tipų bei skaičiaus tendencijos. Taip pat nustatomos su įvairių tipų defektais susijusių netinkamų naudoti komponentų kiekio tendencijos, remiantis statistiniais principais. Pastebėjus nepalankias tendencijas, įvertinamas poveikis rinkoje esančioms partijoms.

VII.4. Sterilizavimas

VII.4.1. Bendrieji reikalavimai

- VII.4.1.1. Jei įmanoma, gatavi vaistai galutinai sterilizuojami naudojant validuotą ir kontroliuojamą sterilizavimo procesą, nes taip užtikrinamas didesnis sterilumas nei naudojant validuotą ir kontroliuojamą sterilų filtravimo procesą ir (arba) aseptinį apdorojimą. Jei vaisto neįmanoma galutinai sterilizuoti, apsvairstoma galimybė naudoti galutinį terminį apdorojimą po aseptinio apdorojimo ⁽¹⁹⁾, derinant jį su aseptiniu procesu, kad būtų užtikrintas didesnis sterilumas.

⁽¹⁹⁾ Šiame priede galutinis terminis apdorojimas po aseptinio apdorojimo – galutinis karštų garų procesas, taikomas po aseptinio apdorojimo, kuris, kaip įrodyta, užtikrina $\leq 10^{-6}$ sterilumo lygį, tačiau neatitinka sterilizavimo garais reikalavimų (pvz., $F_0 \geq 8$ min.). Tai taip pat gali būti naudinga naikinant virusus, kurių negalima pašalinti filtruojant.

- VII.4.1.2. Sterilizavimui naudojama įranga ir ciklas / programa parenkami, projektuojami ir išdėstomi remiantis moksliniais principais ir duomenimis, kuriais įrodomas sterilizavimo proceso pakartojamumas ir patikimumas. Apibrėžiami visi parametrai, o kritiniai parametrai kontroliuojami, stebimi ir registruojami.
- VII.4.1.3. Atliekama visų sterilizavimo procesų validacija. Atliekant validacijos tyrimus atsižvelgiama į vaisto sudėtį, laikymo sąlygas ir ilgiausią laiką nuo sterilizuotino vaisto ar medžiagos paruošimo pradžios iki jų sterilizavimo. Prieš įgyvendinant bet kokią sterilizavimo procesą, jo tinkamumas vaistui ir įrangai bei jo veiksmingumas nuosekliai užtikrinant pageidaujamas sterilizavimo sąlygas visose kiekvienos rūšies apdorotinos įkrovos dalyse validuojamas atliekant fizinius matavimus ir, jei reikia, remiantis bioindikatoriais⁽²⁰⁾. Kad sterilizavimas būtų veiksmingas, procesas suprojektuojamas taip, kad būtų užtikrinta, jog visas vaistas, taip pat įrangos ir komponentų paviršiai būtų apdoroti reikiamu būdu.
- VII.4.1.4. Ypatingas dėmesys skiriamas, kai taikomas vaistų sterilizavimo metodas nėra aprašytas dabartiniame farmakopėjos leidime arba kai jis naudojamas vaistui, kuris nėra paprastas vandeninis tirpalas. Jei įmanoma, pasirenkamas sterilizavimas karščiu.
- VII.4.1.5. Visiems sterilizavimo procesams nustatomi validuoti įkrovos modeliai, o įkrovos modeliai periodiškai pakartotinai validuojami. Didžiausios ir mažiausios įkrovos taip pat įtraukiamos į bendrą įkrovos validacijos strategiją.
- VII.4.1.6. Sterilizavimo proceso pagrįstumas peržiūrimas nustatytais intervalais, atsižvelgiant į riziką. Sterilizavimo karščiu ciklai pakartotinai validuojami bent kartą per metus, kai taikomi įkrovos modeliai, kurie laikomi blogiausiu atveju. Kiti įkrovos modeliai validuojami tinkamu dažniu, kuris pagrįžiamas taršos kontrolės strategijoje.
- VII.4.1.7. Įprastiniai darbiniai parametrai nustatomi ir jų laikomasi visuose sterilizavimo procesuose, pvz., fiziniai parametrai ir pakrovimo modeliai.
- VII.4.1.8. Įdiegiami validuotų parametų neatitinkančio sterilizavimo ciklo aptikimo mechanizmai. Tiriamas bet koks nesėkmingas sterilizavimas arba sterilizavimas, kurio metu nukrypstama nuo validuoto proceso (kaip antai ilgesnės ar trumpesnės fazės, pvz., kaitinimo ciklai).
- VII.4.1.9. Atitinkamose vietose išdėstyti tinkami bioindikatoriai laikomi papildomu metodu, padedančiu atlikti sterilizavimo proceso validaciją. Bioindikatoriai laikomi ir naudojami pagal gamintojo instrukcijas. Jei bioindikatoriai naudojami validacijai pagrįsti ir (arba) sterilizavimo procesui stebėti (pvz., naudojant etileno oksidą), kiekvieno sterilizavimo ciklo metu tiriami teigiami kontroliniai mėginiai. Be to, jei naudojami bioindikatoriai, imamasi griežtų atsargumo priemonių, kad mikrobinė tarša nepatektų į gamybos ar kitus tyrimų procesus. Vien tik bioindikatorių rezultatai negali būti naudojami kitiems kritiniams parametrams ir proceso struktūros elementams pakeisti.
- VII.4.1.10. Bioindikatorių patikimumas yra svarbus. Todėl tiekėjų tinkamumas įvertinamas, o vežimo ir laikymo sąlygos kontroliuojamos siekiant užtikrinti, kad nebūtų pakenkta jų kokybei. Prieš naudojant naują bioindikatorių partiją / seriją, patikrinama partijos / serijos indikatorinio organizmo populiacija, grynumas ir tapatybė. Kitiems kritiniams parametrams, pvz., D vertei⁽²¹⁾, Z vertei⁽²²⁾, paprastai gali būti naudojamas tiekėjo, kurio tinkamumas įvertintas, pateiktas partijos sertifikatas.

⁽²⁰⁾ Šiame priede bioindikatoriai – mikroorganizmų populiacija, inokuluota į tinkamą terpę (pvz., tirpalą, talpyklę ar uždorį) ir patalpinta į sterilizatoriaus, įkrovos ar patalpos vietas, siekiant nustatyti fizinio ar cheminio proceso sterilizavimo ar dezinfekcijos ciklo veiksmingumą. Tiriamasis mikroorganizmas parenkamas ir validuojamas atsižvelgiant į jo atsparumą tam tikram procesui. Bioindikatoriaus kokybė apibrėžiama gaunamos serijos D vertė, mikroorganizmų skaičiumi ir grynumu.

⁽²¹⁾ Šiame priede D vertė – sterilizavimo parametro vertė (trukmė arba sugertoji dozė), reikalinga gyvybingų organizmų skaičiui sumažinti iki 10 proc. pradinio skaičiaus.

⁽²²⁾ Šiame priede Z vertė – temperatūros skirtumas, dėl kurio bioindikatorių D vertė pasikeičia 10 kartų.

VII.4.1.11. Vaistai, įranga ir komponentai, kurie nebuvo sterilizuoti, tinkamais būdais aiškiai atskiriami nuo vaistų, įrangos ir komponentų, kurie buvo sterilizuoti. Įranga, pvz., krepšiai ar padėklai, naudojami vaistams gabenti, kiti įrenginiai ir (arba) komponentai aiškiai paženklunami (arba elektroniniu būdu sekami) pateikiant vaisto pavadinimą ir partijos numerį bei nurodant, ar jie buvo sterilizuoti. Tam tikrais atvejais gali būti naudojami tokie indikatoriai kaip autoklavo juosta arba apšvietos indikatoriai, siekiant nurodyti, ar partija (arba partijos dalies medžiaga, komponentas, įranga) buvo sterilizuota. Pažymima, kad šie indikatoriai parodo tik tai, kad buvo atliktas sterilizavimo procesas, tačiau jie nenurodo vaisto sterilumo ar reikiamo sterilumo užtikrinimo lygio.

VII.4.1.12. Pateikiami kiekvieno sterilizavimo ciklo sterilizavimo įrašai. Kiekvienam ciklui suteikiamas unikalus identifikatorius. Šie įrašai peržiūrimi ir į juos atsižvelgiama partijos sertifikavimo / išleidimo procedūros metu.

VII.4.1.13. Prireikus medžiagos, įranga ir komponentai sterilizuojami taikant validuotus metodus, tinkamus konkrečiai medžiagai. Po sterilizavimo užtikrinama tinkama apsauga, kad būtų išvengta pakartotinio užteršimo.

Jei sterilizuoti daiktai nenaudojami iš karto po sterilizavimo, jie laikomi tinkamai sandarioje pakuotėje ir nustatomas ilgiausias laikymo laikotarpis. Pagrįstais atvejais komponentų, supakuotų į kelis sterilios pakuotės sluoksnius, nereikia laikyti švariojoje patalpoje, jei sterilios pakuotės vientisumas ir konfigūracija yra tokie, kad operatoriai daiktus gali lengvai dezinfekuoti perkeldami juos į A klasės zoną (pvz., naudojant kelias sterilias dangas, kurias galima nuimti kiekvieną kartą perkeldami iš žemesnės klasės zonos į aukštesnės klasės zoną). Jei apsauga užtikrinama laikant sandarioje pakuotėje, tas pakavimo procesas atliekamas prieš sterilizavimą.

VII.4.1.14. Sandarioje pakuotėje esančios sterilizuotos medžiagos, įranga, komponentai ir pagalbiniai elementai į A klasės zoną perkeliama taikant tinkamus validuotus metodus (pvz., naudojant oro sandarinimo patalpas arba perdavimo langelius), kartu taip pat dezinfekuojuojant sandarios pakuotės išorę. Taip pat gali būti svarstoma galimybė naudoti greitojo perkėlimo jungčių technologiją⁽²³⁾. Turi būti įrodyta, kad taikomais metodais veiksmingai kontroliuojama galima A ir B klasių zonų užteršimo rizika, taip pat turi būti įrodyta, kad dezinfekavimo procedūra padeda veiksmingai sumažinti bet kokią ant pakuotės esančią taršą iki priimtino lygio, kad vaistą būtų galima perkelti į B ir A klasių zonas.

VII.4.1.15. Jei medžiagos, įranga, komponentai ir pagalbiniai elementai sterilizuojami sandariose pakuotėse ar talpyklėse, turi būti įvertintas pakuotės tinkamumas siekiant kuo labiau sumažinti kietųjų dalelių, mikrobinės, endotoksinų / pirogenų ar cheminės taršos riziką ir užtikrinti suderinamumą su pasirinktu sterilizavimo metodu. Pakuotės sandarinimo procesas validuojamas. Atliekant validaciją atsižvelgiama į sterilios apsauginės barjerinės sistemos vientisumą, ilgiausią laikymo laikotarpį iki sterilizavimo ir ilgiausią sterilizuotų daiktų tinkamumo naudoti laiką. Kiekvieno sterilizuojamo daikto sterilios apsauginės barjerinės sistemos vientisumas tikrinamas prieš naudojimą.

VII.4.1.16. Įdiegiamas veiksmingas ir validuotas dezinfekavimo ir perkėlimo procesas, skirtas medžiagoms, įrangai, komponentams ir pagalbiniais elementams, kurie nėra tiesioginių ar netiesioginių sąlytį su vaistu turinti dalis ir yra būtini aseptiniam apdorojimui, tačiau negali būti sterilizuojami. Dezinfekavus šiuos daiktus, jie turi būti apsaugoti, kad būtų išvengta pakartotinio užteršimo. Šie daiktai, taip pat kiti daiktai, kurie gali būti užteršimo šaltiniai, įtraukiami į aplinkos stebėsenos programą.

VII.4.2. Sterilizavimas karščiu

VII.4.2.1. Kiekvienas sterilizavimo karščiu ciklas registruojamas elektroniniu būdu arba popierine forma, naudojant tinkamo tikslumo ir jautrumo įrangą. Naudojamoje sistemoje turi būti apsaugos priemonių ir (arba) atsarginių kontrolės ir stebėsenos prietaisų pajėgumų, kad būtų galima aptikti ciklą, neatitinkantį validuotų ciklo parametrų reikalavimų, ir nutraukti tokį ciklą arba pažymėti jį kaip nepavykusį (pvz., naudojant dvigubus zondus, prijungtus prie nepriklausomų kontrolės ir stebėsenos sistemų).

⁽²³⁾ Šiame priede greitojo perkėlimo sistema / jungtis – sistema, naudojama daiktams perkelti į RABS arba izoliatorius ir sumažinanti kritinei zonai kylančią riziką. Kaip pavyzdį galima paminėti greitojo perkėlimo talpyklę su alfa / beta jungtimi.

- VII.4.2.2. Kontrolei ir (arba) registravimui naudojamų temperatūros zonų padėtis nustatoma atliekant validaciją, atsižvelgiant į sistemos konstrukciją ir siekiant teisingai užregistruoti ir atspindėti įprastines ciklo sąlygas. Validacijos tyrimais turi būti įrodyta, kad sistemos kontrolės ir registravimo zonų vietos yra tinkamos, jų metu taip pat turi būti patikrinta šių zonų funkcija ir vieta, naudojant nepriklausomą stebėsenos zoną, esantį toje pačioje padėtyje validacijos metu.
- VII.4.2.3. Prieš pradėdant matuoti sterilizavimo laiką, visa įkrovos masė turi pasiekti reikiamą temperatūrą. Jei sterilizavimo ciklai kontroliuojami naudojant įkrovoje esantį etaloninį zoną, ypatingas dėmesys skiriamas tam, kad įkrovos zondo temperatūra prieš prasidedant ciklui būtų kontroliuojama pagal nustatytą temperatūros intervalą.
- VII.4.2.4. Užbaigus sterilizavimo karščiu ciklo aukštos temperatūros fazę, imamasi atsargumo priemonių, kad vėsinimo metu sterilizuota įkrova nebūtų užteršta. Bet koks aušinimo skystis ar dujos, kurios liečiasi su vaistu ar sterilizuojama medžiaga, turi būti sterilizuojami. Papildomi reikalavimai, taikomi tais atvejais, kai leidžiamas parametrinis išleidimas, nustatyti IX priede.
- VII.4.3. *Sterilizavimas karštais garais*
- VII.4.3.1. Sterilizavimą karštais garais galima atlikti naudojant garus (esant tiesioginiam arba netiesioginiam sąlyčiui) arba kitas sistemas, pavyzdžiui, perkaitinto vandens sistemas (pakopiniai arba panardinimo ciklai), kurias galima naudoti talpyklėms, kurios gali būti pažeistos taikant kitus ciklų modelius (pvz., išpūtimo, pripildymo ir užlydymo talpyklės, plastikiniai maišeliai).
- VII.4.3.2. Sterilizuotini daiktai, išskyrus sandariose talpyklėse esančius vaistus, turi būti sausi ir supakuoti į apsauginę barjerinę sistemą, iš kurios galėtų pasišalinti oras ir į kurią galėtų prasiskverbti garai, o po sterilizavimo būtų išvengta pakartotinio užteršimo. Visi įkrauti daiktai išimant iš sterilizatoriaus turi būti sausi. Įkrovos sausumas patvirtinamas atliekant apžiūrą, kuri yra sterilizavimo proceso priėmimo dalis.
- VII.4.3.3. Jei tai aktyviųjų gaminių ciklai (kietos medžiagos), procesui stebėti naudojamas laikas, temperatūra ir slėgis, kurie turi būti registruojami. Išėmus daiktus iš autoklavo, patikrinama, ar kiekvienas sterilizuotas daiktas nepažeistas, ar nepažeistas pakuotės medžiagos vientisumas ir ar nėra drėgmės. Bet koks daiktas, kuris, kaip nustatyta, nėra tinkamas naudoti pagal paskirtį, pašalinamas iš gamybos zonos ir atliekamas tyrimas.
- VII.4.3.4. Autoklavuose, kuriuose galima atlikti priešvakuuinius sterilizavimo ciklus, visą sterilizavimo laikotarpį registruojama temperatūra ties kameros išleidimo anga. Tam tikrais atvejais gali būti naudojami ir įkrovos zondai, tačiau kontrolės sistema turi būti susieta su įkrovos validacija. Naudojant vietinio sterilizavimo garais sistemas, temperatūra registruojama atitinkamose kondensato išleidimo vietose per visą sterilizavimo laikotarpį. Atliekant aktyviųjų gaminių ciklų validaciją apskaičiuojamas pusiausvyros laikas⁽²⁴⁾, ekspozicijos trukmė, slėgio ir temperatūros koreliacija bei mažiausias ir didžiausias temperatūros intervalai ekspozicijos metu. Atliekant skysčių ciklų validaciją atsižvelgiama į temperatūrą, laiką ir (arba) F_0 vertę⁽²⁵⁾. Kritiniams perdirbimo parametrams taikomos nustatytos ribinės vertės (įskaitant atitinkamus leidžiamuosius nuokrypius) ir jie patvirtinami atliekant sterilizavimo validaciją ir taikant įprastinio ciklo priimtino kriterijus.
- VII.4.3.5. Sterilizatoriaus sandarumo tyrimai atliekami periodiškai (paprastai kas savaitę), kai į ciklą įtraukiama vakuumo fazė ir kai po sterilizavimo sistemoje vėl pasiekiamas mažesnis slėgis nei esantis sterilizatorių supančioje aplinkoje.

⁽²⁴⁾ Šiame priede pusiausvyros laikas – laikas, kuris praeina nuo sterilizavimo temperatūros pasiekimo atskaitos matavimo taške iki sterilizavimo temperatūros pasiekimo visuose įkrovos taškuose.

⁽²⁵⁾ Šiame priede F_0 vertė – mirtingumas, išreikštas lygiavėriu laiku minutėmis etaloninėje temperatūroje, kuri proceso metu pasiekama sterilizuojamoje įkrovoje, atsižvelgiant į mikroorganizmus, turinčius atitinkamą teorinę z vertę.

- VII.4.3.6. Kai sterilizavimo proceso metu atliekamas oro išpūtimas (pvz., akytos autoklavo įkrovos, liofilizatoriaus kameros), prieš sterilizavimą ir jo metu tinkamai užtikrinamas oro pašalinimas. Jei naudojami autoklavai, tai turi būti atliekama taikant oro pašalinimo tyrimų ciklą (paprastai atliekamą kasdien) arba naudojant oro detektoriaus sistemą. Sterilizuotinos įkrovos projektuojamos taip, kad būtų galima veiksmingai pašalinti orą ir laisvai nusausinti, kad nesikauptų kondensatas.
- VII.4.3.7. Galutinai sterilizuotų nestandžių talpyklių, pavyzdžiui, talpyklių, pagamintų naudojant išpūtimo, pripildymo ir užlydymo arba formavimo, pripildymo ir užlydymo technologijas, deformacijos ir pažeidimų turi būti išvengta tinkamai suprojektuojant ir kontroliuojant ciklą (pavyzdžiui, nustatant tinkamą slėgį, kaitinimo ir vėsinimo greitį ir pakrovimo modelius).
- VII.4.3.8. Kai sterilizavimui naudojamos vietinio sterilizavimo garais sistemos (pvz., stacionariams vamzdinams, indams ir liofilizatoriaus kameroms), sistema turi būti tinkamai suprojektuota ir validuota, siekiant užtikrinti, kad visos sistemos dalys būtų apdorotos reikiamu būdu. Įprastinio naudojimo metu atitinkamose vietose stebima sistemos temperatūra, slėgis ir laikas, kad būtų užtikrinta, jog visos sritys būtų veiksmingai ir kartotinais sterilizuojamos. Pirminės ir įprastinės validacijos metu įrodoma, kad šios vietos yra reprezentatyvios lėčiausiai įkaistančiomis vietomis ir yra su jomis susijusios. Kai sistema sterilizuojama garais vietoje, ji turi likti vientisa ir, jei to reikalaujama pagal atitinkamas operacijas, prieš naudojimą turi būti palaikomas teigiamas jos slėgis arba joje įrengiamas sterilizuojantis ventiliacinis filtras.
- VII.4.3.9. Skysčių įkrovos cikluose, kai perkaitintas vanduo naudojamas kaip šilumnešis, kaitinamas vanduo turi nuolat pasiekti visus reikiamus sąlyčio taškus. Atliekant pradinio tinkamumo įvertinimo tyrimus sudaromas visos įkrovos temperatūros pasiskirstymo planas. Įranga reguliariai tikrinama, siekiant užtikrinti, kad antgaliai (į kuriuos įleidžiamas vanduo) neužsikimštų, o išleidimo angose nebūtų šiukšlių.
- VII.4.3.10. Atliekant skysčių įkrovų sterilizavimo perkaitinto vandens autoklave validaciją, sudaromas visos įkrovos temperatūros pasiskirstymo planas ir atliekami šilumos skverbties ir atkuriamumo tyrimai. Visos įkrovos dalys turi įkaisti tolygiai ir per nustatytą laiką pasiekti norimą temperatūrą. Įprastiniai temperatūros stebėsenos zondai turi būti susieti su blogiausio atvejo padėtimis, nustatytomis tinkamumo įvertinimo proceso metu.
- VII.4.4. *Sterilizavimas sausu karščiu*
- VII.4.4.1. Sterilizuojant sausu karščiu vaistui arba gaminiui sterilizuoti naudojama aukšta oro arba dujų temperatūra. Ji ypač naudinga norint termiškai pašalinti sunkiai pašalinamus šilumai atsparius teršalus, pvz., endotoksinus / pirogenus. Laiko ir temperatūros derinys, kuriuo veikiamas vaistas, komponentai ar įranga, turi užtikrinti tinkamą ir atkuriamą mirtingumo ir (arba) endotoksinų / pirogenų inaktyvinimo / pašalinimo lygį, kai šis derinys įprastai taikomas laikantis nustatytų ribų. Procesas gali būti vykdomas krosnyje arba nenutrūkstamu būdu tunelyje, pvz., sterilizuojant ir depirogenizuojant stiklines talpykles.
- VII.4.4.2. Sterilizavimo sausu karščiu / depirogenizavimo tuneliai sukonfigūruojami taip, kad oro srautas apsaugotų A klasės sterilizavimo zonos vientisumą ir veiksmingumą, išlaikant tinkamus slėgio skirtumus ir per tunelį tekančio oro srautą. Įvertinami oro slėgio skirtumų profiliai. Siekiant užtikrinti, kad būtų išlaikytas kaitinimo profilis, įvertinamas bet kokio oro srauto pokyčio poveikis. Visas į tunelį tiekiamas oras turi pratekėti bent per HEPA filtrą, o periodiškai (bent du kartus per metus) turi būti atliekami tyrimai, kad būtų įrodytas oro filtro vientisumas. Be to, visos tunelio dalys, kurios liečiasi su sterilizuotais komponentais, tinkamai sterilizuojamos arba dezinfekuojamos.

Kritiniai proceso parametrai, į kuriuos atsižvelgiama atliekant validaciją ir (arba) įprastinį perdirbimą, yra, be kita ko, šie:

- juostos greitis arba buvimo sterilizavimo zonoje laikas,
- temperatūra – žemiausia ir aukščiausia temperatūra,

- šilumos skverbtis į medžiagą / gaminį,
 - šilumos paskirstymas / tolygumas,
 - oro srautai, nustatyti pagal oro slėgio skirtumų profilius, susietus su šilumos paskirstymo ir skverbties tyrimais.
- VII.4.4.3. Kai terminis procesas naudojamas kaip bet kurio komponento ar su vaistu besiliečiančios įrangos / medžiagos depirogenizavimo proceso dalis, atliekami validacijos tyrimai, siekiant įrodyti, kad proceso metu gaunama tinkama F_h vertė⁽²⁶⁾ ir kad endotoksinų koncentracija sumažėja ne mažiau kaip $3 \log_{10}$. Kai šis rezultatas pasiekiamas, papildomi reikalavimai įrodyti sterilizavimą netaikomi.
- VII.4.4.4. Validacijos metu naudojamos talpyklės, į kurias buvo pridėta endotoksino, ir atliekamas visapusiškas sutikrinimas. Talpyklės turi būti tipiškos įprastai perdirbamoms medžiagoms (atsižvelgiant į pakavimo medžiagų sudėtį, akytumą, matmenis, vardinį tūrį). Taip pat įrodomas endotoksinų kiekybinis nustatymas ir regeneravimo našumas.
- VII.4.4.5. Sauso karščio krosnys paprastai naudojamos pirminės pakuotės komponentams, pradinėms medžiagoms arba veikliosios medžiagos sterilizuoti arba depirogenizuoti, tačiau gali būti naudojamos ir kitiems procesams. Per visą sterilizavimo ir laikymo po sterilizavimo procesą jose palaikomas teigiamas slėgis žemesnės klasės švarių zonų atžvilgiu, nebent būtų išlaikytas pakuotės vientisumas. Visas į krosnį patenkantis oras turi pratekėti per HEPA filtrą. Kritiniai proceso parametrai, į kuriuos atsižvelgiama atliekant tinkamumo įvertinimą ir (arba) įprastinį perdirbimą, yra, be kita ko, šie:
- temperatūra,
 - ekspozicijos laikotarpis / trukmė,
 - slėgis kameroje (pertekliniam slėgiui palaikyti),
 - oro greitis,
 - krosnies oro kokybė,
 - šilumos skverbtis į medžiagą / gaminį (lėtai įkaistančios vietos),
 - šilumos paskirstymas / tolygumas,
 - sterilizuotinių / depirogenizuotinių gaminių įkrovos modelis ir konfigūracija, įskaitant mažiausias ir didžiausias įkrovas.
- VII.4.5. *Sterilizavimas spinduliuote*
- VII.4.5.1. Sterilizavimas spinduliuote daugiausia naudojamas karščiui jautrioms medžiagoms ir vaistams sterilizuoti. Ultravioletinė spinduliuotė nėra priimtinas sterilizavimo metodas. Konkretūs reikalavimai, susiję su sterilizavimu jonizuojančiąja spinduliuote, nustatyti VII priede.
- VII.4.5.2. Validacijos procedūromis užtikrinama, kad būtų atsižvelgta į vaisto ir pakuočių tankio kitimo poveikį.
- VII.4.6. *Sterilizavimas etileno oksidu*
- VII.4.6.1. Šis metodas taikomas tik tada, kai neįmanoma taikyti jokio kito metodo. Atliekant proceso validaciją įrodoma, kad nėra žalingo poveikio vaistui ir kad degazavimo sąlygos ir laikas yra tinkami, kad bet kokių likutinių etileno oksido dujų ir reakcijos produktų kiekis būtų sumažintas iki konkrečiam vaistui ar medžiagai nustatytų priimtinių ribinių verčių.

⁽²⁶⁾ Šiame priede F_h vertė – letališkumas, išreikštas lygiavertiu laiku minutėmis etaloninėje temperatūroje, kuri proceso metu pasiekama sterilizuojamoje įkrovoje, atsižvelgiant į mikroorganizmus, turinčius atitinkamą teorinę z vertę.

- VII.4.6.2. Tiesioginis dujų ir mikrobus ląstelių sąlytis yra labai svarbus. Todėl reikia imtis atsargumo priemonių, kad būtų išvengta organizmų, kurie gali būti įsiterpę į medžiagą, pvz., kristalus ar džiovintus baltymus. Pakavimo medžiagų pobūdis, aktyumas ir kiekis taip pat gali turėti didelės įtakos procesui.
- VII.4.6.3. Prieš veikiant medžiagas dujomis, jų drėgmė ir temperatūra turi būti suderintos su proceso metu reikalinga drėgme ir temperatūra. Jei sterilizuojamai įkrovai kondicionuoti naudojami garai, jie turi būti tinkamos kokybės. Laikas, kurio reikia šiai operacijai atlikti, turi būti suderintas su poreikiu kuo labiau sutrumpinti laiką iki sterilizavimo.
- VII.4.6.4. Kiekvienas sterilizavimo ciklas stebimas tinkamais bioindikatoriais, naudojant atitinkamą tyrimo vienetų, paskirstytų nustatytose įkrovos vietose, kurios validacijos metu buvo nustatytos kaip blogiausio atvejo vietos, skaičių.
- VII.4.6.5. Kritiniai proceso parametrai, į kuriuos atsižvelgiama atliekant sterilizavimo proceso validaciją ir įprastinę stebėseną, yra, be kita ko, šie:
- etileno oksido dujų koncentracija,
 - slėgis,
 - sunaudotas etileno oksido dujų kiekis,
 - santykinis drėgnis,
 - temperatūra,
 - ekspozicijos trukmė.
- VII.4.6.6. Po sterilizavimo įkrova pravėdinama, kad etileno oksido dujos ir (arba) jo reakcijos produktai desorbuotųsi iš supakuoto vaisto iki iš anksto nustatyto lygio. Vėdinimas gali vykti sterilizatoriaus kameroje ir (arba) atskiroje vėdinimo kameroje arba vėdinimo patalpoje. Vėdinimo fazė validuojama atliekant bendro sterilizavimo etileno oksidu proceso validaciją.
- VII.4.7. *Vaistų, kurių negalima sterilizuoti galutinėje talpyklėje, sterilizavimas filtru*
- VII.4.7.1. Tirpalai ar skysčiai, kurių negalima sterilizuoti galutinėje talpyklėje, sterilizuojami filtruojant steriliu sterilizuojančiu filtru (vardinis akučių dydis ne didesnis kaip 0,22 µm ir tinkamai validuotas steriliam filtratui išgauti) ir po to aseptiškai supilami į anksčiau sterilizuotą talpyklę. Pasirenkant naudotiną filtrą užtikrinama, kad jis būtų suderinamas su vaistu ir atitiktų rinkodaros leidimą.
- VII.4.7.2. Siekiant iki galutinio sterilizuojančio filtro užtikrinti mažą ir kontroliuojamą skysčio biologinio užkrėtimo lygį, keliuose gamybos proceso etapuose gali būti naudojami tinkami biologinio užkrėtimo mažinimo priešfiltrai ir (arba) sterilizuojantys filtrai. Dėl galimos papildomos sterilaus filtravimo proceso rizikos, palyginti su kitais sterilizavimo procesais, papildomas filtravimas per sterilų sterilizuojantį filtrą kuo arčiau pildymo vietos turi būti laikomas bendros taršos kontrolės strategijos dalimi.
- VII.4.7.3. Filtravimo sistemos komponentų parinkimas ir jų sujungimas tarpusavyje bei išdėstymas filtravimo sistemoje, įskaitant priešfiltrus, atliekami remiantis vaisto kritiniais kokybės požymiais, taip pat jie pagrindžiami ir dokumentuojami. Filtravimo sistema turi kuo labiau sumažinti pluoštų ir dalelių susidarymą, ji neturi lemti ar prisidėti prie nepriimtino priemaišų kiekio arba turėti savybių, kurios kitaip pakeistų vaisto kokybę ar veiksmingumą. Be to, filtro savybės turi būti suderinamos su skysčiu ir filtruotinas vaistas neturi daryti joms neigiamo poveikio. Įvertinama vaisto komponentų įgertis ir filtrų komponentų išsiskyrimas / išsiplovimas.
- VII.4.7.4. Filtravimo sistema projektuojama taip, kad:
- ją būtų galima naudoti pagal validuotus proceso parametrus,
 - būtų išlaikytas filtrato sterilumas,

- būtų kuo labiau sumažintas aseptinių jungčių, reikalingų tarp galutinio sterilizuojančio filtro ir galutinio vaisto pripildymo, skaičius,
 - prireikus būtų galima atlikti valymo procedūras,
 - prireikus būtų galima atlikti sterilizavimo procedūras, įskaitant vietinį sterilizavimą,
 - prireikus būtų galima atlikti 0,22 µm akučių dydžio galutinio sterilizuojančio filtro vientisumo tyrimus vietoje, pageidautina kaip uždaros sistemos, prieš filtravimą ir po jo. Pageidautina, kad būtų taikomi vientisumo tyrimų vietoje metodai, kad būtų išvengta bet kokio neigiamo poveikio vaisto kokybei.
- VII.4.7.5. Sterilus skysčių filtravimas validuojamas pagal atitinkamus farmakopėjos reikalavimus. Validacija gali būti grupuojama pagal skirtingą vaisto stiprumą ar variantus, tačiau ji atliekama nepalankiausiomis sąlygomis. Grupavimo priežastys pagrindžiamos ir dokumentuojamos.
- VII.4.7.6. Jei įmanoma, atliekant filtrų validaciją, filtruotinas vaistas naudojamas sterilizuojančio filtro bakterijų sulaikymo tyrimams ⁽²⁷⁾. Jei filtruotinas vaistas nėra tinkamas naudoti bakterijų sulaikymo tyrimams, tyrimui pagrįstai naudojamas tinkamas pakaitinis vaistas. Taip pat pagrindžiamas bakterijų sulaikymo tyrimui naudotas organizmas.
- VII.4.7.7. Filtravimo parametrai, į kuriuos atsižvelgiama ir kurie nustatomi validacijos metu, be kita ko, yra šie:
- a) filtro vientisumo tyrimui naudojamas drėkinimo skystis:
 - jis pasirenkamas atsižvelgiant į filtro gamintojo rekomendaciją arba į filtruotiną skystį. Nustatoma atitinkama vientisumo tyrimo vertės specifikacija,
 - jei sistema praplaunama arba jos vientisumas bandomas *in situ*, naudojant skystį, kuris nėra vaistas, imamasi atitinkamų veiksmų, kad būtų išvengta bet kokio žalingo poveikio vaisto kokybei;
 - b) filtravimo proceso sąlygos, įskaitant:
 - skysčio laikymo prieš filtravimą laikotarpį ir poveikį biologiniam užkrėtimui,
 - filtro kondicionavimą, jei reikia, naudojant skystį,
 - didžiausia filtravimo trukmę / bendra filtro sąlyčio su skystiu trukmę;
 - didžiausią darbinį slėgį,
 - srautą,
 - didžiausią filtravimo tūrį,
 - temperatūrą,
 - laiką, kurio reikia žinomam nefasuoto tirpalo tūriui išfiltruoti, ir visame filtre naudotiną slėgio skirtumą.

⁽²⁷⁾ Šiame priede bakterijų sulaikymo tyrimas – tyrimas, atliekamas siekiant patvirtinti, kad filtras gali pašalinti bakterijas iš dujų ar skysčio. Paprastai tyrimas atliekamas naudojant standartinį organizmą, pvz., *Brevundimonas diminuta*, kurio koncentracija yra ne mažesnė kaip 10⁷ KSV/cm².

- VII.4.7.8. Siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi validuotų filtravimo parametrų, įdiegiamos įprastinės proceso kontrolės priemonės. Kritinių proceso parametrų rezultatai įtraukiami į partijos įrašą, įskaitant, be kita ko, trumpiausią laiką, kurio reikia žinomam nefasuoto tirpalo tūriui išfiltruoti, ir slėgio skirtumą visame filtre. Bet koks reikšmingas nukrypimas nuo kritinių parametrų gamybos metu dokumentuojamas ir tiriamas.
- VII.4.7.9. Sterilizuoto filtro įrenginio vientisumas tikrinamas atliekant vientisumo tyrimus prieš naudojimą (prieš naudojimą po sterilizavimo atliekamas vientisumo tyrimas – PUPSIT), kad būtų galima patikrinti, ar prieš naudojimą ruošiant filtrą nebuvo padaryta pažeidimų ir ar neprarastas vientisumas. Tačiau pripažįstama, kad dėl proceso apribojimų PUPSIT ne visada gali būti įmanoma atlikti po sterilizavimo (pvz., labai mažų tirpalų kiekių filtravimas). Tokiais atvejais galima taikyti alternatyvų metodą, jei atliktas išsamus rizikos vertinimas ir užtikrinama atitiktis įgyvendinant tinkamas kontrolės priemones, kuriomis siekiama sumažinti bet kokią nevientisios filtravimo sistemos riziką.

Aspektai, į kuriuos reikia atsižvelgti atliekant tokį rizikos vertinimą, be kita ko, yra:

- išsamios žinios apie filtro sterilizavimo procesą ir jo kontrolę, siekiant užtikrinti, kad būtų kuo labiau sumažinta filtro pažeidimo tikimybė,
- išsamios žinios apie tiekimo grandinę ir jos kontrolę, įskaitant sutartinius sterilizavimo įrenginius, nustatytas vežimo sąlygas ir sterilizuoto filtro pakavimą (siekiant išvengti filtro pažeidimo vežimo ir laikymo metu),
- išsamios žinios apie procesą, pavyzdžiui, apie konkrečią vaisto rūšį, įskaitant dalelių apkrovą ir tai, ar yra kokia nors poveikio filtro vientisumo vertėms rizika (pavyzdžiui, galimybė pakeisti vientisumo tyrimų vertes ir taip užkirsti kelią nevientisio filtro aptikimui atliekant filtro vientisumo tyrimą po naudojimo), taip pat išankstinio filtravimo ar perdirbimo etapų prieš galutinį sterilizuojantį filtrą, kuriais būtų pašalinta dalelių apkrova prieš sterilų filtravimą, įgyvendinimas.

Be to, prieš išimant sterilizuojantį filtrą, kuris naudojamas skysčiui sterilizuoti, iš jo korpuso, atliekamas jo neardomasis vientisumo tyrimas. Vientisumo tyrimo procesas validuojamas, o tyrimo rezultatai turi atitikti validacijos metu nustatyto filtro mikrobų sulaikymo pajėgumą. Naudojamų tyrimų pavyzdžiai: burbuliukų taško, difuzinio srauto, vandens intruzijos arba slėgio išlaikymo tyrimai.

- VII.4.7.10. Kritinių sterilių dujų ir oro ventiliacinių filtrų (kurie tiesiogiai susiję su vaisto sterilumu) vientisumas tikrinamas po naudojimo, kai filtras yra filtro įrenginyje arba korpuse.
- VII.4.7.11. Nekritinių oro arba dujų ventiliacinių filtrų vientisumas patvirtinamas ir registruojamas atitinkamais intervalais. Jei dujų filtrai naudojami ilgą laiką, vientisumo tyrimai atliekami įrengimo metu ir prieš pakeitimą. Ilgiausia naudojimo trukmė nustatoma ir stebima atsižvelgiant į riziką (pvz., atsižvelgiant į didžiausią leistiną panaudojimų ir terminio apdorojimo / sterilizavimo ciklų skaičių, jei taikoma).
- VII.4.7.12. Filtruojant dujas vengiama nenumatyto filtro ar filtro įrangos sudrėkimo ar sušlapimo.
- VII.4.7.13. Jei sterilizavimo filtravimo procesas buvo validuotas kaip sistema, kurią sudaro keli filtrai, kad būtų pasiektas tam tikro skysčio sterilumas, filtravimo sistema laikoma vienu sterilizavimo įrenginiu, o visų sistemoje esančių filtrų vientisumo tyrimų po naudojimo rezultatai turi būti teigiami.
- VII.4.7.14. Rezervinėje filtravimo sistemoje (kurioje kaip atsarginis sterilizavimo filtras naudojamas antrasis rezervinis sterilizuojantis filtras, tačiau sterilizavimo proceso validacijos metu patvirtinta, kad jam reikalingas tik vienas filtras), po naudojimo atliekamas pagrindinio sterilizuojančio filtro vientisumo tyrimas ir, jei įrodoma, kad jis yra vientisas, rezervinio (atsarginio) filtro vientisumo tyrimo po naudojimo atlikti nereikia. Tačiau, jei pirminio filtro vientisumo tyrimo po naudojimo rezultatas yra neigiamas, atliekamas antrinio (rezervinio) filtro vientisumo tyrimas po naudojimo, kartu atliekant tyrimą ir rizikos vertinimą, siekiant nustatyti pirminio filtro neigiamo tyrimo rezultato priežastį.

- VII.4.7.15. Biologinio užkrėtimo mėginiai imami iš nefasuoto vaisto prieš pat galutinį sterilų filtravimą. Jeigu naudojama rezervinė filtravimo sistema, mėginiai imami prieš pirmąjį filtrą. Mėginių ėmimo procedūros parengiamos taip, kad būtų išvengta užteršimo.
- VII.4.7.16. Sterilizuojantys skysčių filtrai pašalinami perdirbus vieną partiją ir tas pats filtras negali būti nenutrūkstamai naudojamas ilgiau kaip vieną darbo dieną, nebent toks naudojimas būtų validuotas.
- VII.4.7.17. Jei vaisto daugiaserijinė gamyba buvo tinkamai pagrįsta taršos kontrolės strategijoje ir buvo atlikta jos validacija, gamintojas:
- įvertina ir dokumentuoja riziką, susijusią su tam tikro skysčio sterilaus filtravimo procesui naudotino filtro naudojimo trukme;
 - atlieka ir dokumentuoja veiksmingus validacijos ir tinkamumo įvertinimo tyrimus, siekdamas įrodyti, kad tam tikram sterilaus filtravimo procesui ir tam tikram skysčiui naudotino filtro naudojimo trukmė nekenkia galutinio sterilizuojančio filtro veiksmingumui ar filtrato kokybei;
 - dokumentuoja ilgiausią validuotą filtro naudojimo trukmę ir įgyvendina kontrolės priemones, siekdamas užtikrinti, kad filtrai nebūtų naudojami ilgiau nei validuota ilgiausia trukmė. Šių kontrolės priemonių įrašai saugomi;
 - įgyvendina kontrolės priemones, kuriomis užtikrinama, kad filtrai, užteršti skysčiais ar valiklių liekanomis arba laikomi turinčiais kitų defektų, nebūtų naudojami.

VII.5. **Formavimo, pripildymo ir užlydymo ⁽²⁸⁾ technologija**

- VII.5.1. Formavimo, pripildymo ir užlydymo mašinos, naudojamos galutinai sterilizuotiems vaistams, turi atitikti šio priedo VII.1.3 skirsnyje nustatytus aplinkos reikalavimus, o aseptinei gamybai naudojamos formavimo, pripildymo ir užlydymo mašinos turi atitikti šio priedo 4 lentelėje nustatytus aplinkos reikalavimus.
- VII.5.2. Formavimo, pripildymo ir užlydymo proceso metu naudojamos pakavimo plėvelės užteršimas kuo labiau sumažinamas įgyvendinant tinkamą komponentų, tiekimo ir tvarkymo kontrolę. Atsižvelgiant į pakavimo plėvelių svarbą, įgyvendinamos procedūros, kuriomis užtikrinama, kad tiekiamos plėvelės atitiktų nustatytas specifikacijas ir būtų tinkamos kokybės, įskaitant medžiagos storį ir stiprumą, mikrobine ir kietųjų dalelių taršą, spausdintos informacijos vientisumą ir pakuotės dizainą, jei taikoma. Pakavimo plėvelių ir susijusių komponentų mėginių ėmimo dažnis, biologinio užkrėtimo ribos ir, jei taikoma, endotoksinų / pirogenų lygis įtraukiami į taršos kontrolės strategiją.
- VII.5.3. Įrangos veikimas, įskaitant paruošimo, pildymo, sandarinimo ir pjaustymo procesus, įvertinamas, kad būtų galima tinkamai nustatyti, validuoti, kontroliuoti ir stebėti kritinius proceso parametrus.
- VII.5.4. Visos su vaistu besiliečiančios dujos (pvz., naudojamos talpyklei pripūsti arba vaistui padengti) tinkamai filtruojamos kuo arčiau naudojimo vietos. Taip pat periodiškai tikrinama naudojamų dujų kokybė ir dujų filtravimo sistemų veiksmingumas pagal šio priedo V.4 skirsnį.
- VII.5.5. Kontrolės priemonės, kurios turi būti nustatytos formavimo, pripildymo ir užlydymo procesų tinkamumo įvertinimo metu ir kurios yra taršos kontrolės strategijos dalis, yra, be kita ko, šios:
- kritinės zonos ribų nustatymas,
 - mašinos ir aplink ją esančios zonos aplinkos kontrolė ir stebėsena,

⁽²⁸⁾ Šiame priede formavimo, pripildymo ir užlydymo technologija – automatizuotas pripildymo procesas, paprastai naudojamas galutinai sterilizuotiems vaistams, kurio metu pirminė talpyklė formuojama iš ištisinio plokščios pakavimo plėvelės ritinio, tuo pat metu pripildant suformuotą talpyklę vaistu ir nenutrūkstamai sandarinant užpildytas talpykles. Formavimo, pripildymo ir užlydymo procesuose gali būti naudojama vieno ritinio sistema (kai vienas plokščios plėvelės ritinys apvyniojamas aplink save taip, kad būtų suformuota ertmė) arba dviejų ritinių sistema (kai du plokščios plėvelės ritiniai sujungiami taip, kad būtų suformuota ertmė), dažnai naudojant vakuumines formas arba suslėgtas dujas. Suformuota ertmė užpildoma, sandarinama ir supjaustoma į dalis. Plėvelės paprastai sudarytos iš polimerinės medžiagos, polimerine danga padengtos folijos ar kitos tinkamos medžiagos.

- darbuotojų aprangos reikalavimai,
 - vaisto pripildymo linijų ir filtravimo sistemų vientisumo tyrimai (jei taikoma),
 - daugiaserijinės partijos gamybos arba daugiaserijinio pildymo trukmė,
 - pakavimo plėvelės kontrolė, įskaitant visus plėvelės kenksmingumo pašalinimo arba sterilizavimo reikalavimus,
 - įrangos vietinis valymas ir prireikus vietinis sterilizavimas,
 - įrenginio eksploatavimas, nustatymai ir signalizacijos valdymas (jei taikoma).
- VII.5.6. Kritiniai formavimo, pripildymo ir užlydymo proceso parametrai nustatomi įrangos tinkamumo įvertinimo metu ir yra, be kita ko, šie:
- vienodų pakuotės matmenų ir pjaustymo nustatymai pagal patvirtintus parametrus,
 - validuotos formavimo temperatūros (įskaitant pašildymą ir atvėsšinimą), formavimo trukmės ir slėgio nustatymas, techninė priežiūra ir stebėseną,
 - validuotos sandarinimo temperatūros, sandarinimo temperatūros tolygumo visame sandariklyje, sandarinimo laiko ir slėgio nustatymas, techninė priežiūra ir stebėseną,
 - aplinkos ir vaisto temperatūra,
 - konkrečios partijos pakuočių sandarumo stiprumo ir vienodumo tyrimai,
 - tinkamo pripildymo tūrio, greičio ir vienodumo nustatymai,
 - bet kokio papildomo spausdinimo (partijų kodavimo), iškilusių išpaudų ar įgilintų išpaudų nustatymai, siekiant užtikrinti, kad nebūtų pažeistas vieneto vientisumas,
 - užpildytų talpyklių vientisumo tyrimų metodai ir parametrai.
- VII.5.7. Gamybos metu įgyvendinamos tinkamos procedūros, skirtos tikrinti, stebėti ir registruoti kritinius formavimo, pripildymo ir užlydymo proceso parametrus ir įrangos veikimą.
- VII.5.8. Veiklos procedūrose aprašoma, kaip aptinkamos ir ištaisomos formavimo ir sandarinimo problemos. Netinkami naudoti vienetai arba sandarinimo problemos užregistruojami ir tiriami.
- VII.5.9. Remiantis rizika nustatomos tinkamos techninės priežiūros procedūros, į kurias įtraukiami techninės priežiūros ir tikrinimo planai, skirti priemonėms, kurios yra itin svarbios vieneto sandarinimo veiksmingumui. Visos nustatytos problemos, kurios gali kelti susirūpinimą dėl vaisto kokybės, dokumentuojamos ir tiriamos.
- VII.6. **Išpūtimo, pripildymo ir užlydymo ⁽²⁹⁾ technologija**
- VII.6.1. Išpūtimo, pripildymo ir užlydymo įranga, naudojama galutinai sterilizuotiems vaistams gaminti, įrengiama bent D klasės aplinkoje. Pildymo vietos sąlygos turi atitikti šio priedo VII.1.3 skirsnyje nustatytus aplinkos reikalavimus.

⁽²⁹⁾ Šiame priede išpūtimo, pripildymo ir užlydymo technologija – technologija, kurią taikant talpyklės formuojamos iš termoplastinių granulių, pripildytų vaisto, ir tada užlydomos taikant nenutrūkstamą, integruotą ir automatinį procesą. Du dažniausiai naudojami išpūtimo, pripildymo ir užlydymo mašinų tipai yra šaudyklinis (su ruošinio pjovimu) ir rotacinis (uždaras ruošinys).

- VII.6.2. Jei aseptiniam apdorojimui naudojama išpūtimo, pripildymo ir užlydymo įranga, taikomi šie reikalavimai:
- kai aseptiniam pildymui naudojama šaudyklinio tipo įranga, ruošinys ⁽³⁰⁾ yra atviras aplinkai, todėl zonos, kuriose vyksta ruošinio ekstruzija, pučiamasis formavimas ir sandarinimas, kritinėse zonose turi atitikti A klasės sąlygas. Be to, pildymo aplinka projektuojama ir prižiūrima taip, kad atitiktų A klasės sąlygas, susijusias su gyvybingų dalelių kiekio ir bendro dalelių kiekio ribinėmis vertėmis tiek ramybės būsenoje, tiek darbinėje būsenoje;
 - kai aseptiniam pripildymui naudojama rotacinio tipo įranga, suformuotas ruošinys paprastai yra uždaras aplinkai, todėl pildymo aplinka ruošinyje suprojektuojama ir prižiūrima taip, kad atitiktų A klasės sąlygas, susijusias su gyvybingų dalelių kiekio ir bendro dalelių kiekio ribinėmis vertėmis tiek ramybės būsenoje, tiek darbinėje būsenoje;
 - įranga įrengiama bent C klasės aplinkoje, su sąlyga, kad naudojami A / B klasės drabužiai. Operatorių, dėvinių A / B klasės drabužius C klasės zonoje, mikrobiologinė stebėseną (įskaitant taikomų ribų ir dažnio nustatymą) vykdoma laikantis rizikos valdymo principų.
- VII.6.3. Dėl polimero ekstruzijos ir pjaustymo metu susidarantių dalelių ir riboto išpūtimo, pripildymo ir užlydymo įrangos kritinių pildymo zonų dydžio, eksploatuojant įrangą nebūtina stebėti bendro kietųjų dalelių kiekio. Tačiau turi būti prieinami duomenys, kuriais įrodoma, kad įrangos konstrukcija užtikrinama, kad pildymo proceso aplinkos kritinės zonos atitiktų A klasės sąlygas.
- VII.6.4. Išpūtimo, pripildymo ir užlydymo procesų gyvybingų mikroorganizmų aplinkoje stebėseną turi būti pagrįsta rizika ir atitikti šio priedo VIII skirsnį. Gyvybingų mikroorganizmų stebėseną darbinėje būsenoje vykdoma visą kritinio perdėbimo laikotarpį, be kita ko, surenkant įrangą, išskyrus rotacinio tipo įrangą, kai kritinės pildymo zonos stebėsenos atlikti neįmanoma.
- VII.6.5. Aplinkos kontrolės ir stebėsenos programoje atsižvelgiama į judančias dalis ir sudėtingas oro srauto kryptis, atsirandančias dėl išpūtimo, pripildymo ir užlydymo proceso, ir į didelės proceso metu išsiskiriančios šilumos poveikį (pvz., atliekant oro srauto vizualizavimo tyrimus ir (arba) kitus lygiaverčius tyrimus). Aplinkos stebėsenos programose taip pat atsižvelgiama į tokius veiksnius kaip oro filtro konfigūracija, oro filtro vientisumas, vėsinimo sistemų vientisumas, įrangos projektavimas ir tinkamumo įvertinimas.
- VII.6.6. Oras ar kitos dujos, kurios liečiasi su kritiniais talpyklės paviršiais ekstruzijos, formavimo ar suformuotos talpyklės sandarinimo metu, tinkamai filtruojamos. Naudojamų dujų kokybė ir dujų filtravimo sistemų veiksmingumas periodiškai tikrinami pagal šio priedo V.4 skirsnį.
- VII.6.7. Polimero granulių užteršimo kietosiomis dalelėmis ir mikrobais vengiama tinkamai projektuojant, kontroliuojant ir prižiūrint polimero granulių laikymo, mėginių ėmimo ir skirstymo sistemas.
- VII.6.8. Atliekama ekstruzijos sistemos pajėgumo užtikrinti tinkamą suformuotos talpyklės sterilumą validacija. Nustatomas ir kontroliuojamas neapdoroto polimero mėginių ėmimo dažnis, biologinio užkrėtimo ribos ir, kai taikoma, endotoksinų / pirogenų kiekis.
- VII.6.9. Intervenciniai veiksmai, dėl kurių reikia nutraukti pildymą ir (arba) ekstruziją, formavimą bei sandarinimą ir, jei reikia, pakartotinį pildymo mašinos sterilizavimą, aiškiai apibrėžiami ir aprašomi pildymo procedūroje ir, jei reikia, įtraukiami į aseptinio proceso imitavimą.

⁽³⁰⁾ Šiame priede ruošinys – polimero vamzdelis, kurį išspaudžia išpūtimo, pripildymo ir užlydymo mašina ir iš kurio formuojamos talpyklės.

- VII.6.10. Kontrolės priemonės, nustatytos išpūtimo, pripildymo ir užlydymo įrangos tinkamumo įvertinimo metu, turi atitikti vietos taršos kontrolės strategiją. Aspektai, į kuriuos reikia atsižvelgti, be kita ko, yra šie:
- kritinės zonos ribų nustatymas,
 - mašinos ir aplink ją esančios zonos aplinkos kontrolė ir stebėseną,
 - darbuotojų aprangos reikalavimai,
 - vaisto pildymo linijų ir filtravimo sistemų vientisumo tyrimai (jei taikoma),
 - daugiaserijinės partijos gamybos arba daugiaserijinio pildymo trukmė,
 - polimero granulių kontrolė, įskaitant skirstymo sistemas ir kritinę ekstruzijos temperatūrą,
 - įrangos vietinis valymas ir prireikus vietinis sterilizavimas,
 - įrenginio eksploatavimas, nustatymai ir signalizacijos valdymas (jei taikoma).
- VII.6.11. Kritiniai išpūtimo, pripildymo ir užlydymo proceso parametrai nustatomi įrangos tinkamumo įvertinimo metu ir yra, be kita ko, šie:
- vaisto gamybos vamzdinių ir pildymo adatų (įtvarų) vietinis valymas ir prireikus vietinis sterilizavimas,
 - ekstruzijos parametrų nustatymas, techninė priežiūra ir stebėseną, įskaitant temperatūrą, greitį ir ekstruzijos įrenginio įvedimo angos nustatymus, lemiančius ruošinio storį,
 - formos temperatūros nustatymas, techninė priežiūra ir stebėseną, įskaitant vėsinimo greitį, kai tai būtina vaisto stabilumui užtikrinti,
 - pagalbinių komponentų, pridedamų prie suformuoto vieneto, pvz., butelių dangtelių, paruošimas ir sterilizavimas,
 - kritinių ekstruzijos, perkėlimo ir pildymo zonų aplinkos kontrolė, valymas, sterilizavimas ir stebėseną,
 - konkrečios partijos pakuočių sienelių storio tyrimai kritiniuose talpyklės taškuose,
 - tinkamo pripildymo tūrio, greičio ir vienodumo nustatymai,
 - bet kokio papildomo spausdinimo (partijų kodavimo), iškilusių išpaudų ar įgilintų išpaudų nustatymai, siekiant užtikrinti, kad nebūtų pažeistas vieneto vientisumas ir nebūtų pakenkta jo kokybei,
 - 100 proc. visų užpildytų talpyklių vientisumo tyrimų metodai ir parametrai,
 - pjaustytuvų arba perforavimo įrankių, naudojamų plastiko atliekoms, esančioms aplink užpildytus vienetus, pašalinti (formavimo atliekų pašalinimas), nustatymai.
- VII.6.12. Gamybos metu įgyvendinamos tinkamos procedūros, skirtos kritinių išpūtimo, pripildymo ir užlydymo proceso parametrų ir įrangos veikimo patikrai, stebėsenai ir registravimui.
- VII.6.13. Veiklos procedūrose aprašoma, kaip aptinkamos ir ištaisomos išpūtimo, formavimo ir užlydymo problemos. Netinkami naudoti vienetai arba sandarinimo problemos užregistruojami ir tiriami.

- VII.6.14. Jeigu vykdant išpūtimo, pripildymo ir užlydymo procesą prie suformuotų talpyklių pridedama komponentų (pvz., ant didelio tūrio parenterinių butelių uždedami dangteliai), šie komponentai tinkamai nukenksminami ir į procesą įvedami švarių, kontroliuojamų būdu. Taikomi šie reikalavimai:
- atliekant aseptinius procesus, komponentai pridedami A klasės sąlygomis, siekiant užtikrinti kritinių paviršių sterilumą, naudojant iš anksto sterilizuotus komponentus;
 - jei tai galutinai sterilizuoti vaistai, galutinio sterilizavimo procesų validacija užtikrinama, kad visi kritiniai vaisto perdavimo kanalai tarp komponento ir suformuotos talpyklės būtų sterilūs, įskaitant vietas, kurios sterilizavimo metu nedrėkinamos;
 - siekiant užtikrinti veiksmingą komponentų ir suformuotų talpyklių sandarinimą, nustatomos ir validuojamos tyrimų procedūros.
- VII.6.15. Remiantis rizika nustatomos tinkamos techninės priežiūros procedūros, į kurias įtraukiami techninės priežiūros ir tikrinimo planai, skirti daiktams, kurie yra itin svarbūs vieneto sandarinimui, vientisumui ir sterilumui.
- VII.6.16. Talpyklėms formuoti naudojamos formos laikomos kritine įranga. Todėl atliekant bet kokius formų pakeitimus ar modifikacijas reikia įvertinti gatavo vaisto talpyklės vientisumą ir atlikti validaciją, jei reikia, atsižvelgiant į vertinimo rezultatus. Visos nustatytos problemos, kurios gali kelti susirūpinimą dėl vaisto kokybės, dokumentuojamos ir tiriamos.
- VII.7. **Liofilizavimas** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Liofilizavimas yra kritinis proceso etapas, todėl visa veikla, galinti paveikti vaisto ar medžiagos sterilumą, laikoma papildomais aseptinio apdorojimo veiksmais. Visų pirma liofilizavimo įranga ir jos procesai suprojektuojami taip, kad būtų užtikrintas vaisto arba medžiagos sterilumas liofilizavimo metu, užkertant kelią mikrobinei ir dalelių taršai nuo liofilizavimui skirtų vaistų pildymo iki liofilizavimo proceso pabaigos. Kontrolės priemonės yra taršos kontrolės strategijos dalis.
- VII.7.2. Liofilizatoriaus ir bet kokios susijusios įrangos (pvz., padėklų, flakono atraminių žiedų) sterilizavimas validuojamas, o laikymo laikotarpis nuo sterilizavimo ciklo iki naudojimo tinkamai patikrinamas atliekant aseptinio proceso imitavimą. Liofilizatorius reguliariai sterilizuojamas atsižvelgiant į sistemos konstrukciją. Be to, po techninės priežiūros arba valymo atliekamas pakartotinis sterilizavimas. Sterilizuoti liofilizatoriai ir visa susijusi įranga apsaugomi nuo užteršimo po sterilizavimo.
- VII.7.3. Liofilizatoriai ir visos susijusios vaistų perkėlimo ir pakrovimo / iškrovimo zonos suprojektuojamos taip, kad reikėtų kuo mažiau operatoriaus intervencinių veiksmų. Liofilizatoriaus sterilizavimo dažnis nustatomas atsižvelgiant į konstrukciją ir riziką, susijusią su sistemos užteršimu naudojimo metu. Liofilizatoriai, kurie pakraunami arba iškraunami rankiniu būdu, nenaudojant barjerinės technologijos atskyrimo, sterilizuojami prieš kiekvieną pakrovimą. Jei liofilizatoriai pakraunami ir iškraunami automatizuotomis sistemomis arba yra apsaugoti uždaromis barjerinėmis sistemomis, sterilizavimo dažnis pagrindžiamas ir dokumentuojamas taršos kontrolės strategijoje.
- VII.7.4. Liofilizatoriaus vientisumas išlaikomas po sterilizavimo ir liofilizavimo metu. Prieš kiekvieną sistemos naudojimą liofilizatoriaus vientisumui palaikyti naudojamas filtras sterilizuojamas, o į vientisumo tyrimų rezultatus atsižvelgiama atliekant partijos sertifikavimą / išleidimą. Be to, dokumentuojamas kameros vakuumo / sandarumo vientisumo tyrimų dažnis, taip pat nurodomas ir kiekvieno ciklo pradžioje tikrinamas didžiausias leidžiamas į liofilizatorių patenkančio oro kiekis.

⁽³¹⁾ Šiame priede liofilizavimas – fizinio ir cheminio džiovinimo procesas, skirtas tirpiams sublimacijos būdu pašalinti iš vandeninių ir nevandeninių terpių, visų pirma siekiant užtikrinti vaisto ar medžiagos stabilumą. Liofilizavimas yra termino „džiovinimas šaldant“ sinonimas.

- VII.7.5. Liofilizavimo padėklai reguliariai tikrinami, siekiant užtikrinti, kad jie nebūtų deformuoti ar pažeisti.
- VII.7.6. Pakrovimo (ir iškrovimo, kai liofilizuojama medžiaga vis dar nesandari ir neapsaugota nuo aplinkos poveikio) projektavimo aspektai, į kuriuos reikia atsižvelgti, be kita ko, yra šie:
- nurodomas ir dokumentuojamas liofilizatoriaus pakrovimo modelis,
 - iš dalies uždarytos talpyklės į liofilizatorių visada perkeliama A klasės sąlygomis ir tvarkomos taip, kad tiesioginių operatoriaus intervencinių veiksmų būtų atliekama kuo mažiau. Naudojamos tokios technologijos kaip konvejerių sistemos arba kilnojamosios perkėlimo sistemos (pvz., švaraus oro perkėlimo vežimėliai, kilnojamosios vienkrypčio oro srauto darbo vietos), siekiant užtikrinti, kad iš dalies uždarytomis talpyklėmis perkelti naudojamos sistemos būtų švarios. Kitu atveju, jei tai patvirtinta atlikus validaciją, iš dalies užkimštiems flakonams apsaugoti gali būti naudojami padėklai, uždengti A klasės zonoje ir neatidaryti B klasės zonoje (pvz., tinkamai uždarytos dėžės),
 - pervežimo įtaisai ir pakrovimo zonos ventilacija neturi daryti neigiamo poveikio oro srauto judėjimo kryptims,
 - nesandarios talpyklės (pvz., iš dalies užkimšti flakonai) laikomi A klasės sąlygomis ir paprastai atskiriami nuo operatorių taikant fizinių barjerų technologiją arba kitomis tinkamomis priemonėmis,
 - jei kamščiai neįtvirtinami prieš atidarant liofilizatoriaus kamerą, iš liofilizatoriaus išimtas vaistas toliau tvarkomas A klasės sąlygomis,
 - liofilizatorių pakraunant ir iškraunant naudojami įrankiai (pvz., padėklai, maišai, padavimo prietaisai, pincetai) turi būti sterilūs.
- VII.8. **Uždarnosios sistemos**
- VII.8.1. Naudojant uždarąsias sistemas galima sumažinti mikrobinės, dalelių ir cheminės taršos iš gretimos aplinkos riziką. Uždarnosios sistemos projektuojamos taip, kad būtų sumažintas rankinių manipuliacijų poreikis ir su tuo susijusi rizika.
- VII.8.2. Labai svarbu užtikrinti visų aseptiniam apdorojimui naudojamų uždarytųjų sistemų su vaistu besiliečiančių paviršių sterilumą. Todėl bet kokios uždarnosios sistemos, naudojamos aseptiniam apdorojimui, konstrukcija ir pasirinkimas turi būti tokie, kad būtų užtikrintas sterilumas. Sterilios įrangos (pvz., vamzdelių / vamzdyno), naudojamos po galutinio sterilizuojančio filtro, prijungimas atliekamas aseptiškai (pvz., naudojant integruotus sterilius jungiamuosius įtaisus).
- VII.8.3. Taikomos tinkamos priemonės, kad būtų užtikrintas aseptinėse jungtyse naudojamų komponentų vientisumas. Priemonės, kuriomis tai įgyvendinama, nustatomos ir aptariamoms taršos kontrolės strategijoje. Visų pirma, kai kyla rizika, kad gali būti pakenkta vaisto sterilumui, reikia apsvarstyti galimybę atlikti atitinkamus sistemos vientisumo tyrimus. Atliekant tiekėjo vertinimą, surenkami duomenys apie galimas gedimų rūšis, dėl kurių gali būti prarastas sistemos sterilumas.
- VII.8.4. Uždarytųjų sistemų supančioji aplinka nustatoma atsižvelgiant į sistemos konstrukciją ir vykdomus procesus. Vykdamas aseptinį apdorojimą ir esant rizikai, kad gali būti pažeistas sistemos vientisumas, sistema įrengiama A klasės patalpose. Jei galima įrodyti, kad sistema išlieka vientisa kiekvieno naudojimo metu (pvz., atliekant slėgio tyrimus ir (arba) stebėseną), galima naudoti žemesnės klasės patalpas. Bet koks perkėlimas iš vienos klasifikuotos zonos į kitą nuodugniai įvertinamas pagal šio priedo III.2 skirsnį. Kai uždaroji sistema atveržiama (pvz., siekiant atlikti nefasuotų vaistų gamybos linijos techninę priežiūrą), tai atliekama klasifikuotoje toms medžiagoms tinkamoje zonoje (pvz., C klasės zona naudojama galutinio sterilizavimo procesams, o A klasės zona naudojama aseptiniam apdorojimui) arba atliekamas tolesnis sistemos valymas ir dezinfekcija (ir sterilizavimas, jei tai aseptiniai procesai).

VII.9. Vienkartinio naudojimo sistemos ⁽³²⁾

- VII.9.1. Vienkartinio naudojimo sistemos gali būti naudojamos steriliams vaistams gaminti kaip alternatyva daugkartiniai įrangai. Vienkartinio naudojimo sistemos gali būti atskiri komponentai arba jas gali sudaryti keli komponentai, pvz., maišai, filtrai, vamzdeliai, jungtys, vožtuvai, laikymo buteliai ir jutikliai. Vienkartinio naudojimo sistemos suprojektuojamos taip, kad būtų sumažintas manipuliacijų poreikis ir rankiniu būdu atliekamų intervencijų veiksmų sudėtingumas.
- VII.9.2. Esama tam tikros konkrečios rizikos, susijusios su vienkartinio naudojimo sistemomis, kuri vertinama vykdant taršos kontrolės strategiją, įskaitant, be kita ko:
- vaisto ir su vaistu besiliečiančio paviršiaus sąveiką (pvz., įgertis arba išplovos ⁽³³⁾ ir ištraukos ⁽³⁴⁾),
 - sistemos pažeidžiamumą, palyginti su stacionariomis daugkartinio naudojimo sistemomis,
 - rankiniu būdu atliekamų operacijų (įskaitant sistemos tikrinimą ir tvarkymą) ir atliekamų jungčių skaičiaus ir sudėtingumo padidėjimą,
 - sąrankos sudėtingumą,
 - sterilizuojančių filtrų vientisumo tyrimų prieš naudojimą ir po jo atlikimą,
 - prakiurimo ir nuotėkio riziką,
 - galimybę pažeisti sistemą atidarant išorinę pakuotę,
 - užteršimo dalelėmis riziką.
- VII.9.3. Vienkartinio naudojimo sistemų sterilizavimo procesai validuojami ir įrodoma, kad jie nedaro neigiamo poveikio sistemos veiksmingumui.
- VII.9.4. Atrenkant ir naudojant vienkartinio naudojimo sistemas labai svarbu įvertinti šių sistemų tiekėjus, įskaitant sterilizavimą. Todėl sterilių vienkartinio naudojimo sistemų sterilumo užtikrinimo patikrinimas atliekamas tiekėjo tinkamumo įvertinimo metu, o kiekvieno vieneto sterilizavimo įrodymai tikrinami jį gavus.
- VII.9.5. Vaisto įgertis ir reaktyvumas su vaisto sąlyčio paviršiais vertinamas proceso sąlygomis.
- VII.9.6. Įvertinami vienkartinio naudojimo sistemų ištraukų ir išplovų profiliai ir bet koks poveikis vaisto kokybei, ypač kai sistema pagaminta iš polimerinių medžiagų. Siekiant įvertinti ištraukų profilio duomenis, atliekamas kiekvieno komponento vertinimas. Jei tai komponentai, laikomi keliančiais didelę išplovų riziką, įskaitant tuos, kurie gali sugerti perdirbtas medžiagas arba kurių sąlyčio su medžiagomis trukmė yra ilgesnė, atsižvelgiama į išplovų profilio tyrimus, įskaitant saugos aspektus. Kai taikomos imituojamos perdirbimo sąlygos, jos turi tiksliai atitikti faktines perdirbimo sąlygas ir turi būti mokslškai pagrįstos.

⁽³²⁾ Šiame priede vienkartinio naudojimo sistemos – sistemos, kuriose su vaistu besiliečiantys komponentai naudojami tik vieną kartą daugkartinio naudojimo įrangai, pvz., nerūdijančiojo plieno perkėlimo linijoms arba nefasuotų vaistų talpyklėms, pakeisti.

⁽³³⁾ Šiame priede išplovos – cheminės medžiagos, kurios įprastomis naudojimo ar laikymo sąlygomis iš proceso įrangos ar talpyklių su vaistu besiliečiančio paviršiaus migruoja į perdirbamą vaistą ar medžiagą.

⁽³⁴⁾ Šiame priede ištraukos – cheminės medžiagos, kurios, ekstremaliomis sąlygomis veikiamos atitinkamu tirpikliu, iš proceso įrangos paviršiaus migruoja į perdirbamą vaistą ar medžiagą.

- VII.9.7. Vienkartinio naudojimo sistemos projektuojamos taip, kad būtų išlaikytas vientisumas viso apdorojimo metu numatytais eksploataavimo sąlygomis. Būtina atkreipti dėmesį į vienkartinio naudojimo komponentų struktūrinį vientisumą, kai jie gali būti veikiami ekstremalių sąlygų (pvz., užšaldymo ir atšildymo procesai) įprastinio perdirbimo ar vežimo metu, įskaitant patikrinimą, ar integruoti sterilūs jungiamieji įtaisai (tiek sandarinti karščiu, tiek mechaniškai) šiomis sąlygomis išlieka vientisi.
- VII.9.8. Nustatomi ir įgyvendinami vienkartinio naudojimo sistemų priimtumo kriterijai, atitinkantys vaistų ir su jais susijusių procesų keliamą riziką ar svarbą. Gavus kiekvieną vienkartinio naudojimo sistemą patikrinama, ar ji buvo pagaminta, tiekta ir pristatyta pagal patvirtintą specifikaciją. Prieš naudojimą apžiūrima išorinė pakuotė (pvz., išorinės pakuotės išvaizda, vaisto maišeliai), spausdinamos etiketės ir peržiūrimi pridedami dokumentai (pvz., atitikties sertifikatas ir sterilizavimo įrodymas).
- VII.9.9. Kritinės vienkartinių sistemų tvarkymo rankiniu būdu operacijos, pavyzdžiui, surinkimas ir jungtys, tinkamai kontroliuojamos ir tikrinamos aseptinio proceso imitavimo metu.

VIII SKIRSNIS

APLINKOS IR PROCESŲ STEBĖSENA

VIII.1. Bendrieji reikalavimai

- VIII.1.1. Kiekvienoje vietoje vykdoma aplinkos ir procesų stebėsenos programa, skirta stebėti kontrolės priemonės, kuriomis siekiama kuo labiau sumažinti užteršimo mikrobais ir dalelėmis riziką. Programą, kuri yra bendros taršos kontrolės strategijos dalis, paprastai sudaro šie elementai:
- aplinkos stebėseną (bendras dalelių kiekis),
 - aplinkos ir darbuotojų stebėseną (gyvybingų dalelių kiekis),
 - temperatūra, santykinis drėgnis ir kitos konkrečios savybės,
 - aseptinio proceso imitavimas (tik aseptiškai gaminamiems vaistams).
- VIII.1.2. Kiekvieno atskirai vertinamo stebėsenos sistemos elemento patikimumas yra ribotas. Todėl kiekvieno iš pirmiau aprašytų elementų rezultatas, kai jis vertinamas atskirai, negali būti laikomas aseptikos rodikliu. Tačiau visų programos elementų rezultatai padeda patvirtinti stebimos sistemos projekto, validacijos ir veikimo patikimumą.
- VIII.1.3. Informacija, gauta įgyvendinant programą, naudojama atliekant įprastinį partijos sertifikavimą / išleidimą ir periodinį vertinimą vykdant proceso peržiūrą ar tyrimą. Nors tai taikoma tiek galutinio sterilizavimo, tiek aseptiniams procesams, pripažįstama, kad poveikio svarba gali skirtis priklausomai nuo vaisto ir proceso rūšies.

VIII.2. Aplinkos ir procesų stebėseną

- VIII.2.1. Aplinkos stebėsenos programos tikslas yra dvejopas:
- užtikrinti, kad švariosios patalpos ir švaraus oro įranga ir toliau užtikrintų tinkamą oro švarą pagal projektavimo ir norminius reikalavimus,
 - veiksmingai nustatyti nukrypimus nuo aplinkos ribinių verčių, dėl kurių savo ruožtu pradedamas vaisto kokybei kylančios rizikos tyrimas ir vertinimas.

Rizikos vertinimai atliekami siekiant parengti išsamią aplinkos stebėsenos programą, įskaitant mėginių ėmimo vietas, stebėsenos dažnį, stebėsenos metodus ir inkubacijos sąlygas (pvz., laiką, temperatūrą, aerobines ir (arba) anaerobines sąlygas). Atliekant rizikos vertinimą visų pirma nustatomos kritinės stebėsenos vietos – tos vietos, kuriose perdirbimo metu esantys mikroorganizmai gali turėti įtakos vaisto kokybei (pvz., A klasės zonos, aseptinio apdorojimo zonos ir B klasės zonos, turinčios tiesioginę sąsają su A klasės zona).

Rizikos vertinimai atliekami atsižvelgiant į konkrečias proceso žaliavų ir gatavo vaisto charakteristikas, įrenginį, įrangą, konkrečių procesų ir etapų svarbą, susijusias operacijas, įprastinės stebėsenos duomenis, stebėsenos duomenis, gautus atliekant tinkamumo įvertinimą, ir žinias apie tipinę iš aplinkos išskirtą mikroflorą. Todėl rengiant aplinkos stebėsenos programą reikia turėti išsamių žinių apie šiuos aspektus. Taip pat atsižvelgiama į kitą svarbią informaciją, pavyzdžiui, oro srauto vizualizavimo tyrimus.

Rizikos vertinimai reguliariai peržiūrimi, kad būtų patvirtintas vietos aplinkos stebėsenos programos veiksmingumas.

- VIII.2.2. Įprastinė šviriųjų patalpų, švaraus oro įrangos ir darbuotojų stebėseną vykdoma visais kritiniais perdirbimo etapais, įskaitant įrangos paruošimą.
- VIII.2.3. Kitos savybės, pvz., temperatūra ir santykinis drėgnis, kontroliuojamos intervalais, kurie atitinka vaistui, perdirbimui ir (arba) darbuotojams taikomus reikalavimus ir padeda užtikrinti apibrėžtus švaros standartus (pvz., A arba B klasės zonų).
- VIII.2.4. Vykdamas A klasės zonos stebėseną, įrodoma, kad kritinių operacijų metu užtikrinamos aseptinio apdorojimo sąlygos. Stebėseną atliekama tose vietose, kuriose kyla didžiausia sterilios įrangos paviršių, talpyklių, uždarymo priemonių ir vaisto užteršimo rizika. Stebėsenos vietų pasirinkimas ir mėginių ėmimo įtaisų išdėstymas bei padėtis turi būti tinkami, kad būtų galima gauti patikimus duomenis iš kritinių zonų.
- VIII.2.5. Mėginių ėmimo metodai neturi kelti gamybos operacijų užteršimo pavojaus.
- VIII.2.6. Gyvybingų dalelių kiekio ir bendro dalelių kiekio stebėsenos rezultatams nustatomi atitinkami pavojaus lygiai ir reagavimo ribos. Didžiausios bendro dalelių kiekio reagavimo ribos aprašytos 5 lentelėje, o didžiausios gyvybingų dalelių kiekio reagavimo ribos – 6 lentelėje. Tačiau gali reikėti nustatyti griežtesnes reagavimo ribas, atsižvelgiant į duomenų tendencijas, proceso pobūdį arba taršos kontrolės strategijoje nustatytas ribas. Tiek gyvybingų dalelių kiekio, tiek bendro dalelių kiekio pavojaus lygiai nustatomi remiantis švariosios patalpos tinkamumo įvertinimo tyrimų rezultatais ir periodiškai peržiūrimi remiantis naujausiais duomenimis apie tendencijas.
- VIII.2.7. A klasės (tik bendro dalelių kiekio) B klasės, C klasės ir D klasės zonų pavojaus lygiai nustatomi taip, kad būtų nustatytos nepalankios tendencijos (pvz., kelių įvykių ar atskirų įvykių, rodančių aplinkos kontrolės pablogėjimą, skaičius) ir į jas būtų reaguojama.
- VIII.2.8. Stebėsenos procedūrose apibrėžiamas tendencijų nustatymo metodas. Tendencijos, be kita ko, apima:
- didėjančių reagavimo ribų ar pavojaus lygių viršijimo atvejų skaičių,
 - nuoseklių pavojaus lygių viršijimą,
 - reguliarius, bet pavienius reagavimo ribų viršijimo atvejus, kurių priežastis gali būti bendra (pvz., pavieniai viršijimo atvejai, kurie visada įvyksta atlikus suplanuotą profilaktinę techninę priežiūrą),
 - mikrofloros rūšies ir skaičiaus pokyčius bei konkrečių organizmų vyravimą. Ypatingas dėmesys skiriamas rastiems organizmams, kurie gali būti kontrolės praradimo, švaros sumažėjimo ar sunkiai kontroliuojamų organizmų, pavyzdžiui, sporas sudarančių mikroorganizmų ir pelėsių, požymis.

VIII.2.9. C ir D klasių švariųjų patalpų stebėseną darbinėje būsenoje vykdoma remiantis duomenimis, surinktais tinkamumo įvertinimo metu, ir įprastiniais duomenimis, kad būtų galima veiksmingai analizuoti tendencijas. Pavojaus lygių ir reagavimo ribų reikalavimai priklausys nuo vykdomų operacijų pobūdžio. Reagavimo ribos gali būti griežtesnės nei nurodytosios 5 ir 6 lentelėse.

VIII.2.10. Jei reagavimo ribos viršijamos, reikia atlikti pagrindinės priežasties tyrimą, įvertinti galimą poveikį vaistui (įskaitant partijas, pagamintas nuo stebėsenos atlikimo iki pranešimo pateikimo) ir įgyvendinti taisomuosius bei prevencinius veiksmus (jei reikia).

Jei pavojaus lygiai viršijami, privaloma atlikti vertinimą ir imtis tolesnių veiksmų, be kita ko, apsvarstyti galimybę atlikti tyrimą ir (arba) imtis taisomųjų veiksmų, kad būtų išvengta tolesnio aplinkos būklės blogėjimo.

Tai, kas išdėstyta pirmiau, turi būti įtraukta į veiklos procedūras.

VIII.3. Aplinkos stebėseną (bendras dalelių kiekis)

VIII.3.1. Nustatoma bendro dalelių kiekio stebėsenos programa, kad būtų galima gauti duomenų, reikalingų galimai užteršimo rizikai įvertinti ir užtikrinti, kad sterilių / aseptinių operacijų aplinka būtų tinkamos būklės.

VIII.3.2. Kiekvienai klasifikuotai zonai taikomos ore esančių dalelių koncentracijos aplinkos stebėsenos ribinės vertės pateiktos 5 lentelėje.

5 lentelė

Didžiausia stebėsenos tikslais leidžiama bendroji dalelių koncentracija

Klasė	Didžiausios bendro dalelių kiekio ribinės vertės $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Didžiausios bendro dalelių kiekio ribinės vertės $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Ramybės būseną	Darbinė būseną	Ramybės būseną	Darbinė būseną
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	Iš anksto nenustatyta ⁽¹⁾	29 300	Iš anksto nenustatyta ⁽¹⁾

⁽¹⁾ D klasei darbinės būsenos ribinės vertės iš anksto nenustatytos. Gamintojas, remdamasis rizikos vertinimu ir, kai taikoma, įprastiniais duomenimis, nustato darbinės būsenos ribines vertes.

1 pastaba. Lentelėje nurodytos ramybės būsenos dalelių kiekio ribinės vertės turi būti pasiektos po trumpo valymo laikotarpio, nustatyto atliekant tinkamumo įvertinimą (orientacinė vertė – trumpiau nei 20 minučių), kai patalpoje nėra darbuotojų ir operacijos yra užbaigtos.

2 pastaba. Retkarčiais A klasės zonoje nustatomas makrodalelių, ypač ne mažesnių kaip $5 \mu\text{m}$ dydžio, skaičius gali būti laikomas klaidingu dėl elektroninio triukšmo, išsklaidytosios šviesos, skaičiaus sumažėjimo dėl dalelių sutapimo ir kt. Tačiau nuoseklus arba reguliarus mažų kiekių skaičiavimas gali būti galimo užteršimo požymis, todėl jis turi būti tiriamas. Tokie įvykiai gali reikšti ankstyvą patalpos tiekiamo oro filtravimo sistemos gedimą, įrangos gedimą arba gali būti netinkamos praktikos atliekant mašinos paruošimo ir įprastinio naudojimo darbus požymis.

VIII.3.3. Jei tai A klasės zona, dalelių stebėseną vykdoma visą kritinio perdirbimo laikotarpį, įskaitant įrangos surinkimą.

VIII.3.4. A klasės zona nuolat stebima (stebimas ne mažesnių nei $0,5 \mu\text{m}$ ir ne mažesnių nei $5 \mu\text{m}$ dalelių kiekis) taikant tinkamą mėginio srauto greitį (bent 28 litrai (1 ft^3) per minutę), kad būtų atsižvelgiama į visus intervencinius veiksmus, trumpalaikius įvykius ir bet kokią sistemos būklės pablogėjimą. Sistema dažnai susieja kiekvieno atskiro mėginio rezultatą su pavojaus lygiais ir reagavimo ribomis tokiu dažniu, kad būtų galima laiku nustatyti bet kokią galimą viršijimą ir į jį reaguoti. Jei pavojaus lygiai viršijami, įsijungia pavojaus signalai. Procedūrose nustatomi veiksmai, kurių reikia imtis reaguojant į pavojaus signalus, įskaitant galimybę atlikti papildomą mikrobinę stebėseną.

- VIII.3.5. Rekomenduojama panašią sistemą taikyti ir B klasės zonoje, nors mėginių ėmimo dažnis gali būti mažesnis. B klasės zona stebima tokiu dažniu ir imant tokio tinkamo dydžio mėginius, kad būtų užtikrinta, jog vykdam programą būtų nustatytas bet koks taršos lygio padidėjimas ir sistemos būklės pablogėjimas. Jei pavojaus lygiai viršijami, įsijungia pavojaus signalai.
- VIII.3.6. Pasirenkant stebėsenos sistemą atsižvelgiama į riziką, kurią kelia gamybos procese naudojamos medžiagos (pvz., susijusios su gyvais organizmais, miltelių pavidalo vaistais ar radiofarmaciniais vaistais), dėl kurių gali kilti biologinis, cheminis ar radiacijos pavojus.
- VIII.3.7. Jei dėl vykstančių procesų esama teršalų, kurie gali pažeisti dalelių skaitiklį arba kelti pavojų (pvz., gyvi organizmai, miltelių pavidalo vaistai ir radiacijos pavojus), taikomas dažnis ir strategija turi būti tinkami, kad būtų užtikrinta atitiktis aplinkos klasifikacijos reikalavimams prieš rizikos poveikį ir po jo. Prireikus svarstoma galimybė padidinti gyvybingų dalelių kiekio stebėseną, kad būtų užtikrinta visapusiška proceso stebėseną. Be to, stebėseną atitinkamais intervalais atliekama imituojamų operacijų metu. Apibrėžtas metodas yra taršos kontrolės strategijos dalis.
- VIII.3.8. Stebėsenos mėginių, paimtų naudojant automatizuotas sistemas, dydis paprastai priklauso nuo naudojamos sistemos mėginių ėmimo dažnio. Nebūtina, kad mėginio tūris būtų toks pats, koks naudojamas oficialiai klasifikuojant šviesiąs patalpas ir švaraus oro įrangą. Stebėsenos mėginių tūris pagrindžiamas.

VIII.4. **Aplinkos ir darbuotojų stebėseną (gyvybingų dalelių kiekis)**

- VIII.4.1. Atliekant aseptines operacijas, būtina dažnai vykdyti mikrobine stebėseną, taikant įvairius metodus, pvz., atviras lėkšteles, turinį oro mėginių ėmimą, pirštines, aprangą ir paviršiaus mėginių ėmimą (pvz., tepinėlius ir kontaktines lėkšteles). Konkrečiai:

- gyvybingų dalelių kiekis stebimas švariosiose patalpose, kai nevykdomos įprastinės gamybos operacijos (pvz., po dezinfekcijos, prieš pradedant gamybą, užbaigus partijos gamybą ir po išjungimo laikotarpio), ir susijusiose patalpose, kurios nebuvo naudojamos, siekiant nustatyti galimus užteršimo incidentus, kurie gali turėti įtakos švარიųjų patalpų kontrolei. Įvykus incidentui, taisomųjų veiksmų (pvz., valymo ir dezinfekcijos) veiksmingumui patikrinti gali būti naudojamos papildomos mėginių ėmimo vietos.
- Nuolatinė gyvybingų dalelių A klasės zonos ore kiekio stebėseną (pvz., oro mėginių ėmimas arba atviros lėkštelės) atliekama visą kritinio perdirbimo laikotarpį, įskaitant įrangos surinkimą (aseptinį paruošimą) ir kritinį perdirbimą. Panašus metodas taikytinas ir B klasės švariosioms patalpoms, atsižvelgiant į poveikio aseptiniam apdorojimui riziką. Stebėseną vykdoma taip, kad būtų fiksuojami visi intervenciniai veiksmai, trumpalaikiai įvykiai ir bet koks sistemos būklės pablogėjimas ir būtų išvengta bet kokios rizikos, kylančios dėl įsikišimo į stebėsenos operacijas.

Taikomas mėginių ėmimo metodas pagrindžiamas taršos kontrolės strategijoje ir įrodoma, kad jis nedaro žalingo poveikio A ir B klasių oro srauto judėjimo kryptims. Švariosios patalpos ir įrangos paviršiai stebimi operacijos pabaigoje.

- VIII.4.2. Darbuotojų stebėseną vykdoma remiantis rizikos vertinimu, kurį atliekant įvertinamos stebėsenos vietos, tipas ir dažnis, atsižvelgiant į vykdomą veiklą ir kritinių zonų artumą. Labai svarbu vykdyti A ir B klasių zonose dirbančių darbuotojų mikrobine stebėseną. Kai operacijos atliekamos rankiniu būdu (pvz., aseptinis mišinių sudarymas ar pildymas), daugiau dėmesio skiriama aprangos mikrobinei stebėsenai, o įgyvendinamos stebėsenos priemonės pagrindžiamos taršos kontrolės strategijoje.

- VIII.4.3. Vykdamas stebėseną periodiškai imami darbuotojų mėginiai. Darbuotojų mėginiai imami taip, kad nebūtų pakenkta procesui. Ypatingas dėmesys skiriamas darbuotojų stebėsenai po to, kai jie dalyvavo kritiniuose intervenciniuose veiksmuose, (bent pirštinės, tačiau gali reikėti stebėti ir kitas aprangos dalis, atsižvelgiant į procesą) ir kiekvieną kartą paliekant B klasės švarioją patalpą (pirštinės ir apranga).
- VIII.4.4. Jeigu pirštinių stebėseną atliekama po kritinių intervencinių veiksmų, prieš tęsiant veiklą išorinės pirštinės pakeičiamos kitomis. Jei po kritinių intervencinių veiksmų būtina atlikti aprangos stebėseną, prieš vykdant tolesnę veiklą švariojoje patalpoje apranga pakeičiama kita.
- VIII.4.5. Jei stebėseną paprastai vykdo gamybos skyriaus darbuotojai, kokybės skyrius turi vykdyti reguliarią priežiūrą.
- VIII.4.6. Gamintojai gali apsvarstyti galimybę taikyti tinkamas alternatyvias stebėsenos sistemas, pvz., greituosius metodus, siekiant paspartinti mikrobiologinės taršos problemų nustatymą ir sumažinti vaistui kylančią riziką. Šie greitieji ir automatizuoti mikrobinės stebėsenos metodai gali būti taikomi po to, kai atlikus validaciją įrodomas jų lygiavertiškumas nustatytiems metodams arba pranašumas nustatytų metodų atžvilgiu.
- VIII.4.7. Nustatomos atitinkamų veiksmų vertinimo ir aiškinimo (jei reikia) atsižvelgiant į mėginių ėmimo rezultatus procedūros. Turi būti prieinami pasirinktų mėginių ėmimo metodų regeneravimo našumo patvirtinamieji duomenys. Gyvybingų dalelių taršos reagavimo ribos pateiktos 6 lentelėje.

6 lentelė

Didžiausios gyvybingų dalelių taršos reagavimo ribos

Klasė	Oro mėginys; KSV/m ³	Atviros lėkštelės (90 mm skers.); KSV/4 val. ⁽¹⁾	Kontaktinės lėkštelės (55 mm skers.); KSV/ lėkštelė ⁽²⁾	Pirštinių atspaudai, įskaitant 5 abiejų rankų pirštus; KSV/ pirštinė
A	Augimo nėra ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

⁽¹⁾ — Atviros lėkštelės A ir B klasių zonose paliekamos atidengtos visą operacijų vykdymo laiką (įskaitant įrangos paruošimą) ir prireikus pakeičiamos ne rečiau kaip kas keturias valandas (ekspozicijos trukmė grindžiama validacija, įskaitant regeneravimo tyrimus, ir neturi jokio neigiamo poveikio naudojamų terpių tinkamumui).

— C ir D klasių zonose ekspozicijos trukmė (ne daugiau kaip keturios valandos) ir dažnis grindžiami kokybei kylančios rizikos valdymo principais.

— Atskiros atviros lėkštelės gali būti paliekamos atidengtos trumpiau nei keturias valandas.

⁽²⁾ Kontaktinių lėkštelė ribinės vertės taikomos įrangos, patalpų ir aprangos paviršiams, esantiems A ir B klasių zonose. C ir D klasių zonose, atsižvelgiant į jų paskirtį, paprastai nebūtina atlikti įprastinės aprangos stebėsenos.

⁽³⁾ Jei tai A klasės zona, dėl bet kokio augimo pradedamas tyrimas.

1 pastaba. Pirmiau pateiktoje lentelėje išvardyti stebėsenos metodų tipai yra pavyzdžiai, todėl gali būti taikomi ir kiti metodai, jei juos taikant galima gauti informacijos apie visą kritinį procesą, kurio metu vaistas gali būti užterštas (pvz., aseptinės linijos paruošimas, aseptinis apdorojimas, pildymas ir pakrovimas į liofilizatorių).

2 pastaba. Visame dokumente ribinės vertės nustatomos naudojant KSV. Jei naudojamos kitokios arba naujos technologijos, kurių rezultatai išreiškiami ne KSV, gamintojas moksliškai pagrindžia taikomas ribines vertes ir, jei įmanoma, susieja jas su KSV.

- VIII.4.8. A ir B klasių zonose aptinkami mikroorganizmai identifikuojami iki rūšies lygmens ir įvertinamas galimas tokių mikroorganizmų poveikis vaisto kokybei (kiekvienai susijusiai partijai) ir bendra kontrolės būklė. C ir D klasių zonose aptiktų mikroorganizmų nustatymas atitinkamai svarstomas vykdant taršos kontrolės strategiją (pavyzdžiui, kai viršijamos reagavimo ribos arba pavojaus lygiai) arba izoliavus organizmus, kurie gali būti kontrolės praradimo ar švaros sumažėjimo požymis, arba izoliavus organizmus, kuriuos gali būti sunku kontroliuoti, pavyzdžiui, sporas sudarančius mikroorganizmus ir pelėsius, ir tokiu dažniu, kad būtų išlaikytas dabartinis supratimas apie tipinę šių zonų florą.

VIII.5. **Aseptinio proceso imitavimas (dar vadinamas terpės pripildymu) ⁽³⁵⁾**

- VIII.5.1. Periodiškai tikrinant taikomų aseptinio apdorojimo kontrolės priemonių veiksmingumą, atliekamas aseptinio proceso imitavimas vietoje vaisto naudojant sterilią mitybinę terpę ir (arba) pakaitinį preparatą. Mitybinė terpė ir (arba) pakaitinis preparatas parenkami atsižvelgiant į terpės ir (arba) pakaitinio preparato gebėjimą imituoti fizines vaisto charakteristikas, keliančias riziką vaisto sterilumui aseptinio proceso metu. Jeigu perdirbimo etapai gali turėti netiesioginį poveikį bet kokios įvestos mikrobinės taršos (pvz., aseptiškai pagamintų pusiau kietų medžiagų, miltelių, kietų medžiagų, mikrosferų, liposomų ir kitų preparatų, kai vaistas vėsinamas, kaitinamas ar liofilizuojamas) gyvybingumui, turi būti parengtos alternatyvios procedūros, kuo tiksliau atitinkančios operacijas. Jei aseptinio proceso imitavimo dalyse naudojamos pakaitinės medžiagos, pvz., buferiniai tirpalai, pakaitinė medžiaga neturi stabdyti bet kokio galimo užterštumo augimo.

Aseptinio proceso imitavimas nėra pagrindinė aseptinio proceso ar aseptinio proceso aspektų validacijos priemonė. Aseptinio proceso veiksmingumas nustatomas atsižvelgiant į proceso struktūrą ir proceso kontrolę, mokymą ir stebėsenos duomenų vertinimą.

- VIII.5.2. Atliekant aseptinio proceso imitavimą kuo tiksliau atkartojamas įprastinis aseptinės gamybos procesas ir įtraukiami visi kritiniai gamybos etapai, konkrečiai:
- atliekant aseptinio proceso imitavimą įvertinamos visos aseptinės operacijos, atliekamos po procese naudojamų medžiagų sterilizavimo ir kenksmingumo šalinimo ciklą iki to momento, kai talpyklė sandarinama;
 - jei tai nefiltruojami preparatai, įvertinami visi papildomi aseptiniai etapai;
 - jei aseptinė gamyba vykdoma inertinėje atmosferoje, imituojant procesą inertinės dujos pakeičiamos oru, nebent numatytas anaerobinis imitavimas;
 - atliekant procesus, kurių metu reikia pridėti sterilių miltelių, naudojama priimtina pakaitinė medžiaga tose pačiose talpyklėse, kurios naudojamos vertinamam procesui;
 - vengiama atskirų pavienių operacijų (pvz., procesų, susijusių su sterilių miltelių džiovimu, maišymu, malimu ir dalijimu) imitavimo. Bet koks pavienės imitacijos atlikimas pagrindžiamas dokumentais ir užtikrinama, kad atskirų imitacijų visuma ir toliau visiškai apimtų visą procesą;
 - liofilizuojamų vaistų proceso imitavimo procedūra turi atkartoti visą aseptinio apdorojimo grandinę, įskaitant pildymą, vežimą, pakrovimą, tipinę laikymo kameroje trukmę, iškrovimą ir sandarinimą nustatytomis, dokumentuotomis ir pagrįstomis sąlygomis, atitinkančiomis blogiausio atvejo darbinis parametrus;

⁽³⁵⁾ Šiame priede aseptinio proceso imitavimo tyrimas – viso aseptinės gamybos proceso imitavimas siekiant patikrinti, ar gamybos procesas yra tinkamas sterilumui užtikrinti / užkirsti kelią užteršimui gamybos metu. Jis apima visas operacijas, susijusias su įprastine gamyba, pavyzdžiui, įrangos surinkimą, vaisto ruošimą, pildymą, liofilizavimą ir sandarinimą.

- g) atliekant liofilizavimo proceso imitavimą atkartojami visi proceso aspektai, išskyrus tuos, kurie gali turėti įtakos teršalų gyvybingumui arba regeneravimui. Pavyzdžiui, vengiama tirpalo išsiliejimo užvirus arba faktinio užšaldymo. Veiksniai, į kuriuos reikia atsižvelgti nustatant aseptinio proceso imitavimo struktūrą, kai taikytina, yra šie:
- oro naudojimas vakuumui pažeisti vietoj azoto ar kitų technologinių dujų,
 - didžiausio intervalo tarp liofilizatoriaus sterilizavimo ir jo naudojimo atkartojimas,
 - ilgiausio laikotarpio tarp filtravimo ir liofilizavimo atkartojimas,
 - kiekybiniai blogiausio atvejo situacijų aspektai, pvz., didžiausio padėklų skaičiaus pakrovimas, ilgiausios pakrovimo trukmės atkartojimas, kai kamera yra atvira aplinkai.
- VIII.5.3. Atliekant aseptinio proceso imitavimą atsižvelgiama į aseptines manipuliacijas ir intervencinius veiksmus, kurie, kaip žinoma, vykdomi įprastinės gamybos metu, taip pat į blogiausio atvejo scenarijus, ir:
- a) įprastiniam procesui būdingi ir taisomieji intervenciniai veiksmai atliekami panašiu būdu ir dažniu kaip ir įprastinio aseptinio proceso metu;
 - b) intervencinių veiksmų įtraukimas į aseptinio proceso imitavimą ir jų dažnis grindžiami įvertinta vaisto sterilumui kylančia rizika.
- VIII.5.4. Aseptinio proceso imitavimas nenaudojamas siekiant pagrįsti praktiką, kuri kelia nereikalingą užteršimo riziką.
- VIII.5.5. Rengiant aseptinio proceso imitavimo planą svarbūs šie elementai:
- a) blogiausio atvejo sąlygų, apimančių atitinkamus kintamuosius, pvz., talpyklės dydį, linijos greitį ir jų poveikį procesui, nustatymas. Vertinimo rezultatais pagrindžiami pasirinkti kintamieji;
 - b) validacijai naudotinų talpyklių / derinamų uždarymo priemonių tipinių dydžių nustatymas. Norint validuoti tą pačią talpyklę / uždorio konfigūraciją, naudojamas skirtingiems vaistams, galima svarstyti taikyti grupavimo arba matricų sudarymo metodą, jei proceso lygiavertiškumas yra mokslškai pagrįstas;
 - c) ilgiausias leidžiamas vaisto ir aseptinio proceso metu nuo aplinkos poveikio neapsaugotos įrangos laikymo laikotarpis;
 - d) kiekvienos talpyklės užpildyto tūrio, kurio turi pakakti siekiant užtikrinti, kad terpė pasiektų visus įrangos ir komponentų paviršius, galinčius tiesiogiai užteršti vaistą, nustatymas. Naudojamas tūris taip pat turi būti pakankamas, kad būtų erdvės galimam mikrobu augimui ir kad patikrinimo metu būtų galima aptikti drumstumą;
 - e) bet kokių inertinių dujų, naudojamų įprastiniame aseptinės gamybos procese, pakeitimas oru, išskyrus atvejus, kai numatomas anaerobinis imitavimas. Šiuo atveju laikoma, kad tikslinga į bendrą validacijos strategiją įtraukti pavienės anaerobinės imitacijos;
 - f) pasirinktoje mitybinėje terpėje turi būti įmanoma auginti paskirtą etaloninių mikroorganizmų grupę, kaip aprašyta atitinkamoje farmakopėjoje, ir tinkamai reprezentatyvius vietinius izoliatus ⁽³⁶⁾;
 - g) mikrobinės taršos nustatymo metodas mokslškai pagrindžiamas, siekiant užtikrinti, kad tarša būtų patikimai nustatyta;

⁽³⁶⁾ Šiame priede vietiniai izoliatai – tinkamai reprezentatyvūs vietos mikroorganizmai, kurie dažnai regeneruojami vykdant aplinkos stebėseną klasifikuotoje zonoje / patalpose, ypač A ir B klasių zonose, vykdant darbuotojų stebėseną arba gavus teigiamus sterilumo tyrimų rezultatus.

- h) proceso imitavimo trukmė turi būti pakankama, kad būtų galima patikrinti procesą, intervencinius veiksmus atliekančius operatorius, pamainų kaitą ir perdirbimo aplinkos tinkamumą;
 - i) jei gamintojas dirba skirtingomis arba prailgintomis pamainomis, aseptinio proceso imitavimas projektuojamas taip, kad būtų atsižvelgta į šioms pamainoms būdingus veiksnius, kurie gali kelti riziką vaisto sterilumui, pavyzdžiui, ilgiausią laikotarpį, kurį operatorius gali būti švariojoje patalpoje, trukmę;
 - j) įprastinių aseptinės gamybos pertraukų imitavimas, kai procesas nevykdomas (pvz., pamainos pasikeitimas, pilstymo indų papildymas, papildomos įrangos įvedimas);
 - k) užtikrinimas, kad aplinkos stebėseną būtų vykdoma taip, kaip reikia įprastinei gamybai, ir visą proceso imitavimo laikotarpį;
 - l) kai vykdoma daugiaserijinė gamyba, pvz., naudojant barjerines technologijas arba gaminant sterilias veikliąsias medžiagas, atsižvelgiama į tokį proceso imitavimo projektavimą ir atlikimą, kad būtų imituojama rizika, susijusi su tokios gamybos pradžia ir pabaiga, ir būtų įrodoma, kad tos gamybos trukmė nekelia jokios rizikos;
 - m) kaip papildomas patikrinimas gali būti naudojamas gamybos pabaigos arba daugiaserijinės gamybos aseptinio proceso imitavimas; tačiau tokiu metodu negalima pakeisti įprastinio aseptinio proceso imitavimo.
- VIII.5.6. Sterilių veikliųjų medžiagų partijos dydis turi būti pakankamas, kad būtų galima atvaizduoti įprastinę operaciją, imituoti darbą blogiausiu atveju ir apimti visus paviršius, kurie gali liestis su steriliu vaistu. Be to, atliekamas visų imituojamų medžiagų (pakaitalų ar auginimo terpės) mikrobinis vertinimas. Imitavimo medžiagų turi būti pakankamai, kad būtų užtikrintas imituojamo proceso vertinimo patikimumas, ir jos neturi trukdyti mikroorganizmų regeneravimui.
- VIII.5.7. Aseptinio proceso imitavimas vykdomas pirminės validacijos metu, atliekant bent tris tinkamus imitavimo tyrimus iš eilės, apimančius visas darbo pamainas, per kurias gali vykti aseptinis procesas. Be to, aseptinio proceso imitavimas taip pat privalomas atlikus bet kokią svarbią veiklos praktikos, įrenginių, paslaugų ar įrangos modifikaciją, kuri gali turėti įtakos vaisto sterilumo užtikrinimui, (pvz., ŠVOK sistemos, įrangos modifikacija, proceso, pamainų skaičiaus ar darbuotojų skaičiaus pakeitimai arba po to, kai buvo uždarytas pagrindinis įrenginys). Be to, aseptinio proceso imitavimas (periodinė pakartotinė validacija) paprastai kartojamas du kartus per metus (maždaug kas šešis mėnesius) kiekvienam aseptiniam procesui, kiekvienai pildymo linijai ir kiekvienai pamainai. Kiekvienas operatorius kasmet sudalyvauja bent viename sėkmingame aseptinio proceso imitavime. Apsvarstoma galimybė atlikti aseptinio proceso imitavimą po paskutinės partijos pagaminimo prieš sustabdant gamybą, prieš ilgą neveikimo laikotarpį arba prieš linijos eksploatavimo nutraukimą (t. y. galutinį pašalinimą iš gamybos proceso) ar linijos perkėlimą.
- VIII.5.8. Kai operacijos atliekamos rankiniu būdu (pvz., aseptinis mišinių sudarymas ar pildymas), kiekvieno tipo talpyklė, talpyklės uždarymo priemonė ir įrangos sąstatas iš pradžių validuojami kiekvienam operatoriui dalyvaujant ne mažiau kaip trijose sėkmingose aseptinio proceso imitacijose iš eilės, o po to pakartotinai validuojami kiekvienam operatoriui maždaug kas šešis mėnesius dalyvaujant vienoje aseptinio proceso imitacijoje. Aseptinio proceso imitavimo partijos dydis turi būti panašus į įprastiniame aseptinės gamybos procese naudojamą dydį.
- VIII.5.9. Aseptinio proceso imitavimo metu apdorotų (pripildytų) vienetų skaičius turi būti pakankamas, kad būtų galima veiksmingai imituoti visą veiklą, atitinkančią aseptinės gamybos procesą. Pildytinų vienetų skaičiaus pagrindimas pateikiamas taršos kontrolės strategijoje. Paprastai pildoma ne mažiau kaip 5 000–10 000 vienetų. Jei tai mažos partijos (pvz., mažesnės nei 5 000 vienetų), aseptiniam procesui imituoti skirtų talpyklių skaičius turi būti bent lygus gamybos masto partijos dydžiui.

- VIII.5.10. Užpildyti aseptinio proceso imitavimo vienetai prieš inkubaciją supurtomi, sukami arba apverčiami, kad būtų užtikrintas terpės sąlytis su visais talpyklės vidaus paviršiais. Visi vientisi aseptinio proceso vienetai inkubuojami ir įvertinami, įskaitant vienetus su defektais, neturinčiais kritinio poveikio talpyklės vientisumui (pvz., turinčius kosmetinių defektų), arba vienetus, kuriems buvo atlikti neardomieji proceso kontrolės patikrinimai.

Jei proceso imitavimo metu vienetai pašalinami, o ne inkubuojami, jie turi būti panašūs į vienetus, kurie pašalinami įprastinio pildymo metu, ir tik tuo atveju, jei pagal gamybai taikomas standartines veiklos procedūras nustatyta, kad vienetai turi būti pašalinti tomis pačiomis aplinkybėmis (t. y. intervencinio veiksmo rūšis, linijos vieta, konkretus pašalinamų vienetų skaičius). Atliekant terpės pripildymo intervencinį veiksmą jokia būdu negalima pašalinti daugiau vienetų nei gamybos metu. Kaip pavyzdys gali būti vienetai, kurie turi būti pašalinti įprastinės gamybos metu po paruošimo proceso arba po tam tikros rūšies intervencinio veiksmo.

- VIII.5.11. Jei gamybos procese naudojamos medžiagos, kurios liečiasi su vaisto paviršiumi, bet vėliau jos yra pašalinamos (pvz., vaisto praplovimo medžiagos), pašalinama medžiaga imituojama naudojant mitybinę terpę ir inkubuojama atliekant aseptinio proceso imitavimą, išskyrus atvejus, kai galima aiškiai įrodyti, kad šis atliekų procesas nedaro poveikio vaisto sterilumui.

- VIII.5.12. Užpildyti aseptinio proceso imitavimo vienetai inkubuojami skaidrioje talpyklėje, kad būtų galima vizualiai aptikti mikrobų augimą. Jei vaisto talpyklė nėra skaidri (pvz., rudas stiklas, nepermatomas plastikas), gali būti naudojamos tokios pat konfigūracijos skaidrios talpyklės, kad būtų lengviau aptikti užterštumą. Kai nėra galimybės naudoti tokios pat konfigūracijos skaidrios talpyklės, sukuriama ir validuojamas tinkamas mikrobų augimo aptikimo metodas. Iš užkrėstų vienetų išskirti mikroorganizmai, jei įmanoma, identifikuojami iki rūšies lygmens, kad būtų lengviau nustatyti tikėtiną teršalų šaltinį.

- VIII.5.13. Užpildyti aseptinio proceso imitavimo vienetai inkubuojami be reikalo nedelsiant, kad būtų kuo geriau regeneruota galima tarša. Inkubacijos sąlygų ir trukmės pasirinkimas mokslškai pagrindžiamas ir validuojamas, kad būtų užtikrintas tinkamas mikrobinės taršos aptikimo jautrumo lygis.

- VIII.5.14. Užbaigus inkubaciją, užpildytus aseptinio proceso imitavimo vienetus tikrina darbuotojai, kurie yra baigę tinkamus mokymus ir yra kvalifikuoti aptikti mikrobiologinę taršą. Toks patikrinimas atliekamas tokiomis sąlygomis, kad būtų lengviau aptikti bet kokią mikrobinę taršą. Be to, užpildytų vienetų mėginiai turi būti naudojami kaip teigiami kontroliniai mėginiai, juos inokuliuojant atitinkamais etaloniniais organizmais ir tinkamai reprezentatyviais vietiniais izoliatais.

- VIII.5.15. Tikslas – nulinis augimas. Bet kuris užterštas vienetas laikomas nesėkmingu aseptinio proceso imitavimu ir imamas šių veiksmų:

- atliekamas tyrimas siekiant nustatyti labiausiai tikėtiną pagrindinę priežastį (-is);
- nustatomos ir įgyvendinamos tinkamos taisomosios priemonės;
- atliekamas pakankamas skaičius sėkmingų aseptinio proceso imitacijų iš eilės (paprastai ne mažiau kaip trys), siekiant įrodyti, kad procesas vėl tapo kontroliuojamas;
- nedelsiant peržiūrėti visi atitinkami įrašai, susiję su aseptine gamyba po paskutinio sėkmingo aseptinio proceso imitavimo. Peržiūros rezultatai apima galimų pažeidimų, susijusių su partijomis, pagamintomis po paskutinio sėkmingo aseptinio proceso imitavimo, rizikos vertinimą. Be to, į tyrimo aprėptį įtraukiamos visos kitos į rinką neišleistos partijos. Priimant bet kokią sprendimą dėl jų išleidimo būsenos atsižvelgiama į tyrimo rezultatus;
- viesiems vaistams, pagamintiems linijoje po proceso imitavimo trikties, taikomas karantinas, kol proceso imitavimo triktis sėkmingai pašalinama;

- f) jei atlikus pagrindinės priežasties tyrimą paaiškėja, kad triktis susijusi su operatoriaus veikla, imamasi veiksmų apriboti susijusio operatoriaus veiklą, kol jis baigs pakartotinius mokymus ir bus pakartotinai įvertintas jo tinkamumas;
 - g) gamyba atnaujinama tik sėkmingai atlikus pakartotinę validaciją.
- VIII.5.16. Visi aseptinio proceso imitavimo ciklai išsamiai dokumentuojami ir apima apdorotų vienetų (pvz., užpildytų, inkubuočių ir neinkubuočių vienetų) sutikrinimą. Dokumentuose pateikiamas užpildytų ir neinkubuočių vienetų pagrindimas. Registruojami visi aseptinio proceso imitavimo metu atlikti intervenciniai veiksmai, įskaitant kiekvieno intervencinio veiksmo pradžios ir pabaigos laiką ir susijusį asmenį (-is). Visi mikrobinės stebėsenos duomenys ir kiti tyrimų duomenys registruojami aseptinio proceso imitavimo partijos įrašė.
- VIII.5.17. Aseptinio proceso imitavimo ciklas nutraukiamas tik tokiomis aplinkybėmis, kai pagal rašytines procedūras reikalaujama komercinės partijas tvarkyti vienodai. Tokiais atvejais atliekamas ir dokumentuojamas tyrimas.
- VIII.5.18. Aseptinio proceso validacija pakartojama, kai konkretus aseptinis procesas nebuvo vykdomas ilgą laiką arba kai atliekami proceso, įrangos, procedūrų ar aplinkos pakeitimai, galintys turėti įtakos aseptiniam procesui, arba kai pridama naujų vaistų talpyklių ar talpyklių uždarymo priemonių derinių.

IX SKIRSNIS

KOKYBĖS KONTROLĖ

- IX.1. Turi būti darbuotojų, baigusių tinkamus mokymus ir turinčių tinkamos patirties mikrobiologijos ir sterilumo užtikrinimo srityse bei išmanančių procesus, kurie padėtų projektuoti gamybos veiklą, aplinkos stebėsenos tvarką ir atlikti tyrimus, kuriais vertinamas mikrobiologiškai susijusių įvykių poveikis sterilaus vaisto saugai.
- IX.2. Žaliavų, komponentų ir vaistų specifikacijose pateikiami reikalavimai dėl mikrobo, kietųjų dalelių ir endotoksinų / pirogenų ribinių verčių, kai manoma, kad tai būtina atsižvelgiant į stebėsenos duomenis ir bendrą taršos kontrolės strategiją.
- IX.3. Atliekamas kiekvienos aseptiškai pripildytų ir galutinai sterilizuotų vaistų partijos biologinio užkrėtimo ribų tyrimas, o į rezultatus atsižvelgiama atliekant galutinę partijos peržiūrą. Biologinio užkrėtimo ribos prieš pat galutinį sterilizuojantį filtrą arba galutinio sterilizavimo procesą nustatomos atsižvelgiant į taikomo metodo efektyvumą. Mėginiai imami taip, kad būtų reprezentatyvūs blogiausio atvejo scenarijui (pvz., laikymo laikotarpio pabaigoje). Jei galutinai sterilizuotiems vaistams nustatomi perteklinio sterilizavimo⁽³⁷⁾ parametrai, biologinio užkrėtimo ribos stebimos tinkamais nustatytais intervalais.
- IX.4. Vaistams, kuriems leidžiamas parametrinis išleidimas, prieš pradedant sterilizavimo ciklą parengiama pagalbinė pripildyto vaisto biologinio užkrėtimo ribų prieš sterilizavimą stebėsenos programa ir atliekama kiekvienos partijos biologinio užkrėtimo ribų analizė. Užpildytų vienetų mėginių ėmimo vietos prieš sterilizavimą grindžiamos blogiausio atvejo scenarijumi ir turi būti reprezentatyvios partijai. Visi organizmai, nustatyti atliekant biologinio užkrėtimo ribų tyrimą, identifikuojami ir nustatomas jų poveikis sterilizavimo proceso veiksmingumui. Tam tikrais atvejais taip pat stebima endotoksinų / pirogenų koncentracija.
- IX.5. Galutiniam vaistui taikomas sterilumo tyrimas turi būti validuotas atitinkamo vaisto atžvilgiu. Šis tyrimas yra tik paskutinis iš keleto svarbių kontrolės priemonių, kuriomis užtikrinamas sterilumas, ir jis negali būti naudojamas vaisto, kuris neatitinka susijusių projektavimo, veiklos ar validacijos parametrų, sterilumui užtikrinti.

⁽³⁷⁾ Šiame priede perteklinis sterilizavimas – procesas, kurio pakanka mikroorganizmų, kurių mažiausia D vertė yra 1 minutė, kiekviui sumažinti bent $12 \log_{10}$.

- IX.6. Sterilumo tyrimas atliekamas aseptinėmis sąlygomis. Be to, sterilumo tyrimams paimti mėginiai turi būti reprezentatyvūs visai partijai, tačiau visų pirma turi būti imami mėginiai iš tų partijos dalių, kurios laikomos keliančiomis didžiausią užteršimo riziką, pavyzdžiui:
- aseptiškai pripildytų vaistų mėginiai imami iš talpyklių, užpildytų partijos gamybos pradžioje ir pabaigoje. Papildomų mėginių ėmimas svarstomas atsižvelgiant į riziką (pvz., po kritinių intervencinių veiksmų),
 - vaistų, kurie buvo sterilizuoti karščiu galutinėse talpyklėse, mėginiai imami iš blogiausio atvejo vietų (pvz., iš galimai vėsiausios arba lėčiausiai įkaistančios kiekvienos įkrovos dalies),
 - vaistų, kurie buvo liofilizuoti, mėginiai imami iš skirtingų liofilizavimo įkrovų.
- Pastaba. Jei gamybos proceso metu gaunamos dalinės partijos (pvz., galutinai sterilizuoti vaistai), imami kiekvienos dalinės partijos mėginiai ir atliekamas kiekvienos dalinės partijos sterilumo tyrimas. Jei reikia, apsvaistoma galimybė kitus galutinio vaisto tyrimus atlikti atskirai.
- IX.7. Kai sterilumo tyrimo rezultatų neįmanoma gauti prieš išleidimą, nes vaisto tinkamumo naudoti laikas yra per trumpas, papildomos proceso kontrolės priemonės bei stebėseną ir (arba) alternatyvūs tyrimo metodai, taikomi siekiant sumažinti nustatytą riziką, mokslškai pagrindžiami ir dokumentuojami.
- IX.8. Bet koks procesas (pvz., garintas vandenilio peroksidas, ultravioletinė spinduliuotė), taikomas sterilumo mėginių išorės paviršiams nukenksminti prieš tyrimą, neturi daryti neigiamo poveikio tyrimo metodo jautrumui ar mėginio patikimumui.
- IX.9. Vaisto tyrimams naudojamų terpių kokybės kontrolė prieš naudojimą tikrinama pagal farmakopėjos reikalavimus. Aplinkos stebėsenai ir aseptinio proceso imitavimui naudojamos terpės prieš naudojimą tiriamos dėl augimo skatinimo, naudojant mokslškai pagrįstą ir paskirtą etaloninių mikroorganizmų grupę, įskaitant tinkamai reprezentatyvius vietinius izoliatus. Terpių kokybės kontrolės tyrimus paprastai atlieka galutinis naudotojas. Naudojimas užsakomaisiais terpių tyrimais ar tiekėjo atliktais terpių tyrimais pagrindžiamas ir tinkamai atsižvelgiama į vežimo ir siuntimo sąlygas.
- IX.10. Atliekant vaisto partijos sertifikavimą / išleidimą, peržiūrimi su klasifikuotomis zonomis susiję aplinkos stebėsenos duomenys ir tendencijų duomenys. Parengiama rašytinė procedūra, kurioje aprašomi veiksmai, kurių reikia imtis, kai aplinkos stebėsenos duomenys neatitinka tendencijų arba viršija nustatytas ribines vertes. Jei vaistų, kurių tinkamumo naudoti laikas yra trumpas, gamybos metu aplinkos duomenų nėra, reikalaujama peržiūrėti naujausius turimus duomenis. Be to, gali būti svarstoma galimybė taikyti greituosius / alternatyvius metodus.
- IX.11. Jei gamyboje taikomi greitieji ir automatizuoti mikrobų tyrimų metodai, tie metodai turi būti validuoti atitinkamam vaistui (-ams) arba procesams.

II PRIEDAS

BIOLOGINIAI IR IMUNOLOGINIAI VAISTAI

I. TAIKymo sritys

- I.1. Šiame priede nustatyti papildomi reikalavimai taikomi gaminant, kontroliuojant ir tiriant biologinius ir imunologinius veterinarinius vaistus, išskyrus inaktyvintus imunologinius veterinarinius vaistus, gaminamus iš patogenų ir antigenų, gautų iš epizootinio vieneto gyvūno ar gyvūnų ir naudojamus tam gyvūnui ar tiems gyvūnams gydyti tame pačiame epizootiniame vienete arba gyvūnui ar gyvūnams gydyti vienete, kuris turi patvirtintą epizootinę sąsają.

Visame priede nuoroda į biologinius veterinarinius vaistus arba biologinius vaistus turi būti suprantama kaip apimanti ir imunologinius vaistus.

- I.2. Antibiotikai paprastai nelaikomi biologiniais vaistais. Nepaisant to, gamintojams patariama laikytis šiame priede nustatytų reikalavimų dėl šiame dokumente aprašytų gamybos procedūrų, naudojamų tokiems veterinariniams vaistams gaminti.

- I.3. 1 lentelėje pateikta gamybos veikla, kuriai paprastai taikomas šis priedas.

1 lentelė

Medžiagos rūšis ir šaltinis	Vaisto pavyzdys	Gamybos etapai, kuriems taikomas šis priedas, žymimi pilka spalva GGP reikalavimai griežtėja nuo ankstyvesnių etapų (pvz., surinkimo) iki galutinių gamybos etapų (vaisto ruošimo, pildymo). Ankstesniuose gamybos etapuose bent jau laikomasi GGP principų.			
Žmogiškasis šaltinis	Iš šlapimo išskirti fermentai, hormonai	Medžiagos rinkimas ⁽¹⁾	Maišymas ir (arba) pirminis perdirbimas	Izoliavimas ir gryninimas	Vaisto ruošimas, pildymas
Gyvūniniai arba augaliniai šaltiniai (genetiškai nemodifikuoti / neredaguoti)	Heparinai, insulinas, fermentai, baltymai, alergenų ekstraktas, imunoserumai	Augalinės ar gyvūninės kilmės medžiagos rinkimas ⁽²⁾	Pjaustymas, maišymas ir (arba) pirminis perdirbimas	Izoliavimas ir gryninimas	Vaisto ruošimas, pildymas
Virusas arba bakterijos / fermentacija / ląstelių kultūra ir kt.	Virusinės arba bakterinės vakcinos; fermentai, baltymai	MCB, WCB, MSL, WSL sudarymas ir priežiūra ⁽³⁾	Ląstelių kultūra ir (arba) fermentacija	Inaktyvinimas, jei taikoma, izoliavimas ir gryninimas	Vaisto ruošimas, pildymas
Biotechnologijos – fermentacija / ląstelių kultūra	Rekombinantiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, alergenai, vakcinos	MCB ir WCB, MSL, WSL sudarymas ir priežiūra ⁽⁴⁾	Ląstelių kultūra ir (arba) fermentacija	Izoliavimas, gryninimas, modifikavimas	Vaisto ruošimas, pildymas
Gyvūniniai šaltiniai (genetiškai modifikuoti / redaguoti)	Rekombinantiniai baltymai	Pagrindinis ir darbinis (genetiškai modifikuotas / redaguotas) bankas	Surinkimas, pjaustymas, maišymas ir (arba) pirminis perdirbimas	Izoliavimas, gryninimas, modifikavimas	Vaisto ruošimas, pildymas

Medžiagos rūšis ir šaltinis	Vaisto pavyzdys	Gamybos etapai, kuriems taikomas šis priedas, žymimi pilka spalva GGP reikalavimai griežtėja nuo ankstyvesnių etapų (pvz., surinkimo) iki galutinių gamybos etapų (vaisto ruošimo, pildymo). Ankstesniuose gamybos etapuose bent jau laikomasi GGP principų.			
Augaliniai šaltiniai (genetiškai modifikuoti / redaguoti)	Rekombinantiniai baltymai, vakcinos, alergenai	Pagrindinis ir darbinis (genetiškai modifikuotas / redaguotas) bankas	Auginimas, surinkimas ⁽⁵⁾	Pirminis ekstrahavimas, izoliavimas, gryninimas, modifikavimas	Vaisto ruošimas, pildymas

⁽¹⁾ Laikomasi GGP principų.

⁽²⁾ Žr. IV skirsnį, kuriame nurodyta, koku mastu taikomi GGP principai.

⁽³⁾ Žr. VI skirsnį, kuriame nurodyta, koku mastu taikoma GGP.

⁽⁴⁾ Žr. VI skirsnį, kuriame nurodyta, koku mastu taikoma GGP. Darbinio ląstelių banko priežiūra turėtų būti vykdoma GGP aplinkoje.

⁽⁵⁾ Taikomi augalinės kilmės pradinių medžiagų gerosios žemės ūkio ir surinkimo praktikos standartai (GŽŪSP).

- I.4. Tais atvejais, kai procesas nuo veikliosios medžiagos išskyrimo / izoliavimo iš biologinio šaltinio iki gatavo vaisto gamybos yra nenutrūkstamas (pvz., veterinariniai vaistai, kuriuos sudaro ląstelės, virusinės vakcinos ar bakteriofagai), visam gamybos procesui taikomi šio reglamento reikalavimai.

II. DARBUOTOJAI

- II.1. Darbuotojams, dirbantiems zonose, kuriose gaminami ir tiriami biologiniai vaistai, (įskaitant valymo ir techninės priežiūros sričių darbuotojus) rengiami pirminiai ir periodiniai pakartotiniai mokymai, susiję su gaminamais vaistais ir atitinkamomis užduotimis, įskaitant vaisto, darbuotojų ir aplinkos apsaugos priemones, taip pat, jei reikia, mokymai mikrobiologijos srityje.
- II.2. Darbuotojai apsaugomi nuo galimo užsikrėtimo gamyboje naudojamais biologiniais veiksniais. Jei biologiniai veiksniai, kaip žinoma, sukelia žmonių ligas, imamas tinkamų priemonių, kad būtų išvengta darbuotojų, dirbančių su šiais veiksniais arba eksperimentiniais gyvūnais, užsikrėtimo. Prireikus siūloma atlikti atitinkamą vakcinaciją ir sveikatos stebėseną, atsižvelgiant į specifines gaminamo vaisto (pvz., BCG vakcina ⁽¹⁾), pasiutligės, brucelių, leptospirozės, tuberkulino preparatai) charakteristikas ir darbuotojų užduotis.
- II.3. Kai atitinkami darbuotojai praneša arba kitu būdu sužinoja apie sveikatos būklę, galinčią daryti neigiamą poveikį vaisto kokybei, patekti į gamybos ar kontrolės zoną uždraudžiama.
- II.4. Jei reikia kuo labiau sumažinti kryžminės taršos galimybę, visų darbuotojų (įskaitant kokybės kontrolės, techninės priežiūros ir valymo sričių darbuotojus) judėjimo apribojimai taikomi remiantis kokybei kylančios rizikos valdymo principais ⁽²⁾. Apskritai darbuotojai negali iš zonų, kuriose patiriama gyvų mikroorganizmų, genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų organizmų, toksinų ar gyvūnų ekspozicija, patekti į zonas, kuriose dirbama su kitais vaistais ar kitais organizmais. Jei toks perėjimas neišvengiamas, įgyvendinamos tinkamos riziką atitinkančios taršos kontrolės priemonės.

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

⁽²⁾ Darbuotojai, patenkantys į izoliuotą zoną, kurioje per pastarąsias 12 valandų su organizmais nebuvo dirbama atviros grandinės operacijose, nelaikomi asmenimis, kuriems kyla užsikrėtimo rizika, išskyrus atvejus, kai atitinkamas organizmas yra biologinis veiksnys, su kuriuo siejamos atitinkamos ligos susijusioje šalyje ar geografinėje vietovėje nėra arba atitinkamai ligai taikomos profilaktinės priemonės, arba atitinkamoje šalyje ar geografinėje vietovėje vykdoma likvidavimo programa.

- II.5. Įgyvendinamos tinkamos priemonės, kad darbuotojai, atliekantys pernešimo funkcijas, neišneštų biologinių veiksnių už gamybos įmonės ribų. Priklausomai nuo biologinio veiksnio rūšies, tokios priemonės gali būti visiškas drabužių pakeitimas ir privalomas nusiprausimas prieš paliekant gamybos zoną.

III. PATALPOS IR ĮRANGA

III.1. **Patalpos**

- III.1.1. Patalpos projektuojamos taip, kad būtų kontroliuojama vaistui ir aplinkai kylanti rizika. Tai galima įgyvendinti naudojant uždaras, švarias arba kontroliuojamas zonas. Konkrečiai:

- a) Labai patogeniški gyvi biologiniai veiksniai tvarkomi izoliuotose zonose (įskaitant kokybės kontrolės operacijas, mokslinių tyrimų ir diagnostikos paslaugas ir kt.). Izoliavimo lygis pritaikomas prie veiksnio patogeniškumo.
- b) Nedarant poveikio izoliavimo priemonėms, kurių gali prireikti dėl tam tikrų biologinių organizmų, kaip numatyta a punkte, biologinių veiksnių gamyba paprastai gali būti vykdoma kontroliuojamose zonose, jeigu ji vykdoma visiškai uždaroje ir sterilizuotoje įrangoje ir visos atitinkamos jungtys atliekamos pagal I priede nustatytus reikalavimus.
- c) Inaktyvinti biologiniai veiksniai tvarkomi švariose zonose. Švarios zonos taip pat naudojamos tvarkant neužkrėstas ląsteles, išskirtas iš daugialąsčių organizmų, ir, jei reikia, filtru sterilizuotas terpes.
- d) Atviros grandinės operacijos, kuriose tvarkomi vaistai ar komponentai, kurie vėliau nesterilizuojami, atitinkamai atvejais atliekamos pagal I priede nustatytus reikalavimus.
- e) Išskyrus maišymo ir vėlesnes pildymo operacijas (arba kai naudojamos uždaros sistemos), tam tikru metu zonoje gali būti tvarkomas tik vienas biologinis veiksnys.
- f) Gamybos operacijos, pvz., ląstelių priežiūra, terpės paruošimas, viruso auginimas ir kt., kurios gali sukelti užteršimą, atliekamos atskirose zonose, išskyrus atvejus, kai gali būti imtasi tinkamų organizacinių ir techninių priemonių taršai išvengti.
- g) Gamybos zonos, kuriose tvarkomi dezinfekcijai ypač atsparūs biologiniai veiksniai (pvz., sporas sudarančios bakterijos), atskiriamos ir specialiai paskiriamos tam konkrečiam tikslui tol, kol biologiniai veiksniai bus inaktyvinti, išskyrus atvejus, kai galima imtis tinkamų organizacinių ir techninių priemonių taršai išvengti.

- III.1.2. Taikant taršos kontrolės strategiją, gamybos patalpų aplinkos taršos kietosiomis dalelėmis ir mikrobais kontrolės lygis pritaikomas prie veikliosios medžiagos, tarpinio produkto ar gatavo vaisto ir gamybos etapo, atsižvelgiant į galimą pradinių medžiagų užterštumo lygį ir vaistui kylančią riziką. Atitinkamai atvejais pagal kokybei kylančios rizikos valdymo principus aplinkos stebėsenos programa papildoma įtraukiant konkrečių mikroorganizmų (t. y. organizmo šeimininko, mielių, pelėsių, anaerobų ir kt.) buvimo nustatymo metodus.

- III.1.3. Gamybos ir laikymo įrenginiai, procesai ir aplinkos klasifikacijos projektuojami taip, kad būtų išvengta pašalinio vaistų užteršimo. Kai procesai nėra uždari ir dėl to vaistas yra veikiamas artimiausios patalpos aplinkos (pvz., pridedant priedus, terpes, buferius, dujas), taikomos atitinkamos kontrolės priemonės, įskaitant inžinerines ir aplinkos kontrolės priemones. Taikomi atitinkami I priede aptariami aspektai, įskaitant aspektus, susijusius su reikalaujamomis aplinkos klasėmis ir susijusiomis kontrolės priemonėmis.

- III.1.4. Oro kondicionavimo įrenginiai projektuojami, konstruojami ir prižiūrimi taip, kad būtų kuo labiau sumažinta kryžminės taršos tarp skirtingų gamybos zonų rizika, kad prireikus būtų užtikrintas atitinkamas izoliavimas, ir gali reikėti, kad jie būtų pritaikyti konkrečiai zonai. Remiantis kokybei kylančios rizikos valdymo principais, apsvaustoma galimybė naudoti vienkartinio oro srauto sistemas.

- III.1.5. Steriliems vaistams perdirbti naudojamos teigiamo slėgio zonos, tačiau tam tikrose zonose neigiamas slėgis patogenų poveikio vietoje yra priimtinas dėl izoliavimo priežasčių. Jei tam tikrą riziką keliančių medžiagų (pvz., patogenų) aseptiniam apdorojimui naudojamos neigiamo slėgio zonos arba saugos spintos, aplink jas turi būti įrengta atitinkamos klasės teigiamo slėgio švari zona. Šios slėgio pakopos aiškiai apibrėžiamos ir nuolat stebimos, taikant atitinkamus pavojaus signalo nustatymus.
- III.1.6. Ventiliaciniai filtrai turi būti hidrofobiniai ir validuoti numatytam jų naudojimo laikotarpiui, o jų vientisumas tikrinamas atitinkamais intervalais, remiantis atitinkamais kokybei kylančios rizikos valdymo principais.
- III.1.7. Jei tai būtina taršos rizikai sumažinti, įrangos perkėlimo patalpose ir persirengimo patalpose įrengiamas blokavimo mechanizmas arba kita tinkama sistema, neleidžianti vienu metu atidaryti daugiau kaip vieno durų. Persirengimo patalpose tiekiamas oras, filtruotas pagal tą patį standartą, kaip ir darbo zonoje, ir jose įrengiami oro ištraukimo įrenginiai, užtikrinantys tinkamą oro cirkuliaciją, nepriklausomą nuo darbo zonos oro cirkuliacijos. Įrangos perkėlimo patalpos paprastai vėdinamos tokiu pačiu būdu, tačiau gali būti priimtinos ir nevėdinamos perkėlimo patalpos arba patalpos, kuriose įrengtas tik oro tiekimas.
- III.1.8. Nutekamųjų vamzdžių sistemos suprojektuojamos taip, kad nuotekas būtų galima veiksmingai neutralizuoti arba nukenksminti, siekiant sumažinti kryžminės taršos riziką. Siekiant kuo labiau sumažinti išorės aplinkos užteršimo riziką, laikomasi vietos teisės aktų, atsižvelgiant į riziką, susijusią su biologiškai pavojingų atliekų pobūdžiu.

Izoliavimas

- III.1.9. Izoliavimo patalpos suprojektuojamos taip, kad jas būtų galima lengvai dezinfekuoti, ir joms būdingos šios savybės:
- a) nėra tiesioginės ventiliacijos į išorę;
 - b) vėdinimas oru esant neigiamam slėgiui. Oras ištraukiamas per HEPA filtrus ir recirkuliuojamas tik į tą pačią zoną, su sąlyga, kad naudojamas tolesnis HEPA filtravimas (paprastai ši sąlyga būtų įvykdyta nukreipiant recirkuliuojamą orą į įprastą tos zonos tiekiamo oro HEPA filtrą). Oro recirkuliacija tarp zonų yra priimtina tik tuo atveju, jei oras prateka per du ištraukiamo oro HEPA filtrus, kurių pirmojo vientisumas nuolat stebimas, ir yra tinkamų priemonių, kad sugedus šiam filtrui būtų galima saugiai išleisti ištraukiamą orą.

Kai neigiamo slėgio zonos naudojamos aseptiniam ypatingą riziką keliančių medžiagų apdorojimui, jos derinamos su atitinkamos klasės teigiamo slėgio švaria zona (padidinto slėgio patalpa (angl. *pressure bubble*) arba žemo slėgio patalpa (angl. *sink airlock*). Šios slėgio pakopos aiškiai apibrėžiamos ir nuolat stebimos, taikant atitinkamus pavojaus signalo nustatymus;
 - c) nukrypstant nuo b punkto, oras iš gamybos zonų, naudojamų egzotiniams organizmams ⁽³⁾ tvarkyti, išleidžiamas per du paeiliui įrengtus HEPA filtrus, o oras iš gamybos zonų neturi būti recirkuliuojamas;
 - d) įdiegiama sistema skystoms nuotekoms, įskaitant užterštą kondensatą iš sterilizatorių, biogeneratorių ir kt., surinkti ir dezinfekuoti. Be to, kietosios atliekos, įskaitant gyvūnų skerdenas, atitinkamai dezinfekuojamos, sterilizuojamos arba sudeginamos. Užteršti filtrai išimami saugiu būdu;
 - e) persirengimo patalpos suprojektuojamos ir naudojamos kaip oro sandarinimo patalpos ir, jei reikia, jose įrengiamos prausyklos ir dušai. Oro slėgio skirtumai turi būti tokie, kad tarp darbo zonos ir išorės aplinkos nebūtų oro srauto ir nekiltų išorinių drabužių, dėvimų už zonos ribų, užteršimo pavojus;

⁽³⁾ Šiame priede egzotinis organizmas – biologinis veiksnys, su kuriuo siejamos atitinkamos ligos susijusioje šalyje ar geografinėje vietovėje nėra arba atitinkamai ligai taikomos profilaktinės priemonės, arba atitinkamoje šalyje ar geografinėje vietovėje vykdoma likvidavimo programa.

- f) įrengiama oro sandarinimo patalpos sistema, skirta įrangai perkelti, sukonstruota taip, kad tarp darbo zonos ir išorės aplinkos nebūtų užteršto oro srauto arba nekiltų oro sandarinimo patalpoje esančios įrangos užteršimo pavojus. Oro sandarinimo patalpa turi būti tinkamo dydžio, kad būtų galima veiksmingai nukenksminti per ją perkeliama medžiagų paviršių. Apsvarstoma galimybė ant durų blokavimo mechanizmo įrengti laikmatį, kad būtų skiriama pakankamai laiko dezinfekcijos procesui veiksmingai atlikti;
- g) tam tikrais atvejais saugiam atliekų pašalinimui ir sterilių daiktų įvedimui naudojamas barjerinis dviejų durų autoklavas.

III.1.10. Izoliavimo priemonės ir procedūros, taikomos siekiant užtikrinti operatoriaus ir aplinkos saugą, neturi prieštarauti priemonėms ir procedūroms, kurių reikia vaisto kokybei užtikrinti.

Kelių vaistų gamybai skirtas įrenginys

III.1.11. Biologinių medžiagų gamyba kelių vaistų gamybai skirtame įrenginyje yra priimtina, jei įgyvendinamos tinkamos kryžminės taršos prevencijos priemonės, pavyzdžiui:

- priemonės, kuriomis siekiama išvengti nesusijusių zonų ar įrangos kryžminio užteršimo (pvz., vienkartinio naudojimo komponentų naudojimas ir inžinerinės priemonės, pvz., uždaros sistemos),
- validuotos valymo ir kenksmingumo šalinimo procedūros prieš vėlesnę kitų vaistų gamybą, įskaitant šildymo, vėdinimo ir oro kondicionavimo (ŠVOK) sistemą,
- aplinkos stebėseną gretimose zonose – gamybos metu ir užbaigus valymą ir kenksmingumo pašalinimą – specialiai pritaikyta gaminamam mikroorganizmui. Tinkamai atsižvelgiama į riziką, kylančią dėl tam tikros stebėsenos įrangos (pvz., ore esančių dalelių stebėsenos) naudojimo zonose, kuriose tvarkomi gyvi ir (arba) sporas sudarantys organizmai,
- vaistų, įrangos, pagalbinės įrangos (pvz., kalibravimo ir validacijos) ir vienkartinių reikmenų judėjimo / pašalinimo kontrolės priemonės, siekiant išvengti kitų zonų, kitų vaistų ar skirtingų vaisto etapų užteršimo (pvz., išvengti inaktyvintų ar toksoidinių vaistų užteršimo neinaktyvintais vaistais),
- daugiaserijinė gamyba.

Jei gamybos metu iš skirtingų pradinių medžiagų gaminamos kelios nedidelės partijos, svarstant, ar priimtina vienu metu gaminti kelias partijas, atsižvelgiama į tokius veiksnius kaip donorų sveikatos būklė ir visiško vaisto praradimo rizika.

III.1.12. Atliekant baigiamąsias operacijas (vaisto ruošimą, pildymą ir pakavimą), vertinant, ar reikalingi specialūs įrenginiai, taip pat atsižvelgiama į specifines atitinkamo biologinio vaisto charakteristikas ir kitų tame pačiame įrenginyje tvarkomų vaistų, įskaitant bet kokius nebiologinius vaistus, charakteristikas.

Kitos baigiamųjų operacijų kontrolės priemonės gali apimti poreikį nustatyti specialias pridėjimo sekas, maišymo greitį, laiką ir temperatūros kontrolę, šviesos poveikio ribas, taip pat izoliavimo ir valymo procedūras įvykus išsiliejimui.

III.2. Įranga

III.2.1. Įranga, naudojama tvarkant gyvus organizmus ir ląsteles, įskaitant mėginių ėmimo įrangą, turi būti tinkama siekiant išvengti užteršimo perdurbimo metu, sudaryti palankias sąlygas kenksmingumo šalinimui ir sterilizavimui (kai taikoma) ir išvengti skirtingų organizmų ar vaistų maišaties.

Ypatingas dėmesys skiriamas kontrolės priemonėms, kuriomis siekiama išvengti kryžminės taršos iš nestacionarių įrangos dalių, kaip antai vamzdžių, vožtuvų ir filtrų, (pvz., tinkamas jų funkcijos nurodymas).

- III.2.2. Biologinių veiksnių ar vaistų laikymui naudojama įranga turi būti tinkama ir naudojama taip, kad būtų išvengta bet kokios galimos maišaties. Visi saugomi reikmenys aiškiai ir nedviprasmiškai paženklunami ir laikomi sandariose talpyklėse.
- III.2.3. Tam tikrais atvejais įrangoje sumontuojamos registravimo ir (arba) pavojaus signalo sistemos (pvz., įrangoje, kurioje reikalinga temperatūros kontrolė). Siekiant išvengti gedimų, įgyvendinama prevencinės techninės priežiūros sistema ir atliekama užregistruotų duomenų tendencijų analizė.
- III.2.4. Pirminiam izoliavimui naudojama uždara įranga suprojektuojama ir periodiškai tikrinama taip, kad būtų užtikrinta biologinių veiksnių patekimo į artimiausią darbo aplinką prevencija. Dujų įleidimo ir išleidimo angos apsaugomos taip, kad būtų užtikrintas tinkamas izoliavimas, pvz., naudojant sterilizuojančius hidrofobinius filtrus. Medžiagos įvedamos arba pašalinamos naudojant sterilizuojamą uždara sistemą arba, jei įmanoma, atitinkamą laminarinį oro srautą.
- III.2.5. Prireikus įranga tinkamai sterilizuojama taikant validuotą metodą. Grynimui, atskyrimui ar koncentravimui naudojama įranga sterilizuojama arba dezinfekuojama bent jau kiekvieną kartą, kai naudojamas kitas produktas. Siekiant nustatyti įrangos tinkamumo naudoti trukmę, tiriamas sterilizavimo metodų poveikis įrangos veiksmingumui ir tinkamumui.
- III.2.6. Kai tinkama, naudojamos vietinio valymo ⁽⁴⁾ ir vietinio sterilizavimo garais ⁽⁵⁾ (toliau – vietinis sterilizavimas) sistemos. Fermentacijos indų vožtuvus turi būti galima visiškai sterilizuoti garais.
- III.2.7. Liofilizavimo įrenginiams pakrauti reikalinga tinkama švari / izoliuota zona. Iškraunant liofilizavimo įrenginius užteršiama artimiausia aplinka. Todėl naudojant vieno durų liofilizavimo įrenginius, švarioji patalpa nukenksminama prieš tai, kai į zoną įvedama kita gamybos partija, nebent toje partijoje yra to paties organizmo (-ų). Dviejų durų liofilizavimo įrenginiai sterilizuojami po kiekvieno ciklo, išskyrus atvejus, kai jie atidaromi švarioje zonoje. Liofilizavimo įrenginiai sterilizuojami pagal I priedą. Jei vykdoma daugiaserijinė gamyba, jie sterilizuojami bent jau po kiekvienos tokios gamybos.

IV. GYVŪNAI

Gyvūnų ar gyvūninių medžiagų naudojimui veterinarinių vaistų gamyboje taikomi specialūs papildomi reikalavimai:

- a) biologinės medžiagos ir vaistai turi atitikti naujausią Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo versiją;
- b) gyvūninės kilmės medžiagų specifikacijose prireikus atsižvelgiama į tokius aspektus kaip gyvūnų amžius, svoris ir sveikatos būklė, laikantis rinkodaros leidimo sąlygų;
- c) kai taikoma, laikomasi farmakopėjos reikalavimų, įskaitant poreikį nustatytuose etapuose atlikti konkrečius tyrimus;
- d) sukuriami sveikatos programa, skirta susirūpinimą keliančių atsitiktinai patekusių medžiagų (zoonotinių ligų, gyvūnų donorų ligų) stebėsenai. Rengiant tokią programą būtina konsultuotis su specialistais. Atliekant rizikos ir rizikos mažinimo veiksnių vertinimą, visų pirma atsižvelgiama į patikimų šaltinių ataskaitas dėl ligos paplitimo nacionaliniu mastu. Tokie šaltiniai, be kita ko, yra Pasaulio gyvūnų sveikatos organizacija (WOAH) ⁽⁶⁾, taip pat informacija apie sveikatos stebėsenos ir kontrolės programą (-as) nacionaliniu ir vietos lygmenimis;

⁽⁴⁾ Šiame priede vietinis valymas – paprastai automatizuotas metodas, naudojamas įrangos, vamzdynų, indų ir susijusių jungiamųjų dalių vidiniams paviršiams valyti jų neišmontuojant.

⁽⁵⁾ Šiame priede vietinis sterilizavimas garais – paprastai automatizuotas metodas, kai garais sterilizuojami įrangos, vamzdynų, indų ir susijusių jungiamųjų dalių vidiniai paviršiai, neišmontuojant įrangos.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) gyvūnų donorų sveikatos sutrikimų atvejai tiriami atsižvelgiant į jų tinkamumą ir sąlytį turėjusių gyvūnų tinkamumą toliau naudoti (vykdant gamybą, naudojant kaip pradinių medžiagų ir žaliavų šaltinius, vykdant kokybės kontrolę ir atliekant saugos tyrimus). Sprendimai dokumentuojami.

Nustatoma retrospektyvinės analizės procedūra, kuria remiantis priimami sprendimai dėl biologinės veikliosios medžiagos ar vaisto, kuriuose buvo naudojamos gyvūninės kilmės pradinės medžiagos ar žaliavos arba į kuriuos jų buvo pridėta, tolesnio tinkamumo. Vykdam šį sprendimų priėmimo procesą gali būti pakartotinai tiriami išsaugoti iš to paties gyvūno donoro (jei taikoma) anksčiau paimti mėginiai, siekiant nustatyti paskutinį atvejį, kai paimta medžiaga buvo be užkrato.

Terapinių medžiagų, naudojamų gyvūnams donorams gydyti, išlauka dokumentuojama ir naudojama nustatant laikotarpį, kuriais šie gyvūnai turi būti pašalinti iš programos;

- f) ypatingas dėmesys skiriamas gyvūnų donorų infekcijų prevencijai ir stebėsenai, be kita ko, atsižvelgiant į aspektus, susijusius su gyvūnų kilme, patalpomis, gyvulininkyste, biologinio saugumo procedūromis, tyrimų atlikimo tvarka arba kraiko ir pašarinių žaliavų kontrole. Tai ypač svarbu gyvūnams, neužkrėstiems nurodytais patogenais ⁽⁷⁾, kuriems taikomi Europos farmakopėjos monografijos reikalavimai. Nustatoma kitų kategorijų gyvūnų (pvz., sveikų pulkų ar bandų) laikymo ir sveikatos stebėseną;
- g) vaistų, pagamintų iš gyvūnų, kurie buvo genetiškai modifikuoti arba kurių genomai buvo redaguotas, atsekamumas užtikrinamas kuriant tokius gyvūnus iš gyvūnų donorų;
- h) biologinių veikliųjų medžiagų bei vaistų gamybai ir kontrolei naudojamų gyvūnų laikymo patalpos atskiriamos nuo gamybos ir kontrolės zonų. Tokiose patalpose taikomos tinkamos izoliavimo ir (arba) švarios zonos priemonės ir jos atskiriamos nuo kitų gyvūnų laikymo vietų. Ypač svarbu užtikrinti, kad gyvūnų laikymo patalpos, kuriose laikomi gyvūnai, naudojami kokybės kontrolei naudojant patogeninius biologinius veiksnus, būtų tinkamai izoliuotos;
- i) gamybos vietoje gyvūnai, biologiniai veiksniai ir su jais atliekami tyrimai tinkamai identifikuojami, kad būtų išvengta bet kokios painiavos rizikos ir būtų kontroliuojami visi nustatyti pavojai;
- j) įgyvendinamos tinkamos priemonės, skirtos iš skerdyklų gautų gyvūninės kilmės medžiagų kokybei ir atsekamumui užtikrinti. Visų pirma sutartyje / tiekimo susitarime su skerdykla numatomos priemonės, būtinos gautų medžiagų atsekamumui užtikrinti, taip pat numatomas tinkamos higienos ir kitų būtinų kontrolės priemonių įgyvendinimas skerdykloje;
- k) tiekimo grandinėje ir vežant gyvūnus ar gyvūnines medžiagas, naudojamas veterinariniams vaistams gaminti, taikoma tinkama kontrolė (pagrįsta kokybei kylančios rizikos valdymo principais), įskaitant išsamius dokumentus atsekamumui užtikrinti. Užtikrinamas atsekamumas, įskaitant medžiagos judėjimą tarp pirminio surinkimo, dalinio ir galutinio gryninimo vietų, laikymo vietų, centrų, konsolidatorių ir tarpininkų. Išsami informacija apie tokias priemones registruojama, visi pažeidimai užregistruojami, tiriami ir imami veiksmai.

⁽⁷⁾ Šiame priede terminas „neužkrėsti nurodytais patogenais“ vartojamas kalbant apie gyvūnus, kurie nėra užkrėsti konkrečiais patogenais. Tokie pulkai ar bandos gyvena bendroje aplinkoje ir turi savo prižiūrėtojus, kurie neturi jokio sąlyčio su grupėmis, neužkrėstomis nenurodytais patogenais.

V. PRADINĖS MEDŽIAGOS IR ŽALIAVOS

- V.1. Biologinių pradinių medžiagų ir žaliavų (pvz., krioprotektantų, maitinančiųjų ląstelių, reagentų, kultūrų terpės, buferinių tirpalų, serumo, fermentų, citokinų, augimo faktorių) šaltinis, kilmė ir tinkamumas aiškiai apibrėžiami rašytinėse specifikacijose. Specifikacijose pateikiami kokybės reikalavimai, būtini siekiant užtikrinti medžiagų tinkamumą naudoti pagal numatytą paskirtį ir kuo labiau sumažinti kintamumą, (kuriuose nurodomi atitinkami gamybos ir kontrolės aspektai). Ypač svarbi mikrobiologinė kontrolė. Nustatytos specifikacijos atitinka rinkodaros leidimo sąlygas. Pradinės medžiagos ir žaliavos tinkamai identifikuojamos įvairiais gamybos etapais.
- V.2. Jei tyrimo (-ų), reikalingo pradinėms medžiagoms išleisti, rezultatų reikia laukti ilgai (pvz., sterilumo tyrimo), gali būti leistina pradines medžiagas perdirbti, kol dar nėra gauti tyrimo (-ų) rezultatai, su sąlyga, kad rizika, jog gali būti panaudota galimai netinkama naudoti medžiaga, ir galimas jos poveikis kitoms partijoms yra suprantami ir vertinami pagal kokybei kylančios rizikos valdymo principus. Tokiais atvejais gatavas vaistas išleidžiamas tik gavus patenkinamus šių tyrimų rezultatus.
- V.3. Įvertinama pradinių medžiagų ir žaliavų užteršimo rizika joms keliant tiekimo grandinę, ypatingą dėmesį skiriant USE. Taip pat atsižvelgiama į medžiagas, kurios tiesiogiai liečiasi su gamybos įranga arba vaistu, (pvz., terpių užpildymo tyrimams naudojamas terpes ir lubrikantus, kurie gali liestis su vaistu).
- V.4. Įgyvendinama I priede nustatytais principais pagrįsta vaisto apsaugos ir tirpalų, buferinių tirpalų bei kitų priedų ruošimo kontrolės strategija. Pradinių medžiagų ir žaliavų kokybės bei aseptinės gamybos proceso kontrolė yra ypač svarbi vaistų, kurių negalima galutinai sterilizuoti, atžvilgiu.
- V.5. Jei pradines medžiagas ir žaliavas reikia sterilizuoti, kai įmanoma, jos sterilizuojamos karščiu. Prireikus gali būti taikomi ir kiti tinkami metodai biologinėms medžiagoms inaktyvinti (pvz., švitinimas ir filtravimas).
- V.6. Ankstyvuosiuose gamybos etapuose antibiotikų naudojimo siekiant sumažinti biologinio užkrėtimo ribas (pvz., biologinio užkrėtimo ribas, susijusias su gyvų audinių ir ląstelių pirkimu) paprastai vengiama. Jų naudojimas tinkamai pagrindžiamas. Tokiais atvejais antibiotikai pašalinami iš gamybos proceso rinkodaros leidime nurodytu etapu.
- V.7. Visoje tiekimo grandinėje įgyvendinamos tinkamos priemonės, kad būtų užtikrintas veterinarinių vaistų gamyboje naudojamų gyvūninės ir žmogiškos kilmės medžiagų atsekamumas.

Vykdam atšaukimo procedūras atsižvelgiama į donoro (žmogaus ar gyvūno) sveikatos informaciją, turinčią įtakos veterinarinio vaisto kokybei, kuri tampa prieinama po pirkimo.

VI. PASĖLIŲ IR LĄSTELIŲ BANKŲ SISTEMA

- VI.1. Siekiant išvengti nepageidaujamo savybių pokyčio, kuris gali atsirasti dėl pakartotinio persėjimo ar daugybės kartų formavimo, biologinių medžiagų ir vaistų, gautų naudojant mikrobų kultūrą, ląstelių kultūrą arba dauginant embrionus ir gyvūnus, gamyba grindžiama pirminių ir darbinių pasėlių^(*) ir (arba) ląstelių bankų sistema^(*).

^(*) Šiame priede pirminis pasėlis – mikroorganizmų, kurie iš bendros masės paskirstomi į talpykles ir perdirbami kartu atliekant vieną operaciją taip, kad būtų užtikrintas vienodumas ir stabilumas bei išvengta užteršimo, kultūra.

Šiame priede darbinis pasėlis – mikroorganizmo kultūra, gauta iš pirminio pasėlio ir skirta naudoti gamybai.

^(*) Šiame priede pagrindinis ląstelių bankas – ląstelių, kurios per vieną operaciją paskirstomos į talpykles, kartu perdirbamos ir laikomos taip, kad būtų užtikrintas vienodumas ir stabilumas bei išvengta užteršimo, kultūra.

Šiame priede darbinis ląstelių bankas – ląstelių kultūra, gauta iš pagrindinio ląstelių banko ir skirta naudoti gamybinėms ląstelių kultūroms ruošti. Genetiškai modifikuoto / genetiškai redaguoto darbinio banko sąvokos naudojamos ta pačia reikšme, tačiau jos naudojamos kalbant apie genetiškai modifikuotus augalus ar gyvūnus arba augalus ir gyvūnus, kurių genomas buvo redaguotas.

- VI.2. Kartų (dvigubėjimų, persėjimų), susiformavusių nuo pasėlio arba ląstelių banko sudarymo iki veikliosios biologinės medžiagos naudojimo ir gatavo vaisto pagaminimo, skaičius atitinka rinkodaros leidimo specifikacijas.
- VI.3. Vykdamas vaisto gyvavimo ciklo valdymą, pasėliai ir ląstelių bankai, įskaitant pirmines ir darbinės kartas, kuriami įrodomai tinkamomis sąlygomis, įskaitant kontroliuojamą aplinką, kuri yra tinkama pasėliui ir ląstelių bankui bei juos tvarkantiems darbuotojams apsaugoti. Be to, sudarant pasėlį ir ląstelių banką, jokia kita gyva ar infekcinė medžiaga (pvz., virusas, ląstelių linijos ar ląstelių kamienai) tuo pačiu metu negali būti tvarkomi toje pačioje zonoje arba tų pačių asmenų.
- VI.4. Iki pirminio pasėlio ar ląstelių banko sudarymo etapų, kuriuose gali būti taikomi tik GGP principai, turi būti prieinami dokumentai, padedantys užtikrinti atsekamumą, įskaitant dokumentus, susijusius su sudarymo metu naudojamais komponentais, galinčiais turėti įtakos vaisto saugai, (pvz., biologinės kilmės reagentais); šie dokumentai apima pradinį gavimą ir genetinį tobulinimą, jei taikoma. Jei tai vakcinos, būtina laikytis Europos farmakopėjos monografijos „Veterinarijos vakcinos“ (01/2023:0062) reikalavimų.
- VI.5. Sudarius pagrindinius bei darbinius ląstelių bankus ir pirminius bei darbinius pasėlius, laikomasi karantino ir išleidimo procedūrų, įskaitant tinkamą teršalų apibūdinimą ir tyrimus. Jų nuolatinis tinkamumas naudoti taip pat įrodomas nuosekliomis iš eilės pagamintų vaisto partijų charakteristikomis ir kokybe. Pasėlių ir bankų stabilumo ir regeneravimo įrodymai dokumentuojami, o įrašai saugomi taip, kad būtų galima įvertinti tendencijas.
- VI.6. Pasėliai ir ląstelių bankai laikomi ir naudojami taip, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo (pvz., laikomi garų fazės skystame azote sandariose talpyklėse) arba pakitimo rizika. Kontrolės priemonės, taikomos skirtingų pasėlių ir (arba) ląstelių laikymui toje pačioje zonoje ar įrangoje, turi padėti išvengti maišaties ir jomis atsižvelgiama į infekcinę medžiagų pobūdį, kad būtų išvengta kryžminės taršos.
- VI.7. Laikymo talpyklės sandarinamos, aiškiai paženklinamos ir laikomos tinkamoje temperatūroje. Tvarkomas atsargų aprašas. Laikymo temperatūra nuolat registruojama ir stebimas skysto azoto, jei jis naudojamas, lygis. Registruojami nukrypimai nuo nustatytų ribinių verčių ir taisomieji bei prevenciniai veiksmai, kurių imtasi.
- VI.8. Siekiant kuo labiau sumažinti visų atsargų praradimo riziką, pageidautina, kad atsargos būtų suskirstytos į dalis ir saugomos skirtingose vietose. Tokiose vietose vykdoma kontrolė turi suteikti ankstesnėse dalyse nurodytus patikrinimus.
- VI.9. Atsargų laikymo ir tvarkymo sąlygos valdomos laikantis tų pačių procedūrų ir parametrų. Kai talpyklės išimamos iš pasėlių / ląstelių bankų valdymo sistemos, talpyklės atgal į atsargų saugyklą negrąžinamos.
- VII. GAMYBA
- VII.1. Kokybei kylančios rizikos valdymo principai įgyvendinami visuose biologinių veterinarinių vaistų gamybos etapuose, siekiant kuo labiau sumažinti proceso kintamumą ir pagerinti atkuriamumą. Įgyvendintų priemonių veiksmingumas iš naujo įvertinamas vaisto kokybės peržiūros metu.
- VII.2. Nustatomi, validuojami bei dokumentuojami kritiniai darbiniai (proceso) parametrai ir kiti įvesties parametrai, turintys įtakos vaisto kokybei, ir įrodoma, kad jie atitinka reikiamus parametrus.
- VII.3. Gamybos proceso pakeitimai turi atitikti 26 straipsnio 3 dalyje nustatytus reikalavimus. Be to, periodiškai vertinamas gamybos proceso metu padarytų pakeitimų bendras poveikis gatavo vaisto kokybei, saugai ir veiksmingumui.

- VII.4. Jei naudojamos pradinės medžiagos iš skirtingų donorų, taikomos tinkamos kontrolės priemonės, kad būtų kuo labiau sumažinta kryžminės taršos ar maišaties rizika.
- VII.5. Biologinių medžiagų, kurių negalima sterilizuoti (pvz., filtruojant), perdirbimas atliekamas aseptiškai, kad į jas patektų kuo mažiau teršalų. Įgyvendinami I priede nustatyti aseptinės gamybos reikalavimai.
- VII.6. Rinkodaros leidimo sąlygose arba, kai tinkama, farmakopėjos monografijose nustatoma, ar ir iki kurio etapo biologinių veterinarinių vaistų gamyboje naudojamos medžiagos gali turėti tam tikrą biologinio užkrėtimo lygį, ar jos turi būti sterilios. Siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi nustatytų ribinių verčių, vykdoma tinkama kontrolė.
- VII.7. Visuose gamybos ir kontrolės etapuose įgyvendinamos tinkamos priemonės, kad būtų išvengta nepageidaujamo biologinio užkrėtimo ir susijusių metabolitų bei endotoksinų atsiradimo arba jie būtų kuo labiau sumažinti.
- VII.8. Gaminių ir medžiagų perkėlimo į gamybos zonas kontrolės strategija įgyvendinama remiantis kokybei kylančios rizikos valdymo principais. Kai taikytina, įgyvendinamos šios priemonės:
- vykdant aseptinius procesus, termiškai stabilūs gaminiai ir medžiagos, patenkantys į švorią / izoliuotą zoną⁽¹⁰⁾, turėtų būti perkeliama per dviejų durų autoklavą arba krosnį. Karščiui jautrūs gaminiai ir medžiagos į zoną patenka per oro sandarinimo patalpą su blokuojančiomis durimis, kur jiems taikomos veiksmingos paviršiaus sanitarinio apdorojimo procedūros. Gaminius ir medžiagas leidžiama sterilizuoti kitur, jei naudojamos kelios pakuotės, atsižvelgiant į patekimo į švorią zoną etapų skaičių, ir jie į zoną patenka per oro sandarinimo patalpą, taikant tinkamas paviršiaus sanitarinio apdorojimo priemones;
 - įranga, stiklo indai, vaistų talpyklių išoriniai paviršiai ir kitos tokios medžiagos, prieš juos perkeliama iš izoliuotos zonos, dezinfekuojami taikant validuotą metodą. Į zoną arba iš jos perkeliama tik minimalus medžiagų kiekis;
 - pageidautina, kad skystos arba kietos atliekos, pvz., atliekos po kiaušinių surinkimo, vienkartiniai kultūrų buteliukai, nepageidaujamos kultūros ar biologiniai veiksniai, būtų sterilizuojamos arba dezinfekuojamos prieš jas perkeliama iš izoliuotos zonos. Tačiau kai kuriais atvejais gali būti tikslinga naudoti sandarias talpykles ar vamzdynus;
 - kai tinkama, ypatingos svarbos žaliavos (pvz., kultūros terpės ir buferiniai tirpalai) gamybos proceso metu turi būti matuojamos arba sveriamos (pvz., dėl kintamumo); nedidelės šių žaliavų atsargos gali būti laikomos gamybos zonoje nustatytą laikotarpį, remiantis apibrėžtais kriterijais, (pvz., partijos gamybos arba daugiaserijinės gamybos laikotarpiu).
- VII.9. Turi būti įrodyta, kad kultūros terpės augimą skatinančios savybės yra tinkamos pagal numatytą paskirtį. Jei įmanoma, terpė sterilizuojama *in situ*.
- VII.10. Medžiagos ar kultūros į fermentatorius ir kitus indus pridedamos ir mėginiai imami kruopščiai kontroliuojamomis sąlygomis, kad būtų išvengta užteršimo, o jei tai gyvi mikroorganizmai – jų išsiskyrimo. Papildymo arba mėginių ėmimo metu patikrinama, ar indai yra tinkamai sujungti. Dujos, terpės, rūgštys ar šarmai, priešpučiai ir kitos medžiagos, dedamos į sterilius biogeneratorius, prireikus turi būti sterilūs.
- VII.11. Gali reikėti nuolat stebėti kai kuriuos gamybos procesus, pvz., fermentaciją (pvz., nuolat stebėti tokius parametrus kaip temperatūra, pH, pO₂, CO₂ ir maitinimo ar anglies šaltinio tiekimo greitis ląstelių augimo atžvilgiu) ir tokie duomenys įtraukiami į partijos įrašą. Ypatingas dėmesys skiriamas kokybės kontrolei, kurios reikia, kai naudojama nuolatinė kultūra.

⁽¹⁰⁾ Šiame priede švori / izoliuota zona – zona, sukonstruota ir eksploatuojama taip, kad vienu metu būtų pasiekti ir švrios zonos, ir uždaro zonos tikslai.

- VII.12. Gamybos metu kiek įmanoma vengiama lašelių ir putų susidarymo arba jis kuo labiau sumažinamas. Centrifuguojant ir maišant vaistus gali susidaryti aerosolis. Todėl tokia veikla tinkamai izoliuojama, kad būtų kuo labiau sumažinta kryžminės taršos rizika arba, jei reikia, rizika operatoriams ar aplinkai.
- VII.13. Atsitiktinai išsiliejusios medžiagos, ypač gyvi organizmai, pašalinami greitai ir saugiai. Kiekvienam organizmui ar giminingų organizmų grupėms turi būti parengtos validuotos kenksmingumo šalinimo priemonės. Kai naudojamos skirtingos vienos rūšies bakterijų padermės arba labai panašūs virusai, kenksmingumo šalinimo procesas gali būti validuojamas naudojant vieną reprezentatyvią padermę, nebent yra pagrindo manyti, kad jų atsparumas atitinkamam veiksniai (-iams) gali reikšmingai skirtis.
- VII.14. Gamybos ir kontrolės medžiagos, įskaitant dokumentus, kurios yra akivaizdžiai užterštos, pavyzdžiui, dėl išsiliejimo ar aerosolių, arba jei tai susiję su galimai pavojingu organizmu, tinkamai nukenksminamos arba informacija perduodama kitomis priemonėmis.
- VII.15. Imamasi atsargumo priemonių, kad inkubacijos metu būtų išvengta užteršimo ar painiavos. Užkrėstoms ir neužkrėstoms talpyklėms, taip pat paprastai skirtingiems organizmams ar ląstelėms naudojami atskiri inkubatoriai. Inkubatoriai, kuriuose yra daugiau kaip vienas organizmas ar ląstelių tipas, yra priimtini tik tuo atveju, jei imamasi tinkamų veiksmų inkubatoriams sandarinti, jų paviršiui nukenksminti ir talpyklėms atskirti. Kultūros indai ir kitos talpyklės kruopščiai ir aiškiai paženklinami. Nustatomos specialios inkubatorių valymo / kenksmingumo šalinimo procedūros.
- VII.16. Tais atvejais, kai gamybos metu virusas inaktyvinamas arba pašalinamas, imamasi priemonių, kad būtų išvengta apdorotų vaistų pakartotinio užteršimo neapdorotais vaistais rizikos. Indai su inaktyvintais vaistais neturi būti atidaromi ir jų mėginiai neturi būti imami zonose, kuriose yra gyvų biologinių veiksmų. Sterilūs vaistai tvarkomi ir aseptinė gamyba turi būti vykdoma pagal I priedą.
- VII.17. Gyvų organizmų inaktyvinimo procesas validuojamas. Jei tai vaistai, kurie inaktyvinami pridedant reagento (pvz., mikroorganizmų gaminant vakciną), procesu užtikrinamas visiškas gyvo organizmo kenksmingumo pašalinimas ir užkertamas kelias bet kokiam vėlesniam užteršimui nuo bet kokio įrangos paviršiaus.
- VII.18. Jei daugiaserijinėje gamyboje ir kelių vaistų gamybos aplinkoje naudojama chromatografijos įranga, įgyvendinama tinkama matricų, korpusų ir susijusios įrangos kontrolės strategija (pagrįsta rizikos valdymo principais). Nepatartina pakartotinai naudoti tą pačią matricą įvairiuose perdirbimo etapuose. Kai toks pakartotinis naudojimas atliekamas, jis pagrįdžiamas tinkamais validacijos duomenimis. Nustatomi chromatografinių kolonėlių priimtumo kriterijai, veikimo sąlygos, regeneravimo metodai, naudojimo trukmė ir sanitarinio apdorojimo arba sterilizavimo metodai.
- VII.19. Reikalavimai, taikomi naudojant apšvitintą įrangą ir medžiagas, nustatyti VII priede.
- VII.20. Pripildymas atliekamas kuo greičiau po pagaminimo. Nefasuotų vaistų talpyklės prieš pripildymą sandarinamos, tinkamai paženklinamos ir laikomos nustatytais temperatūros sąlygomis.
- VII.21. Kai po galutinių talpyklių pripildymo jų ženklavimas bei pakavimas atliekami ne iš karto, nustatoma neženklintų talpyklių laikymo tvarka, kad būtų išvengta painiavos ir būtų užtikrintos patenkinamos laikymo sąlygos. Ypatingas dėmesys skiriamas karščiui jautrių arba šviesai jautrių vaistų laikymui. Nurodoma laikymo temperatūra.
- VII.22. Įdiegiama sistema, kuria užtikrinamas talpyklių vientisumas ir uždarymas po pripildymo, jei gatavi vaistai ar tarpiniai produktai kelia konkrečią riziką, ir nustatomos procedūros, skirtos bet kokiam nuotėkiui ar išsiliejimui tvarkyti. Taip pat nustatomos pripildymo ir pakavimo procedūros, kad vaistas būtų tvarkomas neviršijant nustatytų ribinių verčių, pvz., laiko ir (arba) temperatūros.

VII.23. Flakonų, kuriuose yra gyvų biologinių veiksnių, tvarkymas (įskaitant jų uždengimą) atliekamas taip, kad kiti produktai nebūtų užteršti arba gyvi veiksniai nepatektų į darbo aplinką ar išorinę aplinką. Valdant tokią riziką atsižvelgiama į tokių organizmų gyvybingumą ir jų biologinę klasifikaciją.

VII.24. Užtikrinamas pirminės pakuotės medžiagų tinkamumas atsižvelgiant į vaisto charakteristikas ir laikymo sąlygas (pvz., vaistai, kurie turėtų būti laikomi itin žemoje temperatūroje). Tikrinamas etikečių tinkamumas laikyti itin žemoje temperatūroje, jei tokia temperatūra naudojama.

VIII. KOKYBĖS KONTROLĖ

VIII.1. Kadangi vykdant biologinių vaistų kontrolę paprastai taikomi biologiniai analizės metodai, kurių kintamumas paprastai yra didesnis nei fizinių ir cheminių tyrimų, ypatingas dėmesys skiriamas proceso kontrolei. Proceso kontrolės tyrimai atliekami atitinkamais gamybos etapais, siekiant kontroliuoti sąlygas, kurios yra svarbios gatavo vaisto kokybei. Ypatingas dėmesys skiriamas kokybės kontrolei, kai naudojama nuolatinė kultūra.

VIII.2. Gamybos proceso metu gali reikėti nuolat stebėti duomenis, pavyzdžiui, fermentacijos metu stebėti fizinius parametrus.

VIII.3. Gali prireikti išsaugoti pakankamą tarpinių produktų mėginių kiekį ir juos saugoti tinkamomis laikymo sąlygomis, kad būtų galima pakartotinai vykdyti arba patvirtinti partijos kontrolę.

VIII.4. Jei tarpinius produktus galima laikyti ilgesnį laiką (dienas, savaites ar ilgiau), apsvairstoma galimybė į nuolatinę stabilumo programą įtraukti gatavų vaistų partijas, pagamintas iš medžiagų, kurios buvo laikomos ilgiausius leistinus jų proceso laikotarpius.

VIII.5. Vykdamas nuolatinę stabilumo stebėseną gali reikėti atlikti tyrimus su gyvūnais. Tokiais atvejais, kai nėra alternatyvių tyrimų metodų, ir siekiant sumažinti gyvūnų naudojimą tyrimams, tyrimų dažnis gali būti pritaikytas taikant rizika grindžiamą metodą. Taip pat galima taikyti grupavimo ir matricų sudarymo metodus, jei tai moksliskai pagrįsta stabilumo protokole.

VIII.6. Ląstelių vaistų sterilumo tyrimai atliekami su ląstelių kultūromis, kuriose nėra antibiotikų, arba ląstelių bankais, siekiant įrodyti, kad nėra užteršimo bakterijomis ir grybeliais, ir kad prireikus būtų galima aptikti išrankiuosius organizmus.

VIII.7. Jei tai biologiniai vaistai, kurių tinkamumo naudoti laikas yra trumpas (t. y. 14 dienų arba trumpesnis) ir dėl kurių prieš užbaigiant visus gatavo vaisto kokybės kontrolės tyrimus (pvz., sterilumo tyrimus) reikia sertifikuoti partijas, įdiegiama tinkama kontrolės strategija, atsižvelgiant į konkrečias vaisto ir gamybos proceso charakteristikas bei į pradinių medžiagų ir žaliavų kontrolės priemonės ir savybes. Reikia išsamiai aprašyti išleidimo procedūrą, įskaitant įvairių darbuotojų, dalyvaujančių vertinant gamybą ir analitinius duomenis, pareigas. Nuolat vertinamas kokybės užtikrinimo sistemos veiksmingumas, įskaitant įrašus, saugomus taip, kad būtų galima įvertinti tendencijas.

Jei gatavo vaisto tyrimų negalima atlikti dėl trumpo jo tinkamumo naudoti laiko, gali būti svarstomi alternatyvūs metodai lygiaverčiams duomenims gauti, kad būtų galima atlikti pirminį partijos sertifikavimą (pvz., greitieji mikrobiologiniai metodai). Partijos sertifikavimo ir išleidimo procedūra gali būti vykdoma dviem ar daugiau etapų:

- įvertinami (paskirto asmens) partijos perdirbimo įrašai, aplinkos stebėsenos rezultatai (jei yra), visi nukrypimai nuo standartinių procedūrų ir turimi analizės rezultatai,

- įvertinami galutiniai analitiniai tyrimai ir kita informacija, kurią kvalifikuotas asmuo turi galutinio sertifikavimo tikslais. Nustatoma procedūra, kuria apibūdinamos priemonės, kurių reikia imtis gavus specifikacijų neatitinkančius tyrimų rezultatus. Tokie įvykiai išsamiai ištiriami, o atitinkami taisomieji ir prevenciniai veiksmai, kurių imtasi siekiant užkirsti kelią jų pasikartojimui, dokumentuojami.

IX. ATRINKTOMS VAISTŲ RŪŠIMS TAIKOMI SPECIALIEJI REIKALAVIMAI

IX.1. Alergenų vaistai

Alergenų vaistams taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) žaliavos aprašomos pakankamai išsamiai, kad būtų užtikrintas jų tiekimo nuoseklumas, pvz., bendrinis ir mokslinis pavadinimas, kilmė, pobūdis, teršalų ribinės vertės, surinkimo būdas. Gyvūninės kilmės medžiagos turi būti gautos iš sveikų šaltinių. Alergenams išskirti naudojamoms kolonijoms (pvz., erkėms, gyvūnams) taikomos tinkamos biologinio saugumo kontrolės priemonės. Alergenų vaistai laikomi nustatytomis sąlygomis, kad jų kokybės pablogėjimas būtų kuo mažesnis;
- b) išsamiai aprašomi ir validuojami gamybos proceso etapai, įskaitant pirminio apdorojimo, ekstrahavimo, filtravimo, dializės, koncentravimo ar liofilizavimo etapus;
- c) aprašomi modifikuotų alergenų ekstraktų (pvz., alergoidų⁽¹¹⁾), konjugatų gamybos procesai. Gamybos proceso tarpiniai produktai taip pat identifikuojami ir kontroliuojami;
- d) alergeno ekstrakto mišiniai ruošiami iš atskirų ekstraktų, gautų iš vieno šaltinio medžiagų. Kiekvienas atskiras ekstraktas laikomas viena veikliąja medžiaga.

Rekombinantiniams alergenams taip pat taikomi IV.4 skirsnio papildomi reikalavimai.

IX.2. Gyvūnų imuninio serumo vaistai

Gyvūnų imuninio serumo vaistams taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) ypatingas dėmesys skiriamas biologinės kilmės antigenų kontrolei, kad būtų užtikrinta jų kokybė, pastovumas ir atsitiktinai patekusių medžiagų taršos nebuvimas. Gyvūnų donorų imunizacijai naudojamų medžiagų (pvz., antigenų, haptenu⁽¹²⁾ nešiklių, adjuvantų, stabilizatorių) ruošimas, taip pat tokių medžiagų laikymo sąlygos prieš pat imunizaciją turi atitikti dokumentuotas procedūras;
- b) imunizacijos, kraujo paėmimo tyrimams ir galutinio kraujo paėmimo tvarkaraščiai atitinka rinkodaros leidimo sąlygas;
- c) antikūnų dalinių fragmentų (pvz., Fab arba F(ab')₂) gamybos sąlygos ir bet kokios kitos modifikacijos atitinka validuotus parametrus. Jei tokius fermentus sudaro keli komponentai, užtikrinamas jų pastovumas.

IX.3. Vakcinos

Vakcinoms taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) jei naudojami kiaušiniai, užtikrinama visų naudotų pulkų, skirtų kiaušiniams dėti, (nepriklausomai nuo to, ar pulkai yra be specifinių patogenų, ar sveiki) sveikatos būklė;
- b) validuojamas talpyklių, naudojamų tarpiniams produktams laikyti, vientisumas ir laikymo laikas;
- c) veikliųjų sudedamųjų dalių, adjuvantų ir pagalbinių medžiagų įvedimo į tarpinį produktą ar gatavą vaistą seka atitinka specifikacijas;

⁽¹¹⁾ Alergenai, kurie yra chemiškai modifikuoti siekiant sumažinti IgE reaktyvumą.

⁽¹²⁾ Mažos molekulinės masės molekulė, kuri pati savaime nėra antigeninė, nebent ji būtų konjuguota su molekule nešėja.

- d) jei gaminant ar atliekant tyrimus tvarkomi aukštesnio biologinės saugos lygio organizmai (pvz., panzootinės vakcinės padermės), pagal atitinkamus nacionalinius reikalavimus nustatomos tinkamos izoliavimo priemonės. Turi būti galima patikrinti atitinkamus patvirtinimus.

IX.4. **Rekombinantiniai vaistai**

Rekombinantiniams vaistams taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) ląstelių augimo, baltymų ekspresijos ir gryninimo procesų sąlygos atitinka validuotus parametrus, siekiant užtikrinti, kad gamyba būtų nuosekli, naudojant apibrėžtą priemonių kiekį. Atsižvelgiant į gamybai naudojamų ląstelių tipą, gali prireikti papildomų priemonių apsaugai nuo virusų užtikrinti. Jei gamybos proceso metu medžiagos surenkamos kelis kartus, nenutrūkstamo auginimo laikotarpis neturi viršyti nustatytų ribinių verčių;
- b) atliekant gryninimo procesus, kuriais šalinami nepageidaujami priimančiųjų ląstelių baltymai, nukleorūgštys, angliavandeniai, virusai ir kitos priemonės, neturi būti viršijamos nustatytos validuotos ribinės vertės.

IX.5. **Monokloninių antikūnų vaistai**

Monokloninių antikūnų vaistams taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) monokloniniai antikūnai gali būti gaminami iš hibridomų arba taikant rekombinantinę DNR technologiją. Siekiant užtikrinti vaisto saugą ir kokybę, taikomos kontrolės priemonės, tinkamos įvairioms naudojamoms ląstelėms (įskaitant maitinančiąsias ląsteles, jei jos naudojamos) ir medžiagoms, naudojamoms hibridomoms / ląstelės linijai sudaryti. Patikrinama, ar jos neviršija patvirtintų ribinių verčių. Apsauga nuo virusų yra itin svarbi. Siekiant įrodyti tinkamumą, gali būti priimtini duomenys, susiję su vaistais, pagamintais naudojant tą pačią gamybos technologijų platformą;
- b) nustatomi ir stebimi gamybos ir vaisto parametrai gamybos ciklo pabaigoje (pvz., temperatūra, Ph, tankis, deguonis, ląstelių gyvybingumas ir kt.) ir anksčiau laiko nutraukiant gamybos ciklus;
- c) antikūnų dalinių fragmentų (pvz., Fab, F(ab')₂, scFv) ruošimo ir bet kokios kitos modifikacijos (pvz., žymėjimo radioaktyviuoju izotopu, konjugacijos, cheminio sujungimo) gamybos sąlygos atitinka validuotus parametrus.

IX.6. **Veterinariniai vaistai, gauti iš genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų gyvūnų**

Veterinariniams vaistams, gautiems iš genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų gyvūnų, taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) gamybai naudojami gyvūnai aiškiai ir unikalčiai identifikuojami, taip pat įdiegiamos atsarginės priemonės, taikomos praradus pirminį žymenį;
- b) dokumentuojama pradinių gyvūnų genealogija iki gamybinių gyvūnų. Kadangi genetiškai modifikuota / genetiškai redaguota linija bus gauta iš vieno genetinio pradinio gyvūno, skirtingų genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų linijų medžiagos nemaišomos;
- c) produkto surinkimo sąlygos atitinka rinkodaros leidimo sąlygas. Medžiagų surinkimo tvarkaraštis ir sąlygos, kuriomis gyvūnai gali būti pašalinti iš gamybos, taikomi pagal patvirtintas procedūras ir priimtino ribas;
- d) ypatingas dėmesys skiriamas partijų vienodumo įrodymui.

IX.7. Veterinariniai vaistai, gauti iš genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų augalų

Veterinariniams vaistams, gautiems iš genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų augalų, taikomi šie papildomi reikalavimai:

- a) gali prireikti papildomų specialių priemonių, kad būtų išvengta pagrindinių ir darbinių genetiškai modifikuotų / genetiškai redaguotų bankų užteršimo pašalinėmis augalinėmis medžiagomis ir atitinkamomis atsitiktinai patekusiomis medžiagomis. Stebimas genų stabilumas per nustatytą skaičių kartų;
- b) augalai aiškiai ir unikalai identifikuojami, o pagrindinių augalo savybių, įskaitant sveikatos būklę, buvimas visame pasėlyje tikrinamas nustatytais laiko intervalais per visą auginimo laikotarpį, kad būtų užtikrintas skirtingų pasėlių derliaus nuoseklumas;
- c) jei įmanoma, nustatomos pasėlių apsaugai užtikrinti taikytinos saugumo priemonės, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo mikrobiologiniais veiksniais ir kryžminio užteršimo nesusijusiais augalais rizika. Imamasi priemonių, kad vaistas nebūtų užterštas tokiomis medžiagomis kaip pesticidai ir trąšos. Parengiama stebėsenos programa ir dokumentuojami visi rezultatai. Bet koks incidentas tiriamas ir nustatomas jo poveikis tolesniam pasėlių naudojimui gamybos programoje;
- d) nustatomos sąlygos, kuriomis augalai gali būti pašalinti iš gamybos. Nustatomos medžiagų (pvz., baltymų šeiminių), kurios gali trukdyti gryninimo procesui, priimtino ribos. Patikrinama, ar rezultatai atitinka patvirtintas ribines vertes;
- e) dokumentuojamos aplinkos sąlygos (temperatūra, lietus), galinčios turėti įtakos rekombinantinio baltymo kokybės požymiams ir išgavai nuo sodinimo iki auginimo, derliaus nuėmimo ir laikino derliaus laikymo. Rengiant tokias sąlygas atsižvelgiama į principus, išdėstytus tokiuose dokumentuose kaip Gerosios žemės ūkio ir augalinės kilmės vaistų pradinių medžiagų surinkimo praktikos gairės ⁽¹³⁾;
- f) ypatingas dėmesys skiriamas partijų vienodumo įrodymui.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

III PRIEDAS

TAM TIKRIEMS VETERINARINIAMS VAISTAMS TAIKOMI SPECIALIEJI REIKALAVIMAI

Šiame priede nustatomi papildomi reikalavimai ir konkretūs šiame reglamente nustatytų reikalavimų pakeitimai, taikomi tam tikrų rūšių veterinariniams vaistams.

Jei nenurodyta kitaip, šiame priede nustatyti reikalavimai taikomi kartu su reglamente nustatytais reikalavimais. Esant prieštaravimui, pirmenybė teikiama šiame priede išdėstytiems specialiesiems reikalavimams.

- I. AUGALINIAI VETERINARINIAI VAISTAI
- I.1.

Atsižvelgiant į augalinių medžiagų kintamumą, ypač svarbu kontroliuoti veterinarinių vaistų gamyboje naudojamas augalines medžiagas (augalines medžiagas ir augalinius ruošinius).
- I.2.

Augalinės medžiagos, naudojamos veterinariniams vaistams gaminti, turi būti tinkamos kokybės. Sėklų atranka, auginimo ir derliaus nuėmimo sąlygos yra svarbūs augalinės medžiagos kokybės aspektai, galintys turėti įtakos gatavo vaisto pastovumui.
- I.3.

1 lentelėje apibūdinamas gerosios praktikos taikymas gaminant veterinarinius vaistus.

1 lentelė

Veikla	Geroji žemės ūkio ir surinkimo praktika	Veikliųjų medžiagų, naudojamų veterinariniams vaistams gaminti, GGP arba, jei taikoma, veterinarinių vaistų GGP	Veterinarinių vaistų GGP
Augalų, dumblių, grybų ir kerpių auginimas, surinkimas ir derliaus nuėmimas, eksudatų surinkimas	Taikoma		
Augalų, dumblių, grybų, kerpių ir eksudatų pjaustymas ir džiovinimas ⁽¹⁾	Taikoma	Taikoma	
Ekspresija iš augalų ir distiliavimas ⁽²⁾		Taikoma	
Augalinių medžiagų smulkinimas, eksudatų perdirbimas, ekstrakcija iš augalų, frakcionavimas, gryninimas, koncentravimas arba fermentacija		Taikoma	

Veikla	Geroji žemės ūkio ir surinkimo praktika	Veikliųjų medžiagų, naudojamų veterinariniams vaistams gaminti, GGP arba, jei taikoma, veterinarinių vaistų GGP	Veterinarinių vaistų GGP
Tolesnis perdirbimas į farmacinę formą, įskaitant pakavimą kaip gatavą veterinarinį vaistą			Taikoma

- (¹) Gamintojai atlieka šiuos veiksmus pagal rinkodaros leidimą. Pradiniams etapams, kurie atliekami lauke, kaip pagrįsta rinkodaros leidime, taikomi gerosios žemės ūkio ir surinkimo praktikos (GŽŪSP) standartai, taikytini augalinės kilmės pradinėms medžiagoms. Tolesniems pjaustymo ir džiovinimo etapams taikoma geroji gamybos praktika.
- (²) Kalbant apie ekspresiją iš augalų ir distiliavimą, jei siekiant užtikrinti vaisto kokybę pagal patvirtintas specifikacijas būtina, kad ši veikla būtų neatsiejama derliaus nuėmimo dalis, priimtina, kad jie būtų atliekami lauke, jei auginimas atitinka GŽŪSP reikalavimus. Šis metodas gali būti priimtinas tik išimtiniais atvejais ir su sąlyga, kad jis numatytas atitinkamame rinkodaros leidime. Jei veikla vykdoma lauke, užtikrinamas tinkamas dokumentavimas, kontrolė ir validacija pagal gerosios gamybos praktikos principus.

I.4. Augalinės medžiagos, naudojamos veterinariniams vaistams gaminti, atitinka šiuos reikalavimus:

a) specifikacijos nustatomos pagal rinkodaros leidimą ir jose pateikiama ši informacija:

- binominis mokslinis augalo pavadinimas (gentis, rūšis, porūšis / varietetas ir autorius (pvz., *Linnaeus*); prireikus taip pat pateikiama kita svarbi informacija, pvz., veislės pavadinimas ir chemotipas,
- išsami informacija apie augalo šaltinį (kilmės šalis ar regionas ir, jei taikoma, auginimas, derliaus nuėmimo laikas, surinkimo procedūros, galimi naudojami pesticidai, galima radioaktyvioji tarša ir kt.),
- kuri augalo dalis (-ys) naudojama (-os),
- kai naudojamas džiovintas augalas, nurodoma džiovinimo sistema,
- augalinės medžiagos aprašymas ir jos makroskopinis bei mikroskopinis ištyrimas,
- tinkami identifikavimo tyrimai, įskaitant, kai tinkama, sudedamųjų dalių, pasižyminčių žinomu gydomuoju poveikiu ar žymenimis, identifikavimo tyrimus. Tais atvejais, kai į augalinę medžiagą gali būti įmaišyta priemonių / ji gali būti pakeista kita, reikalingi specialūs skiriamieji tyrimai. Identifikavimo tikslais turi būti prieinamas etaloninis autentiškas pavyzdys,
- augalinių medžiagų vandens kiekis, kuris turi būti nustatytas pagal Europos farmakopėją,
- žinomo gydomojo poveikio sudedamųjų dalių arba, tam tikrais atvejais, žymenų tyrimas,
- galimo užteršimo pesticidais ir patvirtintų ribinių verčių nustatymo metodai pagal Europos farmakopėjos metodus arba, jei jų nėra, taikant tinkamą validuotą metodą, nebent būtų pagrįsta kitaip,
- tyrimai grybelinei ir (arba) mikrobinei taršai, įskaitant aflatoksinus, kitus mikotoksinus bei užkrėtimą kenkėjais, ir patvirtintoms ribinėms vertėms nustatyti,

- atitinkamai toksiškų metalų ir galimų teršalų bei priemaišų tyrimai,
- kai tinkama, pašalinių medžiagų tyrimai,
- bet koks kitas papildomas augalinių medžiagų tyrimas pagal Europos farmakopėjos bendrąją monografiją arba tam tikrą augalinės medžiagos monografiją, kai tinkama.

Nurodomas bet koks apdorojimas, atliekamas grybelinei ir (arba) mikrobinei taršai ar kitokiam užkrėtimui sumažinti.

Specifikacijose prireikus pateikiama išsami informacija apie procesą, tyrimus ir liekanų ribines vertes;

- b) augalinių medžiagų tiekėjai laikosi gerosios žemės ūkio ir surinkimo praktikos. Augalinių veterinarinių vaistų gamintojas atlieka tiekėjų auditą pagal kokybei kylančios rizikos valdymo principus. Tokie auditai gali būti perduoti atlikti išorės paslaugų teikėjams.

I.5. Dėl veterinarinių vaistų gamyboje naudojamų augalinių medžiagų laikymo zonų imamasi šių atsargumo priemonių:

- a) įgyvendinamos veiksmingos priemonės, kuriomis siekiama užkirsti kelią vabzdžių, kitų gyvūnų ar mikroorganizmų, patekusių kartu su augaline medžiaga, plitimui, taip pat išvengti fermentacijos ar pelėsių augimo ir kryžminės taršos. Atvežamų augalinių medžiagų ir patvirtintų augalinių medžiagų karantinui naudojamos atskiros izoliuotos zonos;
- b) laikymo zonos turi būti gerai prisotintos deguonies, o talpyklės turi būti išdėstytos taip, kad oras galėtų laisvai cirkuliuoti;
- c) prireikus nustatomos ir stebimos konkrečios drėgnio, temperatūros arba apsaugos nuo šviesos sąlygos.

I.6. Augalinių medžiagų ir augalinių vaistų tapatybė ir kokybė nustatomos pagal atitinkamas galiojančias Europos gaires dėl augalinių vaistų ir tradicinių augalinių vaistų kokybės ir specifikacijų arba, kai tinkama, pagal konkrečių atitinkamų Europos farmakopėjos monografijų reikalavimus.

I.7. Perdirbimo instrukcijose aprašomos įvairios su augaline medžiaga atliekamos operacijos, pvz., valymas, džiovinimas, smulkinimas ir sijojimas, įskaitant džiovinimo laiką ir temperatūrą, ir metodai, taikomi gabalėlių dydžiui arba dalelių dydžiui kontroliuoti. Parengiamos rašytinės instrukcijos ir atliekami įrašai, siekiant užtikrinti, kad kiekviena augalinės medžiagos talpyklė būtų kruopščiai ištirta, siekiant aptikti bet kokių pašalinių medžiagų, pvz., metalo ar stiklo gabaliukų, gyvūninių dalių ar ekskrementų, akmenų, smėlio ar puvinio įmaišymą / pakeitimą kitais ar jų buvimą ir skilimo požymius.

Perdirbimo instrukcijose taip pat aprašomi kontrolinio sijojimo ar kiti pašalinių medžiagų pašalinimo metodai ir atitinkamos augalinės medžiagos valymo / atrankos prieš sandėliuojant patvirtintą augalinę medžiagą arba prieš pradedant gamybą procedūros.

Augalinio ruošinio gamybos instrukcijose pateikiama išsami informacija apie tirpiklį, ekstrahavimo trukmę ir temperatūrą, informacija apie visus koncentravimo etapus ir taikomus metodus.

I.8. Jei perdirbant (įskaitant mėginių ėmimą) susidaro dulkės, apsvairstoma galimybė naudoti dulkių ištraukimo sistemą, specialias patalpas ar kitas priemones, kad būtų išvengta kryžminės taršos ir būtų lengviau atlikti valymą.

I.9. Gamybos procese naudojama įranga ir filtravimo medžiagos turi būti suderinamos su ekstrahentu, kad būtų išvengta bet kokio cheminės medžiagos išsiskyrimo ar nepageidaujamos sugerties, kurie galėtų daryti poveikį vaistui.

- I.10. Kadangi vaistinių augalų / augalinės medžiagos yra nevienalytės, imant mėginius taikomos šios priemonės:
- a) kiekviena partija identifikuojama pagal jos dokumentus;
 - b) būtina paimti augalinės medžiagos etaloninį mėginį, ypač tais atvejais, kai augalinė medžiaga nėra aprašyta Europos farmakopėjoje ar kitoje valstybės narės farmakopėjoje. Jei naudojami milteliai, reikia imti nesumaltos augalinės medžiagos mėginius.

- I.11. Kokybės kontrolės srities darbuotojai turi turėti specialių žinių ir patirties augalinių medžiagų, augalinių ruošinių ir (arba) augalinių vaistų srityje, kad galėtų atlikti identifikavimo tyrimus ir atpažinti įmaišymą, grybų augimą, užkratus, nevienodumą tiekiamose žaliavose ir kt.

II. VETERINARINIAI VAISTAI, SKIRTI DĖTI Į VAISTINIUS PAŠARUS

- II.1. Kadangi gaminant vaistinius premiksus reikia naudoti didelius kiekius augalinės medžiagos, kuri gali pritraukti vabzdžius ir graužikus, ypač svarbu užtikrinti, kad patalpos būtų suprojektuotos, įrengtos ir naudojamos taip, kad būtų kuo labiau sumažinta jų patekimo į vietą rizika. Įdiegiamos patobulintos kenkėjų kontrolės sistemos, kad būtų galima stebėti ir kuo labiau sumažinti kenkėjų patekimą ir prirėkus imtis veiksmų.
- II.2. Kadangi gaminant birias premiksų medžiagas susidaro daug dulkių, ypatingas dėmesys skiriamas poreikiui išvengti kryžminės taršos ir palengvinti valymą, pavyzdžiui, įrengiant sandarias transportavimo sistemas ir, kai įmanoma, dulkių ištraukimo sistemas. Tačiau įrengus tokias sistemas būtinybė reguliariai valyti gamybos zonas neišnyksta.
- II.3. Proceso dalys, galinčios turėti didelės neigiamos įtakos veikliosios medžiagos (-ų) stabilumui (pvz., garo naudojimas gaminant granules), atliekamos vienodai gaminant kiekvieną partiją.
- II.4. Jei įmanoma, premiksai gaminami tam skirtose zonose, kurios, jei įmanoma, nėra pagrindinės gamybos įmonės dalis. Kitu atveju aplink tokias specialias zonas turi būti buferinė zona, kad būtų sumažinta kitų gamybos zonų užteršimo rizika.

III. VETERINARINIAI VAISTAI NUO EKTOPARAZITŲ

Veterinariniai vaistai nuo ektoparazitų, skirti išoriniam naudojimui gyvūnams, gali būti gaminami ir papildomi daugiaserijiniu būdu pesticidams skirtose zonose. Tačiau tokiose zonose kitų kategorijų veterinariniai vaistai negaminami.

IV. SKYSČIAI, KREMAI IR TEPALAI

Kadangi skysčiai, kremai ir tepalai gamybos metu gali būti ypač jautrūs mikrobinei ir kitokiai taršai, reikėtų apsvarstyti šias priemones:

- a) rekomenduojama naudoti uždaras perdirbimo ir perkėlimo sistemas. Tais atvejais, kai vaistai arba atviros švarios talpyklės yra veikiami aplinkos, turi būti įrengta veiksminga ventiliacija filtruotu oru;
- b) rezervuarai, talpyklės, vamzdiniai ir siurbiai suprojektuojami ir įrengiami taip, kad būtų lengviau atlikti valymą. Visų pirma, įrangoje turi būti kuo mažiau „negyvų“ segmentų arba vietų, kuriose liekanos gali kauptis ir skatinti mikrobų proliferaciją;
- c) jei įmanoma, vengiama naudoti stiklinius aparatus. Dalims, kurios liečiasi su vaistu, dažnai pasirenkama aukštos kokybės nerūdijančiojo plieno medžiaga;

- d) nustatoma ir stebima gamybai naudojamo vandens cheminė ir mikrobiologinė kokybė. Reikia pasirūpinti, kad būtų prižiūrimos vandens sistemos, kad būtų išvengta mikrobo proliferacijos rizikos. Atlikus bet kokią cheminį sanitarinį vandens sistemų apdorojimą, taikoma validuota praplovimo procedūra, siekiant užtikrinti, kad dezinfekcijos medžiaga būtų veiksmingai pašalinta;
- e) medžiagos, iš kurių gali išsiskirti pluoštai ar kiti teršalai, pavyzdžiui, kartonas ar mediniai padėklai, neturi patekti į zonas, kuriose yra nuo aplinkos poveikio neapsaugoti vaistai ar švarios talpyklės;
- f) pildymo metu išlaikomas mišinių ar suspensijų homogeniškumas. Pildymo proceso pradžioje, po sustabdymo ir proceso pabaigoje ypač stengiamasi užtikrinti, kad būtų išlaikytas homogeniškumas;
- g) kai gatavas vaistas nėra iš karto supakuojamas, nurodomas ilgiausias laikymo laikotarpis bei laikymo sąlygos ir jų laikomasi.

V. MEDICININĖS DUJOS

V.1. Taikymo sritis

Šiame skirsnyje nustatomi papildomi reikalavimai, taikomi veterinarinių vaistų, kuriuose yra medicininių dujų, gamybai. Šiame skirsnyje terminas „dujos“ apima bet kokią medžiagą, kuri yra visiškai dujinė esant 1,013 barų slėgiui ir + 20 °C temperatūrai arba kurios garų slėgis + 50 °C temperatūroje viršija 3 barus.

Išskirtiniu nenutrūkstamos gamybos atveju, kai tarp veikliosios medžiagos gamybos ir vaisto gamybos tarpinis dujų laikymas nėra galimas, šis reglamentas taikomas visam procesui (nuo pradinės veikliosios medžiagos iki gatavo vaisto).

V.2. Darbuotojai

Darbuotojai turi būti specialiai mokomi apie konkrečius šių vaistų keliamus pavojus; į mokymo programas įtraukiami autocisternų vairuotojai ir subrangovų darbuotojai, galintys turėti įtakos medicininių dujų kokybei (pvz., už balionų ⁽¹⁾ ar vožtuvų techninę priežiūrą atsakingi darbuotojai).

V.3. Patalpos

V.3.1. Balionai ir mobilieji kriogeniniai indai ⁽²⁾ tikrinami, ruošiami, užpildomi ir laikomi atskirai nuo nemedicininų dujų, taip pat balionai / mobilieji kriogeniniai indai nėra perkeliama iš vienos zonos į kitą. Tačiau tose pačiose zonose galima tikrinti, ruošti, pripildyti ir laikyti kitas dujas, jeigu tokios operacijos atliekamos laikantis gerosios gamybos praktikos.

V.3.2. Patalpos suprojektuojamos taip, kad būtų įrengtos atskiros pažymėtos zonos, skirtos skirtingoms dujoms, ir būtų aiškiai identifikuoti bei atskirti balionai / mobilieji kriogeniniai indai įvairiuose perdurbimo etapuose (pvz., „laukiama patikrinimo“, „laukiama pripildymo“, „karantinas“, „sertifikuota“, „netinkama naudoti“, „paruošta pristatymui“). Metodus, taikomas šioms įvairioms atskyrimo lygiams įgyvendinti, priklausys nuo visos veiklos pobūdžio, masto ir sudėtingumo. Gali būti naudojami pažymėti grindų plotai, pertvaros, barjerai, ženklai, etiketės ar kitos tinkamos priemonės.

V.3.3. Balionai / namuose naudoti skirti kriogeniniai indai ⁽³⁾ (tušti po rūšiavimo ar techninės priežiūros arba užpildyti) laikomi uždengti ir apsaugoti nuo nepalankių oro sąlygų. Užpildyti balionai / mobilieji kriogeniniai indai laikomi taip, kad būtų užtikrinta, jog jie bus pristatyti švarios būklės, atitinkančios aplinką, kurioje jie bus naudojami.

⁽¹⁾ Šiame skirsnyje balionas – paprastai cilindro formos talpykla, pritaikyta suslėgtosioms, suskystintoms ar ištirpusioms dujoms, kurioje sumontuotas įtaisas spontaniškam dujų nutekėjimui reguliuoti esant atmosferos slėgiui ir kambario temperatūrai.

⁽²⁾ Šiame skirsnyje mobilusis kriogeninis indas – mobilioji termiškai izoliuota talpykla, skirta išlaikyti turinį skystoje būsenoje. Šis terminas neapima cisternų.

⁽³⁾ Šiame skirsnyje namuose naudoti skirtas kriogeninis indas – mobilusis kriogeninis indas, skirtas skystam deguoniui laikyti ir dujiniam deguoniui tiekti pacientų namuose.

V.3.4. Laikomasi specialių laikymo sąlygų, kurių reikalaujama rinkodaros leidime, (pvz., dujų mišinių, kurių fazės atsiskiria užšaldžius).

V.4. Įranga

V.4.1. Įranga suprojektuojama taip, kad būtų užtikrinta, jog tinkamos dujos būtų pripildytos į tinkamą talpyklą⁽⁴⁾. Tarp vamzdinių, kuriais tiekiamos skirtingos dujos, paprastai neturi būti kryžminių jungčių. Jei reikalingos kryžminės jungtys (pvz., mišinių pripildymo įranga), užtikrinama, kad nebūtų kryžminės taršos tarp skirtingų dujų rizikos. Be to, kolektoriuose⁽⁵⁾ įrengiamos specialios jungtys. Atidžiai kontroliuojama, kaip toje pačioje pildymo vietoje naudojamos skirtingus standartus atitinkančios jungtys, taip pat kaip naudojami adapteriai, kurių gali prireikti norint sujungti nesusuderinamas konkrečias pildymo jungčių sistemas.

V.4.2. Rezervuarai⁽⁶⁾ ir cisternos⁽⁷⁾ turi būti skirtos vienai apibrėžtai dujų kokybei. Tačiau medicininės dujos gali būti laikomos arba gabenamos tuose pačiuose rezervuaruose / talpyklose, skirtose tarpiniam laikymui / cisternose, kaip ir tos pačios nemedicininės dujos, su sąlyga, kad pastarųjų kokybė yra bent jau tokia pati kaip medicininų dujų, kad laikomasi gerosios gamybos praktikos standartų ir kad toks požiūris yra pagrįstas pagal kokybei kylančios rizikos valdymo principus.

V.4.3. Bendra sistema, tiekianti dujas į medicininį ir nemedicininį dujų kolektorių, yra priimtina tik tuo atveju, jei yra validuotas metodas, kuriuo užkertamas kelias grįžtamajam srautui iš nemedicininio dujų linijos į medicinos dujų liniją.

V.4.4. Pildymo kolektoriai turi būti skirti vienos rūšies medicininėms dujoms arba tam tikram medicininio dujų mišiniui. Išimtiniais atvejais gali būti priimtinas nemedicininiais tikslais naudojamų dujų pildymas naudojant medicininio dujų kolektorių, jei tai tinkamai pagrįsta ir atliekama kontroliuojant. Tokiais atvejais nemedicininio dujų kokybė turi būti bent jau lygiavertė reikalaujamai medicininio dujų kokybei ir turi būti užtikrinami gerosios gamybos praktikos standartai. Be to, tokiais atvejais pildymas vykdomas daugiaserijiniu būdu.

V.4.5. Įrangos remonto ir techninės priežiūros darbai (įskaitant valymą ir prapūtimą⁽⁸⁾) neturi pakenkti medicininio dujų kokybei. Visų pirma procedūrose aprašomos priemonės, kurių reikia imtis po remonto ir techninės priežiūros operacijų, susijusių su sistemos vientisumo pažeidimais. Konkrečiai, prieš išleidžiant vaistą naudoti, įrodoma, kad įrangoje nėra jokios taršos, galinčios pakenkti gatavo vaisto kokybei. Visi veiksmai registruojami.

V.4.6. Procedūroje aprašomos priemonės, kurių reikia imtis, kai cisterna vėl pradeda naudoti medicininėms dujoms (po to, kai nemedicininės dujos buvo vežamos V.4.2 skirsnyje nurodytomis sąlygomis, arba po techninės priežiūros operacijos), įskaitant atitinkamus analitinius tyrimus.

V.5. Dokumentai

V.5.1. Kiekvienos medicininio dujų partijos įrašuose pateiktais duomenimis užtikrinama, kad kiekvieną užpildytą rezervuarą būtų galima atsekti iki svarbių atitinkamų pildymo operacijų aspektų. Atitinkamai įrašoma:

- produkto pavadinimas,
- partijos numeris,

⁽⁴⁾ Šiame skirsnyje talpykla – kriogeninis indas (rezervuaras, cisterna ar kito tipo mobilusis kriogeninis indas), balionas, balionų kompleksas ar bet kuris kitas rinkinys, turintis tiesioginį sąlytį su dujomis.

⁽⁵⁾ Šiame skirsnyje kolektorius – įranga ar aparatai, skirti vienai ar kelioms dujų talpykloms ištuštinti arba užpildyti vienu metu.

⁽⁶⁾ Šiame skirsnyje rezervuaras – stacionari termiškai izoliuota talpykla, skirta suskystintoms arba kriogeninėms dujoms laikyti. Rezervuaras taip pat gali būti vadinamas stacionariu kriogeniniu indu.

⁽⁷⁾ Šiame skirsnyje cisterna – termiškai izoliuota talpykla, pritvirtinta prie transporto priemonės suskystintoms arba kriogeninėms dujoms vežti.

⁽⁸⁾ Šiame skirsnyje prapūtimas – likusių dujų pašalinimas iš talpyklos / sistemos iš pradžių padidinant slėgį, o paskui išleidžiant prapūtimui naudojamas dujas, iki kol pasiekiamas 1,013 baro slėgis.

- pildymo operacijos data ir laikas,
- asmens (-ų), atliekančio (-ių) kiekvieną svarbų etapą, tapatybė (pvz., linijos atlaisvinimas, gavimas, paruošimas prieš pildymą, pildymas ir kt.),
- dujų, naudojamų pildymo operacijoms, partijos (-ų) nuoroda (-os), įskaitant būklę,
- naudojama įranga (pvz., pildymo kolektorius),
- balionų / mobiliųjų kriogeninių indų kiekis prieš pildymą, įskaitant individualias identifikavimo nuorodas ir vandens talpą (-as),
- atliktos išankstinio pasirengimo pildymui operacijos,
- pagrindiniai parametrai, kurių reikia siekiant užtikrinti teisingą pildymą standartinėmis sąlygomis,
- atitinkamų patikrinimų, kuriais užtikrinama, kad balionai / mobilieji kriogeniniai indai buvo užpildyti, rezultatai,
- partijos etiketės pavyzdys,
- gatavo produkto specifikacija ir kokybės kontrolės tyrimų rezultatai (įskaitant nuorodą į tyrimų įrangos kalibravimo būklę),
- netinkamų naudoti balionų / mobiliųjų kriogeninių indų kiekis, nurodant individualias identifikavimo nuorodas ir pripažinimo netinkamais naudoti priežastis,
- išsami informacija apie bet kokias problemas ar neįprastus įvykius ir pasirašytas leidimas nukrypti nuo pildymo instrukcijų,
- kvalifikuoto asmens sertifikavimo pareiškimas, data ir parašas.

V.5.2. Saugomi įrašai apie kiekvieną partiją dujų, kurias ketinama tiekti į sveikatos priežiūros įstaigų rezervuarus. Šiuose įrašuose atitinkamai pateikiama ši informacija:

- produkto pavadinimas,
- partijos numeris,
- rezervuaro identifikavimo nuoroda,
- pildymo operacijos data ir laikas,
- rezervuarą (cisterną) pildančio asmens (-ų) identifikaciniai duomenys,
- nuoroda į tiekiančiąją cisterną (rezervuarą), jei taikoma, nuoroda į dujas iš šaltinio,
- atitinkama informacija apie pildymo operaciją,
- gatavo produkto specifikacija ir kokybės kontrolės tyrimų rezultatai (įskaitant nuorodą į tyrimų įrangos kalibravimo būklę),
- išsami informacija apie bet kokias problemas ar neįprastus įvykius ir pasirašytas leidimas nukrypti nuo pildymo instrukcijų,
- kvalifikuoto asmens sertifikavimo pareiškimas, data ir parašas.

V.6. Gamyba**V.6.1. Kriogeninės ir suskystintos dujos ⁽⁹⁾ perkeliama ir pristatoma laikanti šių reikalavimų:**

- a) kriogeninės arba suskystintos dujos iš pirminės saugyklos, įskaitant kontrolę prieš perkėlimą, perkeliama pagal validuotas procedūras, skirtas išvengti užteršimo galimybes. Perkėlimo linijose įrengiami atbuliniai vožtuvai ⁽¹⁰⁾ arba kiti tinkami įtaisai. Lanksčiosios jungtys, jungiamosios žarnos ir jungtys prieš naudojimą prapučiamos atitinkamomis dujomis;
- b) rezervuarams ir cisternoms užpildyti naudojamose perkėlimo žarnose įrengiamos konkrečiam produktui pritaikytos jungtys. Tinkamai kontroliuojamas adapterių, kuriuos naudojant galima prijungti ne toms pačioms dujoms skirtus rezervuarus ir cisternas, naudojimas;
- c) dujos gali būti tiekiamos į tokios pačios apibrėžtos kokybės dujų rezervuarus, jeigu mėginys ištiriamas siekiant užtikrinti, kad tiekiamų dujų kokybė būtų priimtina. Šį mėginį galima paimti iš tiekinių dujų arba iš rezervuaro, į kurį tiekiama, po tiekimo;
- d) klientų patalpose laikomi rezervuarai pildomi pagal V.7.3 skirsnį.

V.6.2. Balionai ir mobilieji kriogeniniai indai pildomi ir ženklinami laikanti šių reikalavimų:

- a) prieš pildant balionus ir mobiliuosius kriogeninius indus, nustatoma dujų partija (-os), kontroliuojama (-os) pagal specifikacijas ir patvirtinta (-os) užpildyti;
- b) jei procesai yra nenutrūkstami, įdiegiamos tinkamos proceso kontrolės priemonės, kuriomis užtikrinama, kad dujos atitiktų specifikacijas;
- c) balionai, mobilieji kriogeniniai indai ir vožtuvai atitinka atitinkamas technines specifikacijas ir susijusius rinkodaros leidimo reikalavimus. Jie turi būti skirti vienos rūšies medicininėms dujoms arba tam tikram medicininių dujų mišiniui. Balionai žymimi spalvomis pagal atitinkamus standartus. Pageidautina, kad juose būtų įrengti mažiausio slėgio išlaikymo vožtuvai ⁽¹¹⁾ su negrįžtamojo srauto mechanizmu, kad būtų užtikrinta tinkama apsauga nuo užteršimo;
- d) balionai, mobilieji kriogeniniai indai ir vožtuvai patikrinami prieš pirmą naudojimą gamyboje ir tinkamai prižiūrimi. Jei naudojamos CE ženklą pažymėtos medicinos priemonės, techninė priežiūra atliekama pagal gamintojo instrukcijas;
- e) patikrinimai ir techninės priežiūros operacijos neturi daryti poveikio vaisto kokybei ir saugumui. Vanduo, naudojamas balionų hidrostatinio slėgio tyrimui atlikti, turi būti bent jau geriamojo vandens kokybės;
- f) atliekant patikrinimus ir techninę priežiūrą, prieš įrengiant vožtuvą balionai apžiūrimi iš vidaus, siekiant įsitikinti, kad balionai nėra užteršti vandeniu ar kitais teršalais. Visų pirma, tai būtina, kai jie yra nauji ir iš pradžių pradėti naudoti medicininėms dujomis, atlikus bet kokią hidrostatinio slėgio arba lygiavertį tyrimą, kai vožtuvas pašalinamas, arba kai vožtuvas pakeičiamas kitu;

⁽⁹⁾ Šiame skirsnyje suskystintos dujos – dujos, kurios, supakuotos vežti, yra iš dalies skystos (arba kietos) esant aukštesnei kaip – 50 °C temperatūrai.

⁽¹⁰⁾ Šiame skirsnyje atbulinis vožtuvas – vožtuvas, leidžiantis srautui tekėti tik viena kryptimi.

⁽¹¹⁾ Šiame skirsnyje mažiausio slėgio išlaikymo vožtuvas – baliono vožtuvas, kuriuo dujų balione po naudojimo išlaikomas teigiamas slėgis, viršijantis atmosferos slėgį, kad būtų išvengta baliono vidaus užteršimo.

- g) sumontavus vožtuvą, jis turi būti uždarytas, kad į balioną nepatektų jokios taršos. Jei kyla abejonų dėl baliono vidaus būklės, vožtuvas pašalinamas ir patikrinamas baliono vidus, siekiant įsitikinti, kad balionas nebuvo užterštas;
- h) už balionų, mobiliųjų kriogeninių indų ir vožtuvų techninę priežiūrą ir remontą atsako vaisto gamintojas. Jei šios operacijos perduodamos atlikti išorės paslaugų teikėjams, jas vykdo tik patvirtinti subrangovai ir sudaromos sutartys, įskaitant technines specifikacijas. Siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi tinkamų standartų, atliekamas subrangovų auditas;
- i) įdiegiama balionų, mobiliųjų kriogeninių indų ir vožtuvų atsekamumo sistema;
- j) prieš pildymą atliekami šie patikrinimai:
- balionai tikrinami pagal nustatytą procedūrą, siekiant užtikrinti, kad kiekviename balione būtų teigiamas likutinis slėgis.
- Jeigu balione įrengtas mažiausio slėgio išlaikymo vožtuvas ir nėra požymių, rodančių, kad esama teigiamo likutinio slėgio, tikrinama, ar vožtuvas veikia tinkamai. Jei įrodoma, kad vožtuvas tinkamai neveikia, balionas siunčiamas techninei priežiūrai.
- Jei balione nėra mažiausio slėgio išlaikymo vožtuvo ir nėra teigiamo likutinio slėgio, balionas atidedamas į šalį, kad būtų imtasi papildomų priemonių, siekiant užtikrinti, kad balionas nebūtų užterštas vandeniu ar kitais teršalais; galima apsvarstyti galimybę imtis papildomų priemonių, pavyzdžiui, atlikti apžiūrą iš vidaus ir vėliau atlikti valymą, taikant validuotą metodą,
- patikrinimas siekiant užtikrinti, kad buvo pašalintos visos ankstesnės partijos etiketės,
 - patikrinimas, ar buvo pašalintos ir pakeistos pažeistos produktų etiketės,
 - kiekvieno baliono, mobiliojo kriogeninio indo ir vožtuvo apžiūra iš išorės, siekiant nustatyti, ar nėra įlenkimų, pažeidimų dėl elektros išlydžio, atplaišų, kitų pažeidimų ir užteršimo alyva ar tepalais; prireikus atliekamas valymas,
 - kiekvieno baliono ar mobiliojo kriogeninio indo išleidimo jungties patikrinimas, siekiant nustatyti, ar ji yra tinkamo tipo konkrečioms naudojamoms dujoms,
 - kito vožtuvo tyrimo datos patikrinimas (jei tai vožtuvai, kurių tyrimai turi būti atliekami periodiškai),
 - balionų arba mobiliųjų kriogeninių indų patikrinimas, siekiant įsitikinti, kad buvo atlikti ir tebegalioja visi pagal nacionalines arba tarptautines taisykles reikalaujami tyrimai (pvz., hidrostatinio slėgio arba lygiavertis balionų tyrimas),
 - patikrinimas, ar kiekvienas balionas pažymėtas spalvomis taip, kaip nurodyta rinkodaros leidime (atitinkamų nacionalinių / tarptautinių standartų spalvinis žymėjimas);
- k) balionai, kurie buvo grąžinti pakartotinai užpildyti, ruošiami atsargiai, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo rizika, laikantis rinkodaros leidime nustatytų procedūrų. Šios procedūros, įskaitant išsiurbimą ⁽¹²⁾ ir (arba) prapūtimo operacijas, validuojamos ⁽¹³⁾;
- l) mobilieji kriogeniniai indai, kurie buvo grąžinti pakartotinai užpildyti, ruošiami atsargiai, kad būtų kuo labiau sumažinta užteršimo rizika, laikantis rinkodaros leidime nustatytų procedūrų. Visų pirma mobilieji indai be likutinio slėgio ruošiami taikant validuotą metodą;

⁽¹²⁾ Šiame skirsnyje išsiurbimas – likusių dujų pašalinimas iš talpyklos / sistemos, iki kol pasiekiamas mažesnis nei 1,013 baro slėgis, naudojant vakuuminę sistemą.

⁽¹³⁾ Jei tai suslėgtosios dujos, didžiausias teorinis priemaišų kiekis turėtų būti 500 ppm v/v, kai pildymo slėgis yra 200 barų esant 15 °C temperatūrai, (ir atitinkamai esant kitokiam pildymo slėgiui).

- m) siekiant užtikrinti, kad kiekvienas balionas / mobilusis kriogeninis indas būtų tinkamai užpildytas, atliekami atitinkami patikrinimai;
- n) prieš uždedant plombą, kurios pažeidimus galima nustatyti, kiekvienas užpildytas balionas patikrinamas, siekiant nustatyti, ar nėra nuotėkio, naudojant tinkamą metodą. Taikant tyrimo metodą į vožtuvo išleidimo angą neturi patekti jokių teršalų ir, jei taikoma, tyrimas atliekamas paėmus bet kokią kokybinį mėginį;
- o) užpildžius balionus, balionų vožtuvai uždengiami dangteliais, kad išleidimo angos būtų apsaugotos nuo užteršimo. Ant balionų ir mobiliųjų kriogeninių indų uždedamos plombos, kurių pažeidimus galima nustatyti;
- p) Kiekvienas balionas arba mobilusis kriogeninis indas paženklinamas etiketėmis. Partijos numeris ir galiojimo pabaigos data gali būti nurodyti atskiroje etiketėje;
- q) jei medicininės dujos gaminamos sumaišant dvi ar daugiau skirtingų rūšių dujų (linijoje prieš pildymą arba balionuose), maišymo procesas validuojamas siekiant užtikrinti, kad dujos būtų tinkamai sumaišytos kiekviename balione ir kad mišinys būtų homogeniškas.

V.7. Kokybės kontrolė

V.7.1. Jei rinkodaros leidime nenurodyta kitaip, balionų mėginių ėmimo planas ir atliktina analizė atitinka šiuos reikalavimus:

- a) jei į balionus per kelių balionų kolektorių pilama vienos rūšies medicininė dujų, kiekvieną kartą keičiant prie kolektoriaus prijungiamus balionus tikrinama bent vieno kiekvieno nenutrūkstamo pildymo ciklo baliono dujų tapatybė ir atliekama jų analizė;
- b) jeigu vienos rūšies medicininės dujos pilamos į kiekvieną balioną atskirai, tikrinama bent vieno kiekvieno nenutrūkstamo pildymo ciklo baliono dujų tapatybė ir atliekama jų analizė. Nenutrūkstamo pildymo ciklo pavyzdys – vienos pamainos gamyba dirbant tiems patiems darbuotojams, naudojant tą pačią įrangą ir tą pačią pildytinų dujų partiją;
- c) jei medicininės dujos gaminamos balione sumaišant dvi ar daugiau rūšių dujų iš to paties kolektoriaus, atliekama iš kiekvieno baliono paimtų dujų analizė ir tiriama mišinį sudarančių dujų tapatybė. Pagalbinių medžiagų, jei tokių yra, tapatybės tyrimai gali būti atliekami tikrinant vieną balioną per vieną kolektoriaus pildymo ciklą (arba per vieną nenutrūkstamą pildymo ciklą, jei kiekvienas balionas pildomas atskirai). Jei naudojama validuota automatizuota pildymo sistema, galima tikrinti mažiau balionų;
- d) iš anksto sumaišytos dujos atitinka tuos pačius principus kaip ir atskiros dujos, kai atliekamas nenutrūkstamas pildytino mišinio tyrimas linijoje. Iš anksto sumaišytoms dujoms taikomas tas pats principas kaip ir medicininėms dujoms, gaminamoms sumaišant dujas balionuose, kai neatliekami nenutrūkstami pildytino mišinio tyrimai linijoje.

Atliekami vandens kiekio tyrimai, nebent būtų pagrįsta kitaip.

V.7.2. Galutiniai mobiliųjų kriogeninių indų tyrimai apima kiekvieno indo analizę ir tapatybės tyrimą, išskyrus atvejus, kai rinkodaros leidime nurodyta kitaip. Tyrimai partijomis yra priimtini tik tuo atveju, jei įrodoma, kad dujų, likusių kiekviename inde prieš pakartotinį pripildymą, kritinės savybės buvo išlaikytos.

V.7.3. Klientų laikomų kriogeninių indų (sveikatos priežiūros įstaigų rezervuarų arba namuose naudoti skirtų kriogeninių indų), kurie vietoje pakartotinai pildomi iš tam skirtų cisternų, mėginių po pripildymo imti nereikia, jei pristatant kartu pateikiamas cisternos turinio analizės sertifikatas. Tačiau įrodoma, kad induose esančių dujų specifikacija išlaikoma per kelis pakartotinius pripildymus.

V.7.4. Jei nenurodyta kitaip, etaloninių ir saugomųjų mėginių imti nereikia. Jeigu pradiniai stabilumo tyrimai buvo pakeisti bibliografiniais duomenimis, nuolatinių stabilumo tyrimų atlikti nereikia ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Gairės CPMP/QWP/1719/00.

VI. SLĖGINIAI DOZUOJAMIEJI AEROZOLINIAI PREPARATAI, SKIRTI ĮKVĖPTI

VI.1. **Bendroji informacija**

VI.1.1. Slėginiai dozuojamieji aerozoliniai veterinariniai vaistai, skirti įkvėpti, kuriems naudojami matavimo vožtuvai, gaminami tokiomis sąlygomis, kuriomis kuo labiau sumažinama mikrobinė ir kietųjų dalelių tarša.

VI.1.2. Ypač svarbu užtikrinti vožtuvo komponentų kokybę, o jei tai suspensijos – vienodumą.

VI.2. **Patalpos ir įranga**

VI.2.1. Jei įmanoma, gamyba ir pildymas atliekami uždaroje sistemoje.

VI.2.2. Jei vaistai arba švarūs komponentai yra neapsaugoti nuo aplinkos poveikio, į zoną turi būti tiekiamas filtruotas oras, ji turi atitikti bent D klasės aplinkos reikalavimus ir į ją turi būti patenkama per oro sandarinimo patalpas.

VI.3. **Gamyba ir kokybės kontrolė**

VI.3.1. Matavimo vožtuvų specifikacijose, imant jų mėginius ir atliekant tyrimus tinkamai atsižvelgiama į jų sudėtingumą.

VI.3.2. Atliekamas vožtuvų gamintojo atitikties kokybės reikalavimams auditas.

VI.3.3. Visi skysčiai (pvz., skystieji arba dujiniai propelentai) filtruojami, kad būtų pašalintos didesnės kaip 0,2 mikrono dalelės. Jei įmanoma, prieš pat pildymą apsvarstoma galimybė atlikti papildomą filtravimą.

VI.3.4. Talpyklės ir vožtuvai valomi taikant validuotą procedūrą, tinkamą vaisto naudojimui, siekiant užtikrinti, kad nebūtų jokių teršalų, pvz., pagalbinių perdirbimo medžiagų (pvz., lubrikantų) arba nepriimtinių mikrobiologinių teršalų. Po valymo vožtuvai laikomi švariose, uždarytose talpyklėse ir imamasi atsargumo priemonių, kad vėliau tvarkant, pvz., imant mėginius, nepatektų taršos. Talpyklės į pildymo liniją pateikiamos švarios arba yra išvalomos linijoje prieš pat pildymą.

VI.3.5. Per visą pildymo procesą pildymo vietoje imamasi atsargumo priemonių, kad būtų užtikrintas suspensijų vienodumas.

VI.3.6. Kai taikomas dviejų dalių pildymo procesas, būtina užtikrinti, kad abiejų dalių svoris būtų tinkamas, kad būtų pasiekta tinkama sudėtis. Šiuo tikslu kiekviename etape rekomenduojama tikrinti 100 proc. masės.

VI.3.7. Po užpildymo taikomomis kontrolės priemonėmis užtikrinama, kad nebūtų nepageidaujamo nuotėkio. Bet koks nuotėkio tyrimas atliekamas taip, kad būtų išvengta mikrobinės taršos arba likutinės drėgmės.

IV PRIEDAS

KOMPIUTERIZUOTOS SISTEMOS

I. TAIKYMO SRITIS

Šiame priede nustatyti reikalavimai taikomi kompiuterizuotoms sistemoms, naudojamoms gaminant veterinarinius vaistus, jei toks naudojimas patenka į gerosios gamybos praktikos taikymo sritį. Šio priedo reikalavimai netaikomi kompiuterinių sistemų naudojimui gamybos vietose su vaistų kokybės užtikrinimo sistema nesusijusiems tikslams (pvz., personalo klausimams, komerciniams klausimams ir kt.).

II. BENDRIEJI REIKALAVIMAI

- II.1. Validuojama IT infrastruktūra⁽¹⁾, naudojama gaminant veterinarinius vaistus. Taip pat validuojama bet kokia susijusi taikomoji programinė įranga. Validacijos mastas grindžiamas rizikos valdymo principais, atsižvelgiant į poreikį užtikrinti vaisto kokybę ir duomenų vientisumą.
- II.2. Užduotys / operacijos, susijusios su kompiuterizuotos sistemos ar bet kurios kitos susijusios paslaugos įdiegimu, konfigūravimu, validacija, technine priežiūra, modifikavimu arba su duomenų tvarkymu, išorės paslaugų teikėjams perduodamos pagal rašytinę sutartį, kurioje aiškiai apibrėžiamos kiekvienos šalies pareigos.
- II.3. Rangovo tinkamumas (be kita ko, prireikus atliekant auditą) vertinamas taikant rizikos valdymo principus.
- II.4. Gamintojas peržiūri dokumentus, pateiktus su komerciniais standartiniais vaistais, kad patikrintų, ar laikomasi naudotojų reikalavimų.
- II.5. Įvertinamas specialiai sukurtos / pritaikytos naudoti gamybos procese programinės įrangos tiekėjų tinkamumas. Prireikus ir tikrintojų prašymu veterinarinių vaistų gamintojas gali pateikti informaciją iš tokios konkrečios programinės įrangos tiekėjų ar kūrėjų kokybės sistemos. Programinės įrangos tiekėjų ir veterinarinių vaistų gamintojo sutartinuose susitarimuose šiuo tikslu numatomos atitinkamos nuostatos.

III. KŪRIMO ETAPAS

- III.1. Gamintojas imasi visų pagrįstų priemonių užtikrinti, kad sistema būtų tinkama vaisto kokybei, gamybos proceso nuoseklumui ir vaistų kokybės užtikrinimo sistemos tikslų laikymuisi užtikrinti.
- III.2. Naudotojų reikalavimų specifikacijose aprašomos būtinos kompiuterizuotos sistemos funkcijos ir šios specifikacijos grindžiamos rizikos vertinimo principais. Naudotojo reikalavimų specifikacijos turi būti atsekamos per visą kompiuterizuotos sistemos gyvavimo ciklą.
- III.3. Standartai, protokolai, priimtumo kriterijai, procedūros ir įrašai pagrindžiami rizikos vertinimu.
- III.4. Validacijos dokumentai ir ataskaitos apima atitinkamus viso gyvavimo ciklo etapus. Validacijos dokumentuose pateikiami pakeitimų kontrolės įrašai (jei taikoma) ir ataskaitos dėl visų validacijos proceso metu pastebėtų nukrypimų.
- III.5. Įdiegiamas specialiai sukurtų arba pritaikytų kompiuterizuotų sistemų validacijos procesas, kuriuo užtikrinamas oficialus kokybės ir eksploatacinių parametrų vertinimas ir pranešimas apie juos visais sistemos gyvavimo ciklo etapais.

(¹) Šiame priede IT infrastruktūra – aparatinė ir programinė įranga, reikalinga, kad sistema veiktų, (pvz., tinklų programinė įranga ir operacinės sistemos).

III.6. Įrodomas bandymų procedūrų ir scenarijų tinkamumas. Tinkamai atsižvelgiama į sistemos (proceso) parametrų ribines vertes, duomenų ribas ir klaidų valdymą. Kai naudojamos automatinės bandymo priemonės, reikia įvertinti jų tinkamumą, įskaitant aplinką, kurioje atliekamas bandymas.

III.7. Kai duomenys perkeliami į kitą duomenų formatą ar sistemą, patikrinama, ar dėl perkėlimo proceso nepakito duomenys (jų vertė ar reikšmė).

IV. DARBINIS ETAPAS

IV.1. Sudaromas ir nuolat atnaujinamas visų atitinkamų sistemų ir jų funkcijų sąrašas (aprašas). Jei tai kritinės sistemos, sistemos aprašyme išsamiai aprašomos fizinės ir loginės priemonės, duomenų srautai ir sąajos su kitomis sistemomis ar procesais, aparatinės ir programinės įrangos išankstinės sąlygos ir saugumo priemonės.

IV.2. Kompiuterizuotose sistemose, kuriomis elektroniniu būdu keičiamasi duomenimis su kitomis sistemomis, įdiegiamos tinkamos teisingo ir saugaus duomenų įvedimo ir apdorojimo patikros.

IV.3. Jei ypatingos svarbos duomenys įvedami rankiniu būdu, atliekama papildoma duomenų tikslumo patikra. Šią patikrą gali atlikti antrasis operatorius arba ji gali būti atliekama validuotomis elektroninėmis priemonėmis. Klaidingų ar neteisingai įvestų duomenų svarba ir galimos pasekmės nagrinėjamos pagal rizikos valdymo principus.

IV.4. Duomenys nuo sugadinimo apsaugomi tiek fizinėmis, tiek elektroninėmis priemonėmis. Užtikrinamas saugomų duomenų įskaitomumas ir tikslumas, taip pat jų prieinamumas visą saugojimo laikotarpį.

IV.5. Reguliariai daromos visų atitinkamų duomenų atsarginės kopijos. Validacijos metu tikrinamas atsarginių duomenų kopijų vientisumas ir tikslumas bei gebėjimas atkurti duomenis ir jie periodiškai stebimi.

IV.6. Užtikrinama, kad elektroniniu būdu saugomus duomenis būtų galima atspausdinti. Turi būti įmanoma atspausdinti įrašų, kuriais patvirtinamas partijos išleidimas, dokumentus, kuriuose būtų nurodyta, ar po pirminio įrašo buvo pakeisti kokie nors duomenys.

IV.7. Remiantis rizikos vertinimu, gali būti tikslinga į sistemą įdiegti visų pakeitimų, kurie yra svarbūs siekiant įrodyti atitiktį gerosios gamybos praktikos reikalavimams, ir ištyrinimų įrašų kūrimą (sistemos sukuriama „audito seka“). Jei atitinkami duomenys pakeičiami arba ištrinami, priežastis dokumentuojama. Audito sekos turi būti prieinamos, konvertuojamos į bendrai suprantamą formą ir reguliariai peržiūrimos.

IV.8. Kompiuterizuotos sistemos pakeitimai, įskaitant sistemos konfigūracijas, atliekami tik kontroliuojamu būdu, laikantis nustatytos procedūros.

IV.9. Kompiuterizuotos sistemos periodiškai vertinamos siekiant patvirtinti, kad jos tebėra tinkamos būklės ir atitinka šiame priede nustatytus reikalavimus. Atliekant tokius vertinimus, jei reikia, vertinamas dabartinis funkcionalumas, nukrypimų įrašai, incidentai, problemos, atnaujinimo istorija, eksploatacinės savybės, patikimumas, saugumas ir validacijos būsenos ataskaitos.

IV.10. Taikomos fizinės arba loginės kontrolės priemonės, kad prieigą prie kompiuterizuotų sistemų ir duomenų saugojimo vietos turėtų tik įgalioti asmenys. Įdiegiami tinkami neteisėto patekimo į sistemą prevencijos metodai, proporcingi kompiuterizuotos sistemos svarbai.

IV.11. Registruojamas prieigos leidimų generavimas, pakeitimas ar panaikinimas.

IV.12. Užregistruojama duomenis kuriančių, keičiančių, patvirtinančių ar ištrinančių operatorių tapatybė, įskaitant operacijų atlikimo datą ir laiką.

- IV.13. Pranešama apie visus incidentus, ne apie tik sistemos gedimus ir duomenų klaidas, ir jie įvertinami. Nustatoma pagrindinė kritinio incidento priežastis, kuria remiantis prireikus įgyvendinami taisomieji ir prevenciniai veiksmai.
- IV.14. Elektroninius įrašus galima pasirašyti elektroniniu būdu. Elektroniniai parašai turi būti nuolat susieti su atitinkamu įrašu ir juose turi būti nurodytas jų sukūrimo laikas ir data.
- IV.15. Kai kompiuterizuota sistema naudojama sertifikavimui registruoti, sistema projektuojama / kontroliuojama siekiant užtikrinti, kad partijas galėtų sertifikuoti tik kvalifikuotas asmuo.
- IV.16. Sistemai sugedus, užtikrinamas kompiuterizuotų sistemų, kuriomis palaikomi kritiniai procesai, vykdomų operacijų tęstinumas (pvz., taikant rankinę ar kitą alternatyvią sistemą). Laikas, kurio reikia norint pradėti taikyti alternatyvias priemones, turi būti proporcingas rizikai. Įgyvendinamos priemonės dokumentuojamos ir tikrinamos.
- IV.17. Duomenys gali būti archyvuojami. Tikrinama, ar šie duomenys yra prieinami, įskaitomi ir vientisi. Jei reikia atlikti atitinkamus sistemos (pvz., kompiuterinės įrangos ar programų) pakeitimus, užtikrinama ir patikrinama galimybė atkurti duomenis.
-

V PRIEDAS

TINKAMUMO ĮVERTINIMAS IR VALIDACIJA

I. TAIKYMO SRITIS

Šiame priede nustatyti reikalavimai taikomi įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių ir sistemų, naudojamų gaminant veterinarinius vaistus, tinkamumo įvertinimui ir gamybos proceso validacijai. Veterinarinių vaistų gamybai naudojamos kompiuterizuotos sistemos validuojamos pagal IV priede nustatytus reikalavimus.

II. BENDRIEJI REIKALAVIMAI

II.1. Sprendimai dėl tinkamumo įvertinimo / validacijos apimtys ir masto priimami remiantis dokumentuotu rizikos vertinimu. Tinkamumo įvertinimas / validacija atgaline data nėra priimtini. Tinkamumo įvertinimo / validacijos tyrimus pagrindžiantys duomenys, gauti iš šaltinių, nesusijusių su gamintojo programomis, gali būti naudojami su sąlyga, kad toks metodas yra pagrįstas ir kad jų patikimumas yra pakankamai užtikrintas, kad jais būtų galima pagrįsti numatomą tinkamumo įvertinimą / validaciją.

II.2. Vykdamas tinkamumo įvertinimo ir validacijos veiklą atsižvelgiama į atitinkamos įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių, sistemų ir veterinarinio vaisto gyvavimo ciklą.

II.3. Visi planuojami įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių, sistemų ar gamybos proceso pakeitimai, galintys turėti įtakos veterinarinio vaisto kokybei, oficialiai dokumentuojami ir įvertinamas jų poveikis validuotai būklei arba kontrolės strategijai.

II.4. Tinkamumo įvertinimo ir validacijos veiklą vykdo tik tinkamai parengti darbuotojai, kurie laikosi patvirtintų procedūrų, įskaitant ataskaitų teikimo procedūras. Vykdoma tinkama viso validacijos gyvavimo ciklo priežiūra.

II.5. Pagrindiniai vietos tinkamumo įvertinimo ir validacijos programos elementai aiškiai apibrėžiami ir dokumentuojami validacijos pagrindiniame plane arba lygiaverčiame dokumente, į kurį įtraukiami bent toliau nurodyti aspektai arba nuorodos į juos:

- a) bendras gamintojo taikomas tinkamumo įvertinimo ir validacijos metodas;
- b) organizacinė struktūra, įskaitant su tinkamumo įvertinimu ir validacija susijusias funkcijas ir pareigas;
- c) įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių, sistemų, gamybos procesų vietoje ir jų tinkamumo įvertinimo / validacijos būsenos santrauka;
- d) pakeitimų įgyvendinimo strategija (toliau – pokyčių kontrolė) ir nukrypimų valdymas tinkamumo įvertinimo ir validacijos tikslais;
- e) gairės dėl priimtumo kriterijų rengimo;
- f) nuorodos į dokumentus, kuriais patvirtinamas / registruojamas tinkamumo įvertinimas ir validacija;
- g) įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių, sistemų ar procesų tinkamumo įvertinimo ir validacijos strategija / planas, įskaitant, kai taikoma, pakartotinį tinkamumo įvertinimą.

II.6. Tinkamumo įvertinimo ir validacijos veiklai taikomas kokybei kylančios rizikos valdymo metodas. Prireikus, atsižvelgiant į tai, kad per gyvavimo ciklą įgyta daugiau žinių, rizikos vertinimai kartojami. Dokumentuojama tai, kaip rizikos vertinimai naudojami tinkamumo įvertinimo ir validacijos veiklai vykdyti.

II.7. Siekiant užtikrinti visų gautų duomenų vientisumą, į tinkamumo įvertinimo ir validacijos darbą įtraukiamos atitinkamos patikros.

III. DOKUMENTAI

- III.1. Visus dokumentus, parengtus tinkamumo įvertinimo ir validacijos metu, tvirtina atitinkami darbuotojai, kaip apibrėžta vaistų kokybės užtikrinimo sistemoje.
- III.2. Aiškiai apibrėžiamas dokumentų tarpusavio ryšys sudėtinguose tinkamumo įvertinimo / validacijos projektuose.
- III.3. Parengiami tinkamumo įvertinimo / validacijos protokolai, kuriuose apibrėžiamos kritinės sistemos, požymiai ir parametrai bei susiję priimtumo kriterijai.
- III.4. Tam tikrais atvejais tinkamumo įvertinimo dokumentai gali būti derinami tarpusavyje, pvz., įrengimo tinkamumo įvertinimas ir veikimo tinkamumo įvertinimas.
- III.5. Jei tinkamumo įvertinimo / validacijos protokolus ir kitus dokumentus pateikia trečioji šalis, teikianti validacijos paslaugas, atitinkami gamybos vietos darbuotojai, prieš patvirtindami juos, patvirtina jų tinkamumą ir atitiktį vidaus procedūroms. Prieš naudojant pardavėjo protokolus, juos galima papildyti papildomais dokumentais / tyrimų protokolais.
- III.6. Bet kokie reikšmingi patvirtinto protokolo pakeitimai vykdymo metu (pvz., priimtumo kriterijų, darbinių parametrų ir kt.) dokumentuojami kaip nuokrypis ir yra mokslškai pagrindžiami.
- III.7. Rezultatai, kurie neatitinka iš anksto nustatytų priimtumo kriterijų, registruojami kaip nuokrypis ir išsamiai ištiriami. Poveikis tinkamumo įvertinimo / validacijos būsenai aptariamas ataskaitoje.
- III.8. Apie tinkamumo įvertinimo / validacijos peržiūrą ir išvadas pranešama, o gauti rezultatai apibendrinami pagal priimtumo kriterijus. Visi vėlesni priimtumo kriterijų pakeitimai mokslškai pagrindžiami ir pateikiama galutinė rekomendacija dėl tinkamumo įvertinimo / validacijos rezultatų.
- III.9. Oficialų išleidimą į kitą tinkamumo įvertinimo / validacijos proceso etapą patvirtina atitinkami atsakingi darbuotojai, patvirtindami tinkamumo įvertinimo / validacijos ataskaitą arba parengdami atskirą apibendrinamąjį dokumentą. Sąlyginis leidimas pradėti kitą tinkamumo įvertinimo / validacijos etapą gali būti suteiktas, jei į tam tikrus priimtumo kriterijus arba nukrypimus nebuvo visapusiškai atsižvelgta ir yra dokumentuotas įvertinimas, patvirtinantis, kad tai neturi reikšmingo poveikio kitai veiklai.

IV. ĮRANGOS, ĮRENGINIŲ, KOMUNALINIŲ PASLAUGŲ ĮRENGINIŲ IR SISTEMŲ TINKAMUMO ĮVERTINIMO ETAPAI

- IV.1. Vykdam tinkamumo įvertinimo veiklą atsižvelgiama į visus etapus – nuo pradinio naudotojo reikalavimų specifikacijos parengimo iki galutinio įrangos, įrenginio, komunalinių paslaugų įrenginio ar sistemos naudojimo. Nors konkretūs etapai / kriterijai turi būti pritaikyti prie konkrečių projekto charakteristikų, pagrindiniai etapai ir kai kurie kriterijai, kurie gali būti įtraukti į kiekvieną etapą, orientaciniais tikslais nurodyti IV.2–IV.7 skirsniuose.

IV.2. Naudotojų reikalavimų specifikacija

Įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių ar sistemų specifikacijos apibrėžiamos naudotojų reikalavimų specifikacijoje arba funkcinės specifikacijos dokumente. Šiame etape numatomi esminiai kokybės elementai ir iki priimtino lygio sumažinama bet kokia rizika. Naudotojų reikalavimų specifikacija yra atskaitos taškas per visą validacijos gyvavimo ciklą.

IV.3. Projektavimo tinkamumo įvertinimas

Projektavimo tinkamumo įvertinimas – dokumentuotas patikrinimas, ar siūlomas įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių ar sistemų projektas yra tinkamas pagal numatytą paskirtį. Įvertinant projektavimo tinkamumą, taip pat įrodoma ir dokumentuojama projekto atitiktis gerajai gamybos praktikai. Atliekant projektavimo tinkamumo įvertinimą tikrinama atitiktis naudotojų reikalavimų specifikacijoje nustatytiems reikalavimams.

IV.4. **Gamyklos priimtino tyrimai / vietos priimtino tyrimai**

Kai taikoma, įranga gali būti įvertinta pardavėjo vietoje prieš pristatymą. Tai gali būti ypač aktualu, kai naudojamos naujos ar sudėtingos technologijos.

Prieš montuojant įrangą patvirtinama, kad ji atitinka naudotojų reikalavimų specifikaciją / funkcinę specifikaciją pardavėjo vietoje, jei taikoma.

Kai tinkama ir pagrįsta, atliekant gamyklos priimtino tyrimus ar kituose etapuose galima atlikti dokumentų peržiūrą ir tam tikrus tyrimus, kurių nereikia kartoti vietoje atliekant įrengimo ar veikimo tinkamumo įvertinimą, jei įrodoma, kad vežimas ir įrengimas neturi įtakos funkcionalumui.

Gamyklos priimtino tyrimai gali būti papildyti atliekant vietos priimtino tyrimus, kai gamybos vietoje gaunama įranga.

IV.5. **Įrengimo tinkamumo įvertinimas (ITI)**

Įrengimo tinkamumo įvertinimas – dokumentuotas patikrinimas, ar įrengta arba pakeista įranga, įrenginiai, komunalinių paslaugų įrenginiai ar sistemos atitinka patvirtintą projektą ir gamintojo rekomendacijas.

Įrengimo tinkamumo įvertinimas, be kita ko, apima:

- a) patikrinimą, ar tinkamai įrengti komponentai, prietaisai, įranga, vamzdynai ir paslaugų įrenginiai, atsižvelgiant į inžinerinius brėžinius ir specifikacijas;
- b) patikrinimą, ar tinkamas įrengimas atitinka iš anksto nustatytus kriterijus;
- c) tiekėjo veiklos ir darbo instrukcijų bei techninės priežiūros reikalavimų rinkimą ir sutikrinimą;
- d) prietaisų kalibravimą;
- e) konstrukcinių medžiagų patikrinimą.

IV.6. **Veikimo tinkamumo įvertinimas (VTI)**

Veikimo tinkamumo įvertinimas – dokumentuotas patikrinimas, ar įdiegta arba pakeista įranga, įrenginiai, komunalinių paslaugų įrenginiai ar sistemos visais numatytais veikimo intervalais veikia taip, kaip numatyta. Veikimo tinkamumo įvertinimas paprastai atliekamas po įrengimo tinkamumo įvertinimo, tačiau, atsižvelgiant į įrangos sudėtingumą, gali būti atliekamas kombinuotas įrengimo ir veikimo tinkamumo įvertinimas.

Veikimo tinkamumo įvertinimas, be kita ko, apima:

- tyrimus, parengtus remiantis žiniomis apie procesus, sistemas ir įrangą, siekiant užtikrinti, kad sistema veiktų taip, kaip suprojektuota,
- tyrimus, skirtus patvirtinti viršutines ir apatines veikimo ribas, įskaitant blogiausio atvejo sąlygas.

IV.7. **Veiksmingumo tinkamumo įvertinimas**

Veiksmingumo tinkamumo įvertinimas – dokumentuotas patikrinimas, ar įranga, įrenginiai, komunalinių paslaugų įrenginiai ar sistemos gali veikti veiksmingai ir užtikrinti atkartojamumą, remiantis patvirtintomis specifikacijomis ir gamybos procesu. Nors šis etapas paprastai atliekamas sėkmingai užbaigus įrengimo ir veikimo tinkamumo įvertinimus, kai kuriais atvejais gali būti tikslinga jį atlikti kartu su veikimo tinkamumo įvertinimu arba proceso validacija.

Atliekant veiksmingumo tinkamumo įvertinimą atliekami tyrimai naudojant gamybos medžiagas, tinkamus pakaitalus arba imituojamąjį vaistą, kuris, kaip įrodyta, įprastomis veikimo sąlygomis ir esant blogiausio atvejo partijos dydžiui veikia lygiavertiai. Mėginių ėmimo dažnis, naudojamas proceso kontrolei patvirtinti, pagrindžiamas.

Atliekant tyrimus tikrinamas numatyto proceso veikimo intervalas, išskyrus atvejus, kai yra dokumentuotų kūrimo etapais gautų įrodymų, patvirtinančių veikimo intervalus.

Kiti reikalavimai

- IV.8. Garo, vandens, oro ir kitų dujų kokybė patvirtinama po įrengimo pagal pirmiau nurodytą metodą. Nustatant tinkamumo įvertinimo laikotarpį ir apimtį, tinkamai atsižvelgiama į sezoninius svyravimus (jei reikia) ir numatomą komunalinės paslaugos įrenginio naudojimą.
- IV.9. Tais atvejais, kai galimas tiesioginis sąlytis su vaistu (pvz., šildymo, vėdinimo ir oro kondicionavimo (ŠVOK) sistemose) arba netiesioginis sąlytis (pvz., per šilumokaičius), atliekamas rizikos vertinimas, kad būtų sumažinta bet kokia gedimo rizika.
- IV.10. Pirminėms pakuotėms naudojamos įrangos tinkamumo įvertinimas atliekamas esant mažiausiems ir didžiausiems veikimo intervalams, nustatytiems kritiniams proceso parametrams, tokiems kaip temperatūra, mašinos greitis ir sandarinimo slėgis.

V. PAKARTOTINIS TINKAMUMO ĮVERTINIMAS

- V.1. Įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių ir sistemų tinkamumas pakartotinai įvertinamas tinkamu dažniu, siekiant patvirtinti, kad jie tebėra tinkami numatytomis operacijoms.
- V.2. Poreikis pakartotinai įvertinti tinkamumą (pvz., atlikus įrangos / sistemų pakeitimus) vertinamas remiantis kokybei kylančios rizikos valdymo principais.

VI. PROCESO VALIDACIJA

VI.1. **Bendrieji reikalavimai**

- VI.1.1. Proceso validacija yra dokumentuotas įrodymas, kad procesas, vykdomas pagal nustatytus parametrus, gali būti veiksmingas ir užtikrinti atkuriamumą siekiant gaminti veterinarinį vaistą, atitinkantį reikalaujamas specifikacijas ir kokybės požymius, laikantis rinkodaros leidimo sąlygų.
- VI.1.2. Atliekant proceso validaciją įrodoma, kad proceso metu galima nuolat užtikrinti visus kokybės požymius ir proceso parametrus, kurie yra svarbūs reikiamai vaisto kokybei užtikrinti. Proceso parametrai ir kokybės požymiai klasifikuojami kaip kritiniai arba nekritiniai, atsižvelgiant į turimas žinias apie vaistą ir procesus ⁽¹⁾ bei remiantis rizikos vertinimu; klasifikavimas tinkamai dokumentuojamas.
- VI.1.3. Prieš pateikiant veterinarinius vaistus rinkai, įrodoma, kad gamybos procesais galima užtikrinti nuoseklią reikiamos kokybės vaisto gamybą laikantis rinkodaros leidime nustatytų reikalavimų. Validacija atgaline data nėra priimtina.
- VI.1.4. Naujų vaistų gamybos proceso validacija apima visas numatomas parduoti vaisto stiprumo versijas ir gamybos vietas. Naujiems vaistams gali būti pagrįsta taikyti grupavimo metodą, remiantis išsamiomis žiniomis apie procesą, įgytomis kūrimo etape, kartu su atitinkama nuolatine tikrinimo programa.
- VI.1.5. Vaistų, kurie perkeliama iš vienos vietos į kitą arba toje pačioje vietoje, procesui validuoti skirtų validacijos partijų skaičius gali būti sumažintas taikant grupavimo metodą. Šis metodas moksliskai pagrįdžiamas remiantis turimomis žiniomis apie vaistą. Naudojant skirtingo stiprumo vaistus, partijų dydžius ir pakuočių dydžius / talpyklių tipus, taip pat gali būti taikomas grupavimo metodas, jei tai pagrįsta.
- VI.1.6. Proceso validacijai naudojamos partijos paprastai turi būti tokio paties dydžio kaip ir numatytos komercinio masto partijos; bet kokio kito dydžio partijų naudojimas tinkamai pagrįdžiamas.

⁽¹⁾ Tinkamos žinios apie procesus yra ypač svarbios tais atvejais, kai naudojama projektavimo ribų (angl. *design space*) koncepcija, taip pat kuriant bet kokius matematinius modelius.

VI.1.7. Įvertinamas procesų validacijai naudojamos įrangos, įrenginių, komunalinių paslaugų įrenginių ir sistemų tinkamumas. Be to, procesų validacijai naudojami tyrimų metodai validuojami atsižvelgiant į jų numatytą paskirtį.

VI.1.8. Validacijos partijos gali būti išleidžiamos į rinką tik tuo atveju, jei tai iš anksto nustatyta ir jei jos atitinka gerąją gamybos praktiką (įskaitant validacijos priimtino kriterijus arba nuolatinio proceso tikrinimo kriterijus) bei rinkodaros leidimo sąlygas.

VI.2. Tradicinė proceso validacija

VI.2.1. Taikant vadinamąjį tradicinį metodą, kai kurios gatavo vaisto partijos gaminamos įprastinėmis sąlygomis, kad būtų galima patvirtinti atkuriamumą.

VI.2.2. Nors paprastai laikoma priimtina, kad mažiausiai trys iš eilės įprastomis sąlygomis pagamintos partijos gali būti laikomos proceso validacija, proceso validacijai naudojamų partijų skaičius pagrindžiamas remiantis rizikos vertinimu, kuriame atsižvelgiama į proceso sudėtingumą ir proceso rezultatų kintamumą bei kitus svarbius veiksnius.

Alternatyvus partijų skaičius gali būti pagrįstas atsižvelgiant į tai, ar taikomi standartiniai gamybos metodai ir ar vietoje jau gaminami panašūs vaistai ar naudojami panašūs procesai. Pirminę validaciją naudojant tris partijas gali tekti papildyti papildomais duomenimis, gautais iš vėlesnių partijų atliekant nuolatinį proceso tikrinimą.

VI.2.3. Parengiamas proceso validacijos protokolai, kuriame apibrėžiami kritiniai proceso parametrai (t. y. proceso parametrai, kurių kintamumas daro poveikį kritiniams kokybės požymiams ir kurie dėl to turi būti stebimi arba kontroliuojami siekiant užtikrinti pageidaujamą vaisto kokybę), kritiniai kokybės požymiai (t. y. fizinės, cheminės, biologinės ar mikrobiologinės charakteristikos, kurios turi būti kontroliuojamos siekiant užtikrinti pageidaujamą vaisto kokybę) ir susiję priimtino kriterijai, grindžiami kūrimo duomenimis arba žiniomis apie procesą.

VI.2.4. Proceso validacijos protokoluose, be kita ko, nurodoma:

- a) trumpas proceso aprašymas ir nuoroda į atitinkamą partijos įrašą;
- b) funkcijos ir pareigos;
- c) kritinių kokybės požymių, kuriuos reikia ištirti, santrauka;
- d) kritinių proceso parametrų ir su jais susijusių ribinių verčių santrauka;
- e) kitų (nekritinių) požymių ir parametrų, kurie turi būti tiriami arba stebimi atliekant validacijos veiklą, santrauka ir jų įtraukimo priežastys;
- f) naudotinos įrangos / įrenginių (įskaitant matavimo / stebėsenos / registravimo įrangą) sąrašas ir kalibravimo būseną;
- g) analizės metodų sąrašas ir metodų validacija, jei reikia;
- h) siūlomos proceso kontrolės priemonės, nurodant priimtino kriterijus ir priežastį (-is), dėl kurios (-ių) pasirinkta kiekviena proceso kontrolės priemonė;
- i) papildomi tyrimai, kurie turi būti atlikti pagal priimtino kriterijus;
- j) mėginių ėmimo planas ir jo pagrindimas;
- k) rezultatų registravimo ir vertinimo metodai;
- l) partijų išleidimo ir sertifikavimo procesas (jei taikoma).

VI.3. Nuolatinis proceso tikrinimas

VI.3.1. Nuolatinis proceso tikrinimas gali būti naudojamas kaip alternatyva tradicinei proceso validacijai, jei tai vaistai, sukurti pagal kokybės užtikrinimo projektavimo metu metodą, kai kūrimo etape moksliai įrodoma, kad nustatyta kontrolės strategija užtikrinamas aukštas vaisto kokybės užtikrinimo lygis.

VI.3.2. Nustatomas metodas, pagal kurį bus tikrinamas procesas. Parengiama moksliskai pagrįsta kontrolės strategija, skirta būtiniams atvežamų medžiagų požymiams, kritiniams kokybės požymiams ir kritiniams proceso parametrams. Kontrolės strategija reguliariai vertinama. Kaip įrankiai gali būti naudojamos procesų analizės technologijos ir daugiamačė statistinė procesų kontrolė.

VI.3.3. Partijų skaičius, kurio reikia siekiant įrodyti, kad proceso metu galima nuolat gaminti pageidaujamos kokybės vaistą laikantis rinkodaros leidimo sąlygų, nustatomas kiekvienu konkrečiu atveju, atsižvelgiant į vaisto ypatumus ir taikant kokybei kylančios rizikos valdymo principus.

VI.4. **Mišrus metodas**

VI.4.1. Tradicinio metodo ir nuolatinio proceso tikrinimo derinys gali būti taikomas tais atvejais, kai turima daug žinių apie vaistą ir procesą, gautų iš gamybos patirties ir ankstesnių partijos duomenų.

VI.4.2. Šis metodas taip pat gali būti taikomas bet kokiai validacijos veiklai po pakeitimų arba vykdant nuolatinį proceso tikrinimą, net jei vaistas iš pradžių buvo validuotas taikant tradicinį metodą.

VI.5. **Nuolatinis proceso tikrinimas per gyvavimo ciklą**

VI.5.1. Nuolatinis proceso tikrinimas (taip pat vadinamas tęstiniu proceso tikrinimu) yra dokumentuotas įrodymas, kad vykdant gamybos procesą galima nuolat gaminti pageidaujamos kokybės vaistą laikantis rinkodaros leidime nustatytų reikalavimų. Nuolatinis proceso tikrinimas taikomas nepriklausomai nuo taikomo proceso validacijos metodo (tradicinio, nuolatinio ar mišraus).

VI.5.2. Nuolatinio proceso tikrinimo mastas ir dažnis periodiškai peržiūrimi atsižvelgiant į proceso supratimo lygį ir proceso veiksmingumą.

VI.5.3. Nuolatinis proceso tikrinimas atliekamas pagal patvirtintą protokolą arba lygiaverčius dokumentus ir parengiama ataskaita gautiems rezultatams dokumentuoti. Siekiant pagrįsti išvadas, kai tinkama, naudojamos statistikos priemonės.

VI.5.4. Nuolatinis proceso tikrinimas taikomas per visą vaisto gyvavimo ciklą, kad būtų galima patvirtinti validuotą vaisto būklę, atsižvelgiant į vaisto kokybės peržiūros rezultatus. Taip pat atsižvelgiama į ilgainiui didėjančius pokyčius ir įvertinamas bet kokių papildomų veiksmų, pvz., sustiprinto mėginių ėmimo, poreikis.

VI.6. **Lygiagreti validacija**

VI.6.1. Išskirtinėmis aplinkybėmis, kai gydomam gyvūnui nustatytas geras naudos ir rizikos santykis, gali būti priimtina nebaigti validacijos programos prieš pradedant įprastinę gamybą ir gali būti taikoma lygiagreti validacija. Tačiau sprendimas atlikti lygiagrečią validaciją turi būti pagrįstas, dokumentuotas ir patvirtintas įgaliotų darbuotojų.

VI.6.2. Jeigu taikomas lygiagrečiosios validacijos metodas, turi būti pakankamai duomenų, kuriais remiantis būtų galima daryti išvadą, kad tam tikra vaisto partija yra vienoda ir atitinka nustatytus priimtumo kriterijus. Rezultatai ir išvados oficialiai dokumentuojami ir pateikiami kvalifikuotam asmeniui prieš sertifikuojant partiją.

VII. TYRIMŲ METODŲ VALIDACIJA

- VII.1. Veterinariniams vaistams gaminti ar kontroliuoti naudojami analizės metodai (įskaitant tuos, kuriais remiamasi atliekant validaciją ir tinkamumo įvertinimą) validuojami. Atliekant validaciją įrodomas analizės metodų tinkamumas pagal numatytą paskirtį.
- VII.2. Analizės procedūros, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje, valstybės narės farmakopėjoje arba yra susijusios su konkrečiu vaisto monografija ir atliekamos pagal monografiją, paprastai laikomos validuotomis. Tokiais atvejais patikrinamas validuoto tyrimo tinkamumas pagal numatytą paskirtį.
- VII.3. Jei atliekamas vaisto mikrobinis tyrimas, metodas validuojamas siekiant patvirtinti, kad vaistas neturi įtakos mikroorganizmų regeneravimui.
- VII.4. Kai atliekami švarių patalpų paviršių mikrobiniai tyrimai, tyrimo metodas validuojamas siekiant patvirtinti, kad dezinfekcijos medžiagų naudojimas neturi įtakos mikroorganizmų regeneravimui.

VIII. VALYMO VALIDACIJA

- VIII.1. Valymo validacija – dokumentuotas įrodymas, kad taikant tam tikrą valymo procedūrą teršalų, ankstesnio vaisto liekanų ir valymo priemonių liekanų kiekis pakartotinai sumažinamas žemiau iš anksto nustatytos ribos. Valymo validacija reikalinga siekiant patvirtinti visos su vaistu besiliečiančios įrangos valymo procedūrų veiksmingumą.
- VIII.2. Gali būti naudojamos imituojančiosios medžiagos (t. y. medžiagos, kurių charakteristikos labai panašios į konkrečiu vaisto charakteristikas), jei tai mokslškai pagrįsta.
- VIII.3. Atliekant panašių tipų įrangos valymo validaciją gali būti sudaromos grupės, jei tai tinkamai pagrįsta.
- VIII.4. Nors vizualinė švaros patikra yra vienas iš valymo validacijos priimtumo kriterijų, vien šio kriterijaus paprastai nepakanka. Be to, kartotinis valymas ir pakartotiniai tyrimai, atliekami tol, kol gaunami priimtini liekanų rezultatai, nėra priimtinas metodas.
- VIII.5. Pripažįstama, kad valymo validacijai užbaigti gali prireikti šiek tiek laiko ir kad tokiais atvejais patikrinimas ⁽²⁾ po kiekvienos partijos turi būti atliekamas tol, kol užbaigiama validacija. Taikant šį metodą, turi būti surinkta pakankamai patikrinimo duomenų, kad būtų galima daryti išvadą, jog įranga yra švari ir ją galima toliau naudoti.
- VIII.6. Atliekant validaciją atsižvelgiama į valymo proceso automatizavimo lygį. Jei taikomas automatinis procesas, atliekama nustatyto įprasto komunalinių paslaugų įrenginių ir įrangos veikimo intervalo validacija.
- VIII.7. Atliekamas vertinimas, siekiant nustatyti kintamuosius veiksnius, kurie daro įtaką valymo procedūros veiksmingumui ir našumui, (pvz., operatoriai, procedūrų išsamumo lygis, pvz., skalavimo trukmė ir kt.). Jei buvo nustatyti kintamieji veiksniai, atliekant valymo validacijos tyrimus remiamasi blogiausio atvejo situacijomis.

⁽²⁾ Šiame priede valymo patikrinimas – įrodymų rinkimas atliekant cheminę analizę po kiekvienos partijos / daugiaserijinės gamybos, siekiant įrodyti, kad ankstesnio vaisto arba valymo priemonių liekanų kiekis buvo sumažintas žemiau mokslškai nustatytos didžiausios leistinos ribinės vertės.

- VIII.8. Vaisto liekanų pernešimo ribinės vertės grindžiamos toksikologiniu vertinimu⁽³⁾. Pasirinktų ribinių verčių pagrindimas dokumentuojamas rizikos vertinime, įskaitant visas patvirtinamąsias nuorodas. Taip pat nustatomos naudojamų valymo priemonių pašalinimo ribinės vertės. Priimtimumo kriterijuose atsižvelgiama į galimą bendrą kelių naudojamų įrangos vienetų poveikį. Tačiau galimi šie pritaikymai:
- a) yra žinoma, kad terapinės makromolekulės ir peptidai, veikiami pH ir (arba) karščio ribinių verčių, skyla ir denatūruojasi, todėl gali tapti farmakologiškai neaktyvūs. Todėl šiomis aplinkybėmis toksikologinis vertinimas gali būti netaikomas;
 - b) jei neįmanoma atlikti konkretaus vaisto liekanų tyrimų, galima pasirinkti kitus tipinius parametrus, pvz., bendrąjį organinės anglies (BOA) kiekį ir laidumą.
- VIII.9. Rengiant valymo validacijos protokolus atsižvelgiama į užteršimo mikrobais ir endotoksinais keliamą riziką.
- VIII.10. Nustatant valymo proceso metu taikomą laikymo nešvariomis ir švariomis sąlygomis laiką, atsižvelgiama į laikotarpio tarp gamybos ir valymo bei laikotarpio tarp valymo ir naudojimo įtaką.
- VIII.11. Kai vykdoma daugiaserijinė gamyba, atsižvelgiama į poveikį tam, kaip tokios gamybos pabaigoje yra lengva atlikti valymą, o valymo validacijos procedūros pagrindas turi būti ilgiausia daugiaserijinės gamybos trukmė (pagal laiką ir (arba) partijų skaičių).
- VIII.12. Jei kaip valymo validacijos modelis naudojamas blogiausio atvejo vaisto metodas, pateikiamas mokslinis blogiausio atvejo vaisto pasirinkimo ir naujų vaistų poveikio įvertinimo pagrindimas. Blogiausio atvejo nustatymo kriterijai gali būti tirpumas, išvalomumas, toksiškumas ir potencija.
- VIII.13. Valymo validacijos protokoluose nurodomos vietos, iš kurių imami mėginiai, ir šių vietų pasirinkimo pagrindimas arba daromos nuorodos į juos, taip pat apibrėžiami priimtimumo kriterijai.
- VIII.14. Mėginiai gali būti imami imant tepinėlius, skalaujant arba kitais būdais, priklausomai nuo gamybos įrangos. Mėginių ėmimo medžiagos ir taikomas metodas neturi daryti įtakos rezultatui. Įrodoma, kad regeneravimas yra įmanomas iš visų su vaistų besiliečiančių medžiagų, kurių mėginiai buvo paimti iš įrangos taikant mėginių ėmimo metodus.
- VIII.15. Valymo procedūra atliekama tiek kartų, kiek reikia remiantis rizikos vertinimu, ir ji turi atitikti priimtimumo kriterijus, kad būtų įrodyta, jog valymo metodas yra validuotas.
- VIII.16. Jei valymo procesas yra neveiksmingas arba netinkamas tam tikrai įrangai, naudojama speciali įranga arba įgyvendinamos kitos tinkamos priemonės.
- VIII.17. Kai įranga valoma rankiniu būdu, rankiniu būdu atliekamo proceso veiksmingumas patvirtinamas pagrįstu dažniu.

⁽³⁾ Žr. EMA gaires dėl nekenksmingumo sveikatai pagrįstų poveikio ribinių verčių, naudojamų siekiant nustatyti riziką gaminant įvairius vaistus bendruose įrenginiuose, nustatymo.

VI PRIEDAS

VIETOS PAGRINDINĖS BYLOS ŠABLONAS

- 1 *pastaba*. Vietos pagrindinė byla yra susijusi su farmacine veikla, vykdoma konkrečioje vietoje. Jei vietoje vykdoma tik dalis gamybos proceso, vietos pagrindinė byla turi būti susijusi tik su tokiomis operacijomis (pvz., analize, pakavimu).
- 2 *pastaba*. Vietos pagrindinėje byloje pateikiama pakankamai informacijos, tačiau, kiek įmanoma, ji turi būti ne ilgesnė kaip 25–30 puslapių, neįskaitant priedėlių. Ant A4 formato popieriaus lapų atspausdintas dokumentas turi būti įskaitomas.
- 3 *pastaba*. Vietos pagrindinė byla nuolat atnaujinama ir atitinka šiuo metu vykdomą veiklą. Vietos pagrindinėje byloje nurodomas jos leidimo numeris, įsigaliojimo data ir data, iki kurios ji turi būti peržiūrėta. Kiekvienam priedėliui gali būti nustatyta atskira įsigaliojimo data ir konkreti jo peržiūros data.

1. BENDROJI INFORMACIJA APIE GAMINTOJĄ

1.1. Gamintojo kontaktinė informacija

- Gamintojo pavadinimas ir oficialus adresas.
- Vietos, pastatų ir gamybos vienetų, esančių toje vietoje, pavadinimas ir gatvės adresas.
- Gamintojo kontaktinė informacija, įskaitant telefono numerį, kuriuo galima susisiekti su darbuotojais, jei nustatoma vaisto defektų arba jis atšaukiamas (šis numeris turi būti pasiekiamas visada, taip pat ir ne darbo valandomis).
- Vietos identifikavimo numeris, naudojant geografinės vietos nustatymo sistemą, pvz., GALILEO arba GPS. Be to, teikiant vietos pagrindines bylas EEE, privaloma naudotis organizacijos valdymo paslauga (OMS) ⁽¹⁾.

1.2. Leidžiama vietos vaistų gamybos veikla

- Atitinkamos kompetentingos institucijos išduoto galiojančio gamybos leidimo kopija pateikiama 1 priedėlyje. Taip pat gali būti pateikta nuoroda į sistemos „EudraGMDP“ duomenų bazę (jei taikoma). Tais atvejais, kai atitinkama kompetentinga institucija neišdavė gamybos leidimo, tai paaiškinama.
- Trumpas gamybos, kontrolės, laikymo, importo, eksporto, vežimo ar kitos veiklos, kurią vykdyti leidžia atitinkama kompetentinga institucija (-os), įskaitant užsienio institucijas, aprašymas, nurodant atitinkamai patvirtintas farmacines formas / veiklą, jei tai nenurodyta gamybos leidime.
- Šiuo metu vietoje gaminamų vaistų rūšių sąrašas pateikiamas 2 priedėlyje, jei jis neįtrauktas į 1 priedėlį arba „EudraGMDP“ įrašą.
- Per pastaruosius penkerius metus vietoje atliktų GGP patikrinimų sąrašas, įskaitant datas ir kompetentingos institucijos, kuri atliko patikrinimą, pavadinimą / šalį.
- 3 priedėlyje pateikiama galiojančio GGP sertifikato kopija arba nuoroda į sistemos „EudraGMDP“ duomenų bazę.

1.3. Bet kokia kita vietoje vykdoma gamybos veikla

- Vietoje vykdomos nefarmacinės veiklos aprašymas, jei tokia veikla vykdoma.

⁽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. GAMINTOJO KOKYBĖS VALDYMO SISTEMA

2.1. Gamintojo kokybės valdymo sistema

- Trumpas bendrovės taikomų kokybės valdymo sistemų aprašymas ir nuoroda į naudojamus standartus.
- Pareigos, susijusios su kokybės sistemos priežiūra, įskaitant vyresniosios vadovybės pareigas.
- Informacija apie veiklą, kuriai vykdyti vieta yra akredituota ir sertifikuota, įskaitant akreditacijų datas ir turinį bei akreditavimo įstaigų pavadinimus.

2.2. Gatavų vaistų išleidimo procedūra

- Išsamus įgalioto asmens (-ų) / kvalifikuoto asmens (-ų), atsakingo (-ų) už partijos sertifikavimą ir išleidimo procedūras, kvalifikacijos reikalavimų (išsilavinimo ir darbo patirties) aprašymas.
- Bendras partijos sertifikavimo ir išleidimo procedūros aprašymas.
- Trumpas partijos išleidimo proceso aprašymas, įskaitant konkrečias įgalioto asmens / kvalifikuoto asmens užduotis ir priemones, kuriomis užtikrinama atitiktis rinkodaros leidimui (kai taikoma).
- Įgaliotų asmenų / kvalifikuotų asmenų susitarimai, kai dalyvauja keli įgalioti asmenys / kvalifikuoti asmenys.
- Pareiškimas, ar kontrolės strategijoje naudojama procesų analizės technologija (PAT) arba tikralaikis išleidimas ar parametrinis išleidimas.

2.3. Tiekėjų ir rangovų valdymas

- Trumpa tiekimo grandinės ir išorės audito programos santrauka.
- Trumpas rangovų, veikliųjų vaistinių medžiagų gamintojų ir kitų ypatingos svarbos medžiagų tiekėjų tinkamumo įvertinimo sistemos aprašymas.
- Priemonės, kuriomis užtikrinama, kad pagaminti vaistai atitiktų USE (užkrečiamosios spongiforminės encefalopatijos) gaires, jei taikoma.
- Priemonės, taikomos tais atvejais, kai įtariama arba nustatoma, kad vaistai, nefasuoti vaistai (t. y. nefasuotos tabletės), veikliosios vaistinės medžiagos arba pagalbinės medžiagos yra suklastoti / falsifikuoti.
- Su gamyba ar kontrole susijusios išorės mokslinės, analitinės ar kitos techninės pagalbos naudojimas.
- 4 priedėlyje pateikiamas pagal sutartis dirbančių gamintojų ir laboratorijų sąrašas, įskaitant adresus ir atitinkamą kontaktinę informaciją, išorės paslaugų teikėjams perduotos gamybos ir kokybės kontrolės veiklos (pvz., pirminių pakuočių medžiagos sterilizavimas aseptiniams procesams, pradinių žaliavų tyrimai ir kt.) tiekimo grandinių struktūrinės schemos.
- Trumpa atsakomybės už atitiktį rinkodaros leidimui paskirstymo tarp užsakovo ir vykdytojo apžvalga (jei neįtraukta į 2.2 punktą).

2.4. Kokybei kylančios rizikos valdymas

- Trumpas gamintojo taikomų kokybei kylančios rizikos valdymo metodikų aprašymas.
- Kokybei kylančios rizikos valdymo apimtis ir tikslas, įskaitant trumpą visos veiklos, kuri vykdoma įmonės lygmeniu, ir veiklos, kuri vykdoma vietos lygmeniu, aprašymą. Turi būti paminėtas bet koks kokybei kylančios rizikos valdymo sistemos taikymas siekiant išvengti tiekimo sutrikimų, susijusių su gamybos problemomis.

2.5. Vaistų kokybės peržiūros

- Trumpas taikomų metodikų aprašymas.

3. DARBUOTOJAI

- 5 priedėlyje pateikiama organizacinė schema, kurioje nurodomos kokybės valdymo, gamybos ir kokybės kontrolės pareigos / pareigybių pavadinimai, įskaitant vyresniąją vadovybę ir kvalifikuotą asmenį (-is).
- Darbuotojų, dalyvaujančių atitinkamai kokybės valdymo, gamybos, kokybės kontrolės ir laikymo veikloje, skaičius.

4. PATALPOS IR ĮRANGA

4.1. Patalpos

- Trumpas gamyklos aprašymas, įskaitant vietos dydį ir pastatų sąrašą. Jei skirtingoms šalims skirta produkcija gaminama skirtinguose vietos pastatuose, pastatai išvardijami nurodant tikslines rinkas (jei jos nenurodytos 1.1 punkte).
- Paprastas gamybos zonų planas arba aprašymas, nurodant mastelį (architektūrinių ar inžinerinių brėžinių pateikti nereikia).
- 6 priedėlyje pateikiamos gamybos zonų išdėstymo ir struktūrinės schemos, kuriose nurodoma patalpų klasifikacija ir slėgio skirtumai tarp gretimų zonų, taip pat nurodoma patalpose vykdoma gamybos veikla (t. y. mišinių sudarymas, pildymas, laikymas, pakavimas ir kt.).
- 6 priedėlyje pateikiama sandėlių ir laikymo zonų išdėstymo schema, nurodant specialias labai toksiškų, pavojingų ir jautrinančių medžiagų laikymo ir tvarkymo zonas, jei taikoma.
- Trumpas konkrečių laikymo sąlygų aprašymas, jei taikoma, nebent jos jau yra nurodytos išdėstymo schemose.

4.1.1. Trumpas šildymo, vėdinimo ir oro kondicionavimo (ŠVOK) sistemų aprašymas.

- Oro tiekimo, temperatūros, drėgmės, slėgio skirtumų ir oro apytakos spartos nustatymo principai, oro recirkuliacijos politika (proc.).

4.1.2. Trumpas vandens sistemų aprašymas.

- Gaunamo vandens kokybės nuorodos.
- Sistemų schemos brėžiniai pateikiami 7 priedėlyje.

4.1.3. Trumpas kitų susijusių komunalinių paslaugų, pvz., garo, suslėgtojo oro, azoto ir kt., aprašymas.

4.2. Įranga

4.2.1. 8 priedėlyje pateikiamas pagrindinės gamybos ir kontrolės laboratorinės įrangos sąrašas, nurodant kritinės įrangos vienetus.

4.2.2. Valymas ir sanitarija.

- Trumpas su vaistu besiliečiančių paviršių valymo ir dezinfekcijos metodų aprašymas (t. y. rankinis valymas, automatinis vietinis valymas ir kt.).

4.2.3. GGP ypatingos svarbos kompiuterizuotos sistemos.

- GGP ypatingos svarbos kompiuterizuotų sistemų (išskyrus konkrečiai įrangai skirtus programuojamuosius loginius valdiklius) aprašymas.

5. DOKUMENTAI

- Trumpas dokumentavimo sistemos (t. y. elektroninės, rankinės) aprašymas.
- Kai taikoma, pateikiamas dokumentų / įrašų, kurie saugomi arba archyvuojami ne vietoje, rūšių sąrašas (įskaitant farmakologinio budrumo duomenis, kai taikoma), taip pat saugojimo vietos pavadinimas ir adresas bei apytikris laikas, reikalingas dokumentams gauti iš ne vietoje esančio archyvo.

6. GAMYBA

6.1. Vaistų rūšis ⁽²⁾

- Gaminamų vaistų rūšis, įskaitant farmacinių formų sąrašą.
- Tvarkomos toksiškos arba pavojingos medžiagos (pvz., pasižyminčios dideliu farmakologiniu aktyvumu ir (arba) jautrinančiomis savybėmis).
- Vaistų, gaminamų specialiaje įrenginyje arba daugiaserijiniu būdu, rūšys, jei taikoma.
- Naudojama procesų analizės technologija (PAT), jei taikoma: bendras pareiškimas apie atitinkamą technologiją ir susijusias kompiuterizuotas sistemas.

6.2. Proceso validacija

- Trumpas proceso validacijos bendrosios politikos aprašymas.
- Trumpas pakartotinio perdirbimo ar taisomojo perdarymo politikos aprašymas.

6.3. Medžiagų valdymas ir sandėliavimas

- Trumpas gamybai naudojamų medžiagų, įskaitant pakavimo medžiagas, nefasuotus ir gatavus vaistus, tvarkymo tvarkos aprašymas. Taip pat aptariami mėginių ėmimo, karantino, išleidimo ir laikymo klausimai.
- Trumpas netinkamų naudoti medžiagų ir vaistų tvarkymo tvarkos aprašymas.

7. KOKYBĖS KONTROLĖ

- Trumpas vietoje vykdomos kokybės kontrolės veiklos, susijusios su fiziniais, cheminiais, mikrobiologiniais ir biologiniais tyrimais, aprašymas.

8. VEŽIMAS, SKUNDAI, VAISTO DEFEKTAI IR ATŠAUKIMAS

8.1. Vežimo tvarka (atsižvelgiant į gamintojo vaidmenį)

- Bendrovių, į kurias vaistai siunčiami iš gamybos vietos, rūšys (didmeninės prekybos licencijų turėtojai, gamybos licencijų turėtojai ir kt.) ir vietos (ES / EEE, JAV ir kt.).
- Sistemos, naudojamos patikrinti, ar kiekvienas klientas / gavėjas turi teisę gauti vaistus iš gamintojo, aprašymas.
- Trumpas sistemos, skirtos užtikrinti tinkamas aplinkos sąlygas vežimo metu, pvz., temperatūros stebėseną / kontrolę, aprašymas.
- Vaistų platinimo tvarka ir metodai, kuriais užtikrinamas vaistų atsekamumas.
- Priemonės, kurių imamasi siekiant užtikrinti, kad gamintojų vaistai nepatektų į neteisėtą tiekimo grandinę.

⁽²⁾ Galima pateikti kryžminę nuorodą į 1 arba 2 priedėlyje pateiktą informaciją.

8.2. **Skundai, vaisto defektai ir atšaukimas**

- Trumpas skundų, vaisto defektų ir atšaukimo klausimų sprendimo sistemos aprašymas.

9. VIDAUS PATIKROS

- Trumpas vidaus patikrų sistemos aprašymas, daugiausia dėmesio skiriant kriterijams, pagal kuriuos atrenkamos per planuojamus patikrinimus tikrintinos zonos, praktinė tvarka ir tolesnė veikla.

Priedėliai

- 1 priedėlis. Galiojančio gamybos leidimo kopija.
 - 2 priedėlis. Gaminamų farmacinių formų sąrašas, įskaitant naudojamų veikliųjų vaistinių medžiagų tarptautinius bendrinius (INN) pavadinimus arba bendrinį pavadinimą (jei yra).
 - 3 priedėlis. Galiojančio GGP sertifikato kopija.
 - 4 priedėlis. Pagal sutartis dirbančių gamintojų ir laboratorijų sąrašas, įskaitant adresus ir kontaktinę informaciją, taip pat šios išorės paslaugų teikėjams perduotos veiklos tiekimo grandinių struktūrinės schemos.
 - 5 priedėlis. Organizacinės schemos.
 - 6 priedėlis. Gamybos zonų išdėstymo schemos, įskaitant medžiagų ir darbuotojų srautus ir bendrąsias kiekvienos rūšies vaisto (farmacinės formos) gamybos procesų schemas, taip pat sandėlio ir laikymo zonų išdėstymo schemos.
 - 7 priedėlis. Vandens sistemų scheminis brėžinys.
 - 8 priedėlis. Pagrindinės gamybos ir laboratorinės įrangos sąrašas.
-

VII PRIEDAS

JONIZUOJANČIOSIOS SPINDULIUOTĖS NAUDOJIMAS GAMINANT VETERINARINIUS VAISTUS**I. BENDROJI INFORMACIJA**

Šiame priede nustatyti reikalavimai taikomi jonizuojančiosios spinduliuotės naudojimui gaminant veterinarinius vaistus. Šiame priede nustatyti specialieji reikalavimai taikomi tik jonizuojančiosios spinduliuotės procesui, kiti gamybos proceso aspektai atitinkamai turi atitikti šiame reglamente nustatytus reikalavimus.

Reikiama naudoti apšvitintos dozės, įskaitant atitinkamas ribines vertes, nurodoma rinkodaros leidime.

II. PATALPOS

Patalpos projektuojamos ir naudojamos taip, kad būtų galima apšvitintas talpyklas atskirti nuo neapšvitintų talpyklų, kad būtų išvengta jų kryžminės taršos. Kai medžiagos tvarkomos uždaroje švitinimo talpyklose, gali būti nebūtina atskirti vaistų gamybai skirtų medžiagų nuo kitų rūšių medžiagų, jei nėra pavojaus, kad vaistų gamybai skirtos medžiagos bus užterštos kitų rūšių medžiagomis. Bet kokia vaistų užteršimo radionuklidais iš šaltinio galimybė pašalinama.

III. ĮRANGA**III.1. Dozimetrai**

III.1.1. Naudojami dozimetrai sukalibruojami pagal atitinkamus standartus. Kalibravimo galiojimo laikotarpis tinkamai dokumentuojamas ir jo laikomasi.

III.1.2. Tas pats prietaisas paprastai naudojamas dozimetrų kalibravimo kreivei nustatyti ir jų sugerties gebos pokyčiui po švitinimo matuoti. Jei naudojamas kitoks prietaisas, nustatoma kiekvieno prietaiso absoliučioji sugerties geba.

III.1.3. Priklausomai nuo naudojamo dozometro tipo, tinkamai atsižvelgiama į galimas netikslumo priežastis, įskaitant drėgnio pokytį, temperatūros pokytį, laiką nuo švitinimo iki matavimo arba dozės normą.

III.1.4. Dozimetrų sugerties gebos pokyčiui matuoti naudojamo prietaiso bangos ilgis ir prietaiso, naudojamo jų storiui matuoti, kalibravimas reguliariai tikrinamas nustatytais intervalais, atsižvelgiant į stabilumą, paskirtį ir naudojimą.

III.2. Švitinimo įrenginiai**III.2.1. Tinkamumo įvertinimas**

III.2.1.1. Atitinkamais dokumentais įrodoma, kad švitinimo įrenginiai gali nuolat veikti neviršydami iš anksto nustatytų ribinių verčių, kai jie naudojami pagal proceso specifikacijas. Šiuo atveju iš anksto nustatytos ribinės vertės yra didžiausios ir mažiausios dozės, kurias turi sugerti švitinimo talpykla. Neturi būti įmanoma padaryti tokių švitinimo įrenginio veikimo pakeitimų, dėl kurių, operatoriui nežinant, į talpyklą patektų dozė, viršijanti šias ribines vertes.

III.2.1.2. Padarius proceso arba švitinimo įrenginio pakeitimų, kurie gali turėti įtakos dozės pasiskirstymui švitinimo talpykloje (pvz., pakeitus šaltinio strypus), iš naujo įvertinama, ar švitinimo įrenginys ir toliau nuosekliai veikia neviršijant iš anksto nustatytų ribinių verčių. Vertinimo, kurį reikia atlikti, mastas priklauso nuo to, kiek pasikeitė švitinimo įrenginys arba įkrova.

III.2.2. *Gama spinduliuotės švitinimo įrenginiai*

III.2.2.1. Projektavimas

Švitinimo įrenginys projektuojamas atsižvelgiant į tai, kad tam tikros švitinimo talpyklos dalies sugertą dozę bet kuriame konkrečiame švitinimo įrenginio taške gali paveikti šie veiksniai:

- šaltinio aktyvumas ir geometrija,
- atstumas nuo šaltinio iki talpyklos,
- švitinimo trukmė, kontroliuojama pagal laikmačio nustatymus arba konvejerio greitį,
- medžiagos, įskaitant kitus produktus, sudėtis ir tankis tarp šaltinio ir konkretės talpyklos dalies,
- talpyklų judėjimas per nenutrūkstamo švitinimo įrenginį arba pakrovimo modelis partijų švitinimo įrenginyje,
- ekspozicijos ciklo skaičius.

III.2.2.2. Dozės pasiskirstymo nustatymas

Atlikus dozės pasiskirstymo nustatymo procedūrą, gaunamos mažiausios ir didžiausios sugertosios dozės vaiste ir ant talpyklės paviršiaus, esant tam tikriems švitinimo įrenginio parametrams, vaisto tankiui ir pakrovimo modeliui.

Atliekant dozės pasiskirstymo nustatymo procedūrą taikomi šie elementai:

- a) švitinimo įrenginys pripildomas švitinimo talpyklų, į kurias įdedama netikrų vaistų arba vienodo tankio reprezentatyvaus vaisto. Dozimetrai išdėstomi mažiausiai trijose pakrautose švitinimo talpyklose, kurios praeina pro švitinimo įrenginį ir aplink kurias yra panašios talpyklos arba netikri vaistai. Jei vaistas nėra vienodai supakuotas, dozimetrai įdedami į daugiau talpyklų;
- b) dozimetų išdėstymas priklauso nuo švitinimo talpyklos dydžio. Pavyzdžiui, $1 \times 1 \times 0,5$ m matmenų neviršijančioms talpykloms gali būti tinkamas trimatis 20 cm tinklelis visoje talpykloje, įskaitant išorinius paviršius. Jei numatomos mažiausios ir didžiausios dozės padėtyse yra žinomos iš ankstesnio švitinimo įrenginio veiksmingumo apibūdinimo, kai kuriuos dozimetrus galima išimti iš vidutinės dozės sričių ir išdėstyti juos taip, kad būtų suformuotas 10 cm tinklelis ribinės dozės srityje;
- c) geriausia būtų naudoti etaloninius dozimetrus, nes jie yra tikslesni. Leidžiama naudoti įprastinius dozimetrus, tačiau patartina šalia jų įrengti etaloninius dozimetrus numatomose mažiausios ir didžiausios dozės padėtyse ir įprastinėje stebėsenos padėtyje kiekvienoje tapačioje švitinimo talpykloje. Stebimos dozės vertės pasižymi atsitiktine neapibrėžtimi, kurią galima įvertinti pagal kartotinių matavimų svyravimus;
- d) mažiausia stebima dozė, išmatuota įprastiniais dozimetrais, reikalinga užtikrinti, kad visos švitinimo talpyklos gautų mažiausią reikalaujamą dozę, nustatoma atsižvelgiant į atsitiktinį naudojamų įprastinių dozimetų kintamumą;
- e) švitinimo įrenginio parametrai turi būti pastovūs, stebimi ir registruojami nustatant dozės pasiskirstymą. Įrašai kartu su dozimetrijos rezultatais ir visais kitais surinktais įrašais yra saugomi.

III.2.3. *Elektronų švitinimo įrenginiai*

III.2.3.1. Projektavimas

Švitinimo įrenginys projektuojamas atsižvelgiant į tai, kad tam tikros apšvitinto vaisto dalies sugertą dozę bet kuriame konkrečiame švitinimo įrenginio taške gali paveikti šie veiksniai:

- spindulio savybės: elektronų energija, vidutinė spindulio srovė, skenavimo plotis ir skenavimo vienodumas,
- konvejerio greitis,

- vaisto sudėtis ir tankis,
- medžiagos sudėtis, tankis ir storis tarp išvesties lango ir konkrečios vaisto dalies,
- atstumas tarp išvesties lango ir talpyklos.

III.2.3.2. Dozės pasiskirstymo nustatymas

Atlikus dozės pasiskirstymo nustatymo procedūrą, gaunamos mažiausios ir didžiausios sugertosios dozės vaiste ir ant talpyklos paviršiaus, esant tam tikriems švitinimo įrenginio parametrams, vaisto tankiui ir pakrovimo modeliui.

Atliekant dozės pasiskirstymo nustatymo procedūrą, dozimetrai išdėstomi tarp homogeniškų sugeriamųjų lakštų sluoksnių, sudarančių netikrą vaistą, arba tarp vienodo tankio reprezentatyvių vaistų sluoksnių taip, kad būtų galima atlikti bent 10 matavimų didžiausiame elektronų diapazone. Taip pat taikomi III.2.2.2 skirsnio b–d punktuose nustatyti reikalavimai.

IV. DOKUMENTAI

- IV.1. Gautų, apšvitintų ir išsiųstų talpyklų skaičiai sutikrinami tarpusavyje ir su susijusiais dokumentais. Apie bet kokią neatitikimą pranešama ir jis pašalinamas.
- IV.2. Švitinimo įrenginio operatorius raštu patvirtina dozių, kurias gavo kiekviena apšvitinta talpykla, esanti partijoje ar siuntoje, intervalą.
- IV.3. Kiekvienos švitinimo partijos proceso ir kontrolės įrašus patikrina ir pasirašo paskirtas atsakingas asmuo ir jie saugomi.
- IV.4. Dokumentai, susiję su švitinimo įrenginio validacija / tinkamumo įvertinimu, saugomi vienus metus nuo galiojimo pabaigos datos arba bent penkerius metus nuo paskutinio švitinimo įrenginyje apdoroto vaisto išleidimo, atsižvelgiant į tai, kuris laikotarpis ilgesnis.

V. APDOROJIMAS

V.1. Bendroji informacija

- V.1.1. Švitinimo talpyklos supakuojamos pagal nurodytą pakrovimo modelį (-ius), nustatytą (-us) validacijos metu.
- V.1.2. Proceso metu švitinimo talpyklų apšvitės dozė stebima taikant validuotas dozimetrijos procedūras. Šios dozės ir talpyklos viduje esančio vaisto sugertos dozės santykis turi būti nustatytas atlikus proceso validaciją ir švitinimo įrenginio tinkamumo įvertinimą.
- V.1.3. Spinduliuotės indikatoriai naudojami kaip pagalbinė priemonė, padedanti atskirti apšvitintas talpyklas nuo neapšvitintų. Tačiau jie neturi būti naudojami kaip vienintelė atskyrimo priemonė ir neturi būti laikomi tinkamo apdorojimo požymiu.
- V.1.4. Mišrių talpyklų įkrovų apdorojimas švitinimo kameroje atliekamas tik tada, kai yra įrodymų, patvirtinančių, kad atskirų talpyklų apšvitės dozė neviršija nustatytų ribinių verčių.

V.1.5. Kai pagal projektą reikiama apšvitos dozė pasiekama per daugiau nei vieną apšvitinimą ar perėjimą per įrenginį, tai nurodoma sutartyje, įskaitant atitinkamą informaciją apie iš anksto nustatytą laikotarpį. Apie neplanuotas pertraukas švitinimo metu, dėl kurių švitinimo procesas tęsiasi ilgiau, nei nurodyta sutartyje, pranešama užsakovui, kuris apie tai informuoja kvalifikuotą asmenį.

V.1.6. Neapšvitinti vaistai visada atskiriami nuo apšvitintų vaistų. Šiam tikslui pasiekti taikomi tokie metodai kaip spinduliuotės indikatorių naudojimas ir tinkamas patalpų projektavimas.

V.2. Gama spinduliuotės švitinimo įrenginiai

V.2.1. Nenutrūkstamo apdorojimo režimui ⁽¹⁾ taikomos šios nuostatos:

- a) dozimetrai išdėstomi taip, kad bent du iš jų visą laiką būtų veikiami apšvitos;
- b) užtikrinamas teisingos šaltinio padėties rodmuo ir blokavimo mechanizmas tarp šaltinio padėties bei konvejerio judėjimo. Konvejerio greitis nuolat stebimas ir registruojamas.

V.2.2. Partijų režimui ⁽²⁾ taikomos šios nuostatos:

- a) bent du dozimetrai veikiami padėtyse, susijusiose su mažiausios dozės padėtimi;
- b) kiekvienos partijos šaltinio judėjimo ir poveikio laikas stebimas ir registruojamas.

V.2.3. Tam tikrai pageidaujamai dozei pasiekti laikmačio nustatymas arba konvejerio greitis reguliuojami atsižvelgiant į šaltinio skilimą ir šaltinio papildymą. Nustatymo arba greičio galiojimo laikotarpis užregistruojamas ir jo laikomasi.

V.3. Elektronų spindulių švitinimo įrenginiai

V.3.1. Ant kiekvienos talpyklos pritvirtinamas dozimetras.

V.3.2. Nuolat registruojama vidutinė spindulio srovė, elektronų energija, skenavimo plotis ir konvejerio greitis. Šie kintamieji, išskyrus konvejerio greitį, kontroliuojami laikantis iš anksto nustatytų ribinių verčių, nustatytų pagal III.2.1 skirsnį.

VI. PROCESO VALIDACIJA

VI.1. Atliekant proceso validaciją įrodoma, kad į vaistą patekus numatyta sugertajai dozei bus gauti numatyti rezultatai.

VI.2. Atliekant validaciją nustatomas dozės pasiskirstymas, kad būtų nustatytas sugertosios dozės pasiskirstymas švitinimo talpykloje, kai ji supakuota su nustatytos konfigūracijos vaistu.

VI.3. Švitinimo proceso specifikacijoje pateikiama bent ši informacija:

- a) išsami informacija apie vaisto pakuotę;
- b) vaisto pakrovimo švitinimo talpykloje modelis (-iai). Kai švitinimo talpykloje leidžiama naudoti keletą vaistų, ypatingas dėmesys skiriamas tam, kad tankiems vaistams nebūtų skiriama per maža dozė arba kad tankūs vaistai neužstotų kitų vaistų. Kiekvienas vaistų derinių išdėstymas nurodomas ir validuojamas;

⁽¹⁾ Šiame priede nenutrūkstamo apdorojimo režimas – švitinimo proceso tipas, kai automatinė sistema transportuoja vaistus į švitinimo kamerą, pro veikiančią spinduliuotės šaltinį, juos gabena nustatyta kryptimi ir atitinkamu greičiu, o tuomet juos pašalina iš kameros.

⁽²⁾ Šiame priede partijos režimas – švitinimo procesas, kai vaistas išdėstomas nustatytose vietose aplink spinduliuotės šaltinį ir negali būti pakraunamas ar iškraunamas, kol spinduliuotės šaltinis veikia.

- c) švitinimo talpyklų pakrovimo modelis aplink šaltinį (partijos režimas) arba judėjimo kameroje kryptimi (nenutrūkstamas režimas);
- d) didžiausia ir mažiausia vaisto sugertos dozės ribinės vertės, taip pat susijusi įprastinė dozimetrija;
- e) didžiausia ir mažiausia švitinimo talpyklos sugertos dozės ribinės vertės ir susijusi įprastinė dozimetrija šiai sugertajai dozei stebėti;
- f) kiti proceso parametrai, įskaitant dozės normą, ilgiausią apšvitos trukmę, apšvitos ciklų skaičių ir kt.

Kai švitinimas perduodamas atlikti trečiajai šaliai, į sutartį įtraukiami d ir e punktai.

VII. MIKROBIOLOGINĖ STEBĖSENA

Už mikrobiologinę stebėseną atsako veterinarinio vaisto gamintojas. Prieš švitinimą gali būti reikalaujama atlikti aplinkos stebėseną ir biologinio užkrėtimo ribų stebėseną, kaip nurodyta rinkodaros leidime.

VIII. SUBRANGA

VIII.1. Kai apdorojimas spinduliuote atliekamas pagal subrangos sutartį, subrangovas turi turėti atitinkamą gamybos leidimą.

VIII.2. Veterinarinio vaisto gamintojas yra atsakingas už vaisto kokybę, įskaitant švitinimo tikslo įgyvendinimą. Švitinimo proceso subrangovas užtikrina, kad į švitinimo talpyklą (t. y. išorinę talpyklą, kurioje švitinami vaistai) būtų patiekta gamintojo reikalaujama spinduliuotės dozė.

VIII PRIEDAS

I. Dalinės gamybos patvirtinimo pavyzdys

[GAMINTOJO, KURIS ATLIKO GAMYBOS VEIKLĄ, FIRMINIS BLANKAS]

1. Vaisto pavadinimas ir gamybos etapo aprašymas (pvz., paracetamolio tabletės, pirminis pakavimas į lizdines plokšteles).
2. Partijos numeris.
3. Dalinės gamybos vietos pavadinimas ir adresas.
4. Nuoroda į rašytinį susitarimą, kuriame išsamiai išdėstomos abiejų šalių pareigos (pagal 43 straipsnį).
5. Patvirtinimo pareiškimas:
„Patvirtinu, kad 4 skirsnyje nurodytame rašytiniame susitarime nurodyti gamybos etapai buvo vykdomi visapusiškai laikantis ES taikomų gerosios gamybos praktikos reikalavimų ir susitarime aprašytų sąlygų, kurias pateikė [užsakovas / gamintojas, sertifikuojantis ir išleidžiantis partiją].“
6. Dalinę gamybą patvirtinančio kvalifikuoto asmens vardas ir pavardė.
7. Dalinę gamybą patvirtinančio kvalifikuoto asmens parašas.
8. Pasirašymo data.

II. Partijos išleidimo sertifikato pavyzdys

[GAMINTOJO, SERTIFIKUOJANČIO IR IŠLEIDŽIANČIO PARTIJĄ, FIRMINIS BLANKAS]

1. Pavadinimas, stiprumas / potencija, farmacinė forma ir pakuotės dydis (toks pat tekstas, kaip ir ant gatavo vaisto pakuotės).
2. Gatavo vaisto partijos numeris.
3. Partijos paskirties šalies (-ių) pavadinimas (-ai), bent jau kai paskirties šalis yra ES.
4. Sertifikavimo pareiškimas:
„Patvirtinu, kad visi šios gatavo vaisto partijos gamybos etapai buvo vykdomi visapusiškai laikantis ES taikomų gerosios gamybos praktikos reikalavimų ir [įrašoma tik tada, kai partija eksportuojama: paskirties šalies / šalių] rinkodaros leidimo reikalavimų.“
5. Partiją sertifikuojančio kvalifikuoto asmens vardas ir pavardė.
6. Partiją sertifikuojančio kvalifikuoto asmens parašas.
7. Pasirašymo data.

IX PRIEDAS

IŠLEIDŽIAMŲ PARTIJŲ TIKRLAIKIAI TYRIMAI IR PARAMETRINIS IŠLEIDIMAS

I. IŠLEIDŽIAMŲ PARTIJŲ TIKRLAIKIAI TYRIMAI

- I.1. Taikant išleidžiamų partijų tikrlaikių tyrimų metodą, gatavo vaisto tyrimus, susijusius su partijos išleidimu, galima pakeisti proceso stebėsenos ir kontrolės priemonių deriniu. Šis metodas gali būti taikomas tik tuo atveju, jei jis yra leidžiamas rinkodaros leidime.
- I.2. Rengiant išleidžiamų partijų tikrlaikių tyrimų strategiją atsižvelgiama į šiuos minimaliuosius kriterijus:
- siūlomas atitinkamų proceso metu naudojamos medžiagos požymių ir proceso parametrų tikrlaikis matavimas ir kontrolė turi būti tikslūs atitinkamų gatavo vaisto požymių prognozės rodikliai,
 - moksliskai įrodomas atitinkamų įvertintų medžiagų požymių ir proceso kontrolės derinio tinkamumas gatavo vaisto tyrimams pakeisti,
 - bendri proceso matavimai (proceso parametrai ir medžiagos požymiai) ir visi kiti gamybos proceso metu gauti tyrimų duomenys turi suteikti tvirtą pagrindą sprendimui dėl partijos išleidimo priimti.
- I.3. Išleidžiamų partijų tikrlaikių tyrimų strategija integruojama ir kontroliuojama įgyvendinant vaistų kokybės užtikrinimo sistemą, visų pirma atsižvelgiant į:
- a) darbuotojus: tai, kad būtų galima atlikti išleidžiamų partijų tikrlaikius tyrimus, reikalingas daugiafunkcės / daugiadalykės grupės, turinčios atitinkamos patirties tokiose srityse kaip inžinerija, analizė, chemometrinis modeliavimas ar statistika, indėlis;
 - b) kontrolės strategiją: tai, kad atliekant išleidžiamų partijų tikrlaikius tyrimus, labai svarbu užtikrinti gamybos proceso metu taikomų kontrolės priemonių patikimumą ir jų tinkamumą vaisto kokybei ir nuosekliai gamybai užtikrinti. Kontrolės strategija pritaikoma per visą gyvavimo ciklą, atsižvelgiant į įgytas žinias ir laikantis kokybei kylančios rizikos valdymo principų;
 - c) pokyčių valdymą: 26 straipsnio 3 dalyje nustatyti reikalavimai yra ypač svarbūs įgyvendinant išleidžiamų partijų tikrlaikius tyrimus;
 - d) validacijos ir tinkamumo įvertinimo politiką: linijoje atliekamos analizės⁽¹⁾ ir už linijos ribų atliekamos analizės⁽²⁾ metodų tinkamumo įvertinimas ir validacija yra itin svarbūs, kai atliekami išleidžiamų partijų tikrlaikiai tyrimai, ypač kai naudojami pažangūs analizės metodai. Ypatingas dėmesys skiriamas vietai, kurioje mėginių ėmimo zondas įdedamas į gamybos įrangą;
 - e) nuodugnai ištiriamas bet koks nukrypimas ar proceso triktis ir tinkamai stebima bet kokia nepalanki tendencija, rodanti proceso, įrangos ar įrenginių kontrolės būsenos pasikeitimą;
 - f) svarbu nuolat mokytis renkant ir analizuojant duomenis per visą vaisto gyvavimo ciklą. Gamintojai moksliskai įvertina duomenis (įskaitant duomenų tendencijas), kad įvertintų galimybes pagerinti kokybę ir (arba) nuoseklumą. Pakeitimų įgyvendinimui taikoma 26 straipsnio 3 dalis.

⁽¹⁾ Tyrimų įranga yra integruota į proceso liniją, kurioje analizė atliekama proceso sąlygomis. Atlikus matavimą, mėginys nuolat juda į priekį išilgai srauto. Tai buvo pradinis tikrlaikės analizės metodas.

⁽²⁾ Mėginys statistiškai reprezentatyviu būdu paimamas iš proceso linijos ir patenka į matavimo zoną. Matavimo sąlygos yra panašios į proceso linijos sąlygas. Po matavimo mėginys gali būti išleidžiamas kaip atliekos arba grąžinamas atgal į proceso liniją.

- I.4. Kai rinkodaros leidime patvirtinami išleidžiamų partijų tikralaikiai tyrimai, šis metodas įprastai taikomas išleidžiant partijas ir negali būti pakeistas gatavo vaisto tyrimais (nebent būtų pakeistos rinkodaros leidimo sąlygos). Jeigu išleidžiamų partijų tikralaikio tyrimų rezultatai neatitinka reikalavimų arba yra tendencija, kad jie gali neatitikti reikalavimų, atliekamas išsamus tyrimas. Į tyrimo rezultatus tinkamai atsižvelgiama priimant sprendimą dėl partijos išleidimo (išleidimas galimas tik tuo atveju, jei įsitikinama, kad vaistas atitinka rinkodaros leidimo sąlygas ir gerąją gamybos praktiką). Tendencijos tinkamai stebimos.
- I.5. Partijų analizės sertifikate nurodomi požymiai (pvz., turinio vienodumas), kurie yra netiesiogiai kontroliuojami patvirtintais išleidžiamų partijų tikralaikiais tyrimais. Nurodomas patvirtintas gatavo vaisto tyrimų metodas, o rezultatai pateikiami nurodant „Reikalavimus atitinka, jei atlikti tyrimai“ su išnaša „Kontroliuojama patvirtintais išleidžiamų partijų tikralaikiais tyrimais“.
- II. PARAMETRINIS IŠLEIDIMAS
- II.1. Galutinai sterilizuotų vaistų parametrinis išleidimas yra partijos išleidimas, grindžiamas kritinių proceso kontrolės parametrų peržiūra, o ne gatavo vaisto sterilumo tyrimais. Taikomi 1 priede nustatyti galutinio sterilizavimo reikalavimai.
- II.2. Gatavo vaisto sterilumo tyrimo galimybės aptikti užterštumą yra ribotos, nes jam atlikti naudojamas tik nedidelis mėginių skaičius, palyginti su visos partijos dydžiu, taip pat dėl to, kad mitybinė terpė gali skatinti tik kai kurių, bet ne visų mikroorganizmų augimą. Todėl gatavo vaisto sterilumo tyrimas suteikia galimybę aptikti tik didelius sterilumo užtikrinimo sistemos trūkumus (t. y. trūkumus, dėl kurių užteršiamas didelis vaisto vienetų skaičius arba dėl kurių vaistas užteršiamas konkrečiais mikroorganizmais, kurių augimą skatina nustatyta terpė). Palyginimui, duomenys, gauti atliekant proceso kontrolę (pvz., vaisto biologinio užkrėtimo ribų prieš sterilizavimą arba aplinkos stebėseną) ir stebint atitinkamus sterilizavimo parametrus, gali suteikti tikslesnės ir aktualesnės informacijos vaisto sterilumui užtikrinti.
- II.3. Parametrinis išleidimas gali būti taikomas tik vaistams, sterilizuotiems galutinėje talpyklėje naudojant karštus garus, sausą karštį arba jonizuojančiąją spinduliuotę (dozimetris išleidimas) pagal Europos farmakopėjos reikalavimus. Be to, reikalaujama, kad gamintojas nuolat laikytųsi gerosios gamybos praktikos reikalavimų ir būtų įdiegęs patikimą sterilumo užtikrinimo programą, kad įrodytų nuoseklią proceso kontrolę ir proceso supratimą.
- II.4. Sterilumo užtikrinimo programa dokumentuojama ir apima bent kritinių proceso parametrų identifikavimą ir stebėseną, sterilizatoriaus ciklo rengimą ir validaciją, talpyklės / pakuotės vientisumo validaciją, biologinio užkrėtimo ribų kontrolę, aplinkos stebėsenos programą ir atitinkamus aspektus, susijusius su darbuotojais, patalpomis, įranga ir komunalinių paslaugų įrenginiais.
- II.5. Rizikos valdymas yra esminis parametrinio išleidimo aspektas ir juo daugiausia dėmesio skiriama veiksnių, dėl kurių padidėja rizika, kad nepavyks pasiekti ir išlaikyti sterilumo kiekviename kiekvienos partijos vienetė, mažinimui. Jei svarstomas naujo vaisto ar proceso parametrinis išleidimas, proceso rengimo metu atliekamas rizikos vertinimas, įskaitant, jei taikoma, esamų vaistų gamybos duomenų vertinimą. Jei svarstomas esamas vaistas ar procesas, į rizikos vertinimą įtraukiamas ankstesnių duomenų vertinimas.
- II.6. Parametrinio išleidimo procese dalyvaujantys darbuotojai turi turėti patirties šiose srityse: mikrobiologijos, sterilumo užtikrinimo, inžinerijos, gamybos ir sterilizavimo. Parametrinio išleidimo procese dalyvaujančių darbuotojų kvalifikacija, patirtis ir mokymai dokumentuojami.
- II.7. Visus siūlomus pakeitimus, kurie gali turėti įtakos sterilumo užtikrinimui, pagal 26 straipsnio 3 dalį tvarko atitinkami kvalifikuoti darbuotojai, turintys patirties sterilumo užtikrinimo srityje.

- II.8. Siekiant padėti atlikti parametrinį išleidimą, parengiama vaisto ir pirminės pakavimo medžiagos biologinio užkrėtimo ribų prieš sterilizavimą stebėsenos programa. Stebėseną taikoma kiekvienai partijai, o užpildytų vienetų mėginių ėmimo vietos prieš sterilizavimą grindžiamos blogiausio atvejo scenarijumi ir turi būti reprezentatyvios partijai. Visi aptikti organizmai identifikuojami siekiant patvirtinti, kad jie nėra sporas sudarantys organizmai, kurie gali būti atsparesni sterilizavimo procesui.
- II.9. Tinkamas kritinių proceso parametrų matavimas sterilizavimo metu yra ypatingos svarbos reikalavimas vykdant parametrinio išleidimo programą. Nurodomi proceso matavimo įtaisams taikomi standartai, o kalibravimas turi būti atsekamas pagal nacionalinius arba tarptautinius standartus.
- II.10. Nustatomi, apibrėžiami ir periodiškai iš naujo vertinami kritiniai proceso parametrai. Veikimo intervalai nustatomi atsižvelgiant į sterilizavimo procesą, proceso pajėgumą, kalibravimo leidžiamuosius nuokrypius ir parametro svarbą.
- II.11. Vykdant įprastinę sterilizatoriaus stebėseną įrodoma, kad kiekvieno ciklo metu užtikrinamos validuotos sąlygos, būtinos nurodytam procesui atlikti. Sterilizavimo etape ypač stebimi kritiniai procesai.
- II.12. Saugomas sterilizavimo įrašas, į kurį įtraukiami visi kritiniai proceso parametrai. Sterilizavimo įrašų atitiktį specifikacijoms tikrina bent dvi nepriklausomos sistemos. Šias sistemas gali sudaryti du asmenys arba validuota kompiuterinė sistema ir asmuo.
- II.13. Kai parametrinis išleidimas patvirtinamas rinkodaros leidime, sprendimai dėl partijos išleidimo arba pripažinimo netinkama naudoti priimami remiantis patvirtintomis specifikacijomis ir kritinio proceso kontrolės duomenų peržiūra. Prieš išleidžiant vaistus į rinką, registruojami, įvertinami ir patvirtinami įprasti sterilizatoriaus patikrinimai, pakeitimai, nukrypimai, neplanuota ir įprasta planuota techninė priežiūra. Neatitiktis parametrinio išleidimo specifikacijai negali būti panaikinta atliekant sterilumo tyrimą.