



2025/2091

27.10.2025.

**KOMISIJAS ĪSTENOŠANAS REGULA (ES) 2025/2091**

**(2025. gada 17. oktobris),**

**ar ko saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 attiecībā uz veterinārajām zālēm  
noteic labu ražošanas praksi**

**(Dokuments attiecas uz EEZ)**

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2019/6 (2018. gada 11. decembris) par veterinārajām zālēm un ar ko atceļ Direktīvu 2001/82/EK <sup>(1)</sup> un jo īpaši tās 93. panta 2. punktu,

tā kā:

- (1) Saskaņā ar Regulu (ES) 2019/6 ražošanas atļaujas turētājiem ("ražotāji") ir jāievēro laba ražošanas prakse. Atbilstība labai ražošanas praksei ir prasīta attiecībā uz veterināro zāļu ražošanu Savienībā, arī attiecībā uz eksportam paredzētu veterināro zāļu ražošanu, un attiecībā uz veterināro zāļu importu uz Savienību.
- (2) Komisijai ir jāpieņem laba veterināro zāļu ražošanas prakse, kas jāpiemēro Savienībā. Labajai veterināro zāļu ražošanas praksei, kas jāpiemēro Savienībā, joprojām vajadzētu būt saskaņotai ar attiecīgajiem starptautiskajiem standartiem.
- (3) Īpaša uzmanība jāpievērš noteiktu veidu veterināro zāļu ražošanai. Sterilu veterināro zāļu ražošanā un aseptiskā ražošanā būtu jāievieš papildu prasības. Gatavā produkta sterilitātes testa spēja konstatēt kontamināciju nav pilnīga. Turpretī precīzāku un labāk atbilstošu informāciju, uz kā balstīt sterilitātes nodrošināšanu, var sniegt procesa iekšējās kontrolēs un attiecīgo sterilizācijas parametru monitoringā iegūti dati. Līdz ar to nevajadzētu būt tā, ka sterilitātes pierādīšanā var paļauties tikai uz galatestēšanu.
- (4) Papildu prasības, arī darbinieku un vides aizsardzības pasākumi un īpašas kvalitātes un izsekojamības prasības attiecībā uz bioloģiskas izcelsmes materiālu izmantošanu, būtu jāievieš arī bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu un imunoloģisku veterināro zāļu ražošanā. Aktīvo vielu ražošanai izvirzītās labas ražošanas prakses prasības nebūtu jāpiemēro tad, ja no brīža, kad aktīvo vielu iegūst vai izolē no bioloģiska avota, līdz gatavā produkta saražošanai process ir nepārtraukts (piem., veterinārās zāles, kas sastāv no šūnām, vakcīnām uz vīrusu bāzes vai fāģiem); tā vietā šajā regulā noteiktās prasības būtu jāpiemēro visam ražošanas procesam. Tomēr šī regula nebūtu jāpiemēro, ražojot inaktivētas imunoloģiskas veterinārās zāles, kas ražotas no patogēniem un antigēniem, kuri iegūti no viena vai vairākiem kādas epidemioloģiskās vienības dzīvniekiem, un ko lieto minētā dzīvnieka vai minēto dzīvnieku ārstēšanai tajā pašā epidemioloģiskajā vienībā vai viena vai vairāku dzīvnieku ārstēšanai vienībā, attiecībā uz kuru ir apstiprināta kāda epidemioloģiska saikne.
- (5) Īpaši jāuzmanās, ražojot augu izcelsmes drogu veida veterinārās zāles, veterinārās zāles, ko paredzēts pievienot ārstnieciskajai barībai, pretektoparazītu veterinārās zāles, kas paredzētas ārējai lietošanai, šķidrumus, krēmus un ziedes, inhalējamas medicīniskās gāzes un tādas veterinārās zāles dozētā aerosolā (zem spiediena), kas paredzētas inhalācijām. Tātad attiecībā uz šādiem produktiem ir jāapraksta daži labas ražošanas prakses prasību pielāgojumi vai, ja vajadzīgs, papildu prasības.

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

- (6) Labai ražošanas praksei jābūt ievērotai tādu homeopātisku veterināro zāļu ražošanā, uz kurām Regulas (ES) 2019/6 86. panta 1. punkts paredz attiecināt reģistrācijas procedūru. Šajā regulā aprakstītās prasības būtu jāpiemēro, pielāgojoties apstāklim, ka tādiem produktiem nav tirdzniecības atļaujas. Attiecīgi atsaucies uz tirdzniecības atļaujas noteikumiem šo produktu sakarā būtu jāsaprot kā atsaucies uz reģistrācijas noteikumiem.
- (7) Saskaņā ar Regulu (ES) 2019/6 labas ražošanas prakses sertifikāti ir jāizdod tad, ja ir pierādīta atbilstība šajā regulā paustajām prasībām. Lai nepieļautu, ka tiek ierobežota jaunu koncepciju vai jaunu tehnoloģiju izstrāde, būtu jāatļauj, ka šajā regulā izklāstīto pieeju alternatīvas ražotāji īsteno tikai tad, ja spēj pierādīt, ka ar alternatīvo pieeju ir iespējams sasniegt tos pašus mērķus un ka ir nodrošināti ne vien veterināro zāļu kvalitāte, drošums un iedarbīgums, bet arī to atbilstība tirdzniecības atļaujas noteikumiem.
- (8) Laba ražošanas prakse būtu jāpiemēro visā veterināro zāļu aprites ciklā, arī tehnoloģiju tālāknodošanā, un līdz brīdim, kad ražošanu beidz.
- (9) Lai ražotājs spētu ievērot labu ražošanas praksi, ražotājam un tirdzniecības atļaujas turētājam jāsadarbojas. Ja ražotājs un tirdzniecības atļaujas turētājs ir dažādas juridiskas personas, ražotāja un tirdzniecības atļaujas turētāja savstarpējie pienākumi būtu jāprecizē savstarpējā tehniskā nolīgumā.
- (10) Ražotājiem būtu jāgādā, ka produkti ir paredzētajam lietojumam piemēroti, atbilst tirdzniecības atļaujas prasībām un nepietiekamas kvalitātes dēļ neapdraud ārstētos dzīvniekus vai lietotāju. Lai šo mērķi sasniegtu, ražotājiem būtu jāievieš visaptveroša kvalitātes vadības sistēma.
- (11) Produkta kvalitātes pārbaudēs ražotājiem būtu jāpārbauda pašreizējo procesu vienveidīgums, līdzšinējo specifikāciju piemērotība, jāatklāj tendences un jāapzina produkta un (ražošanas) procesa uzlabojumi. Ja tas lietderīgi, šādas pārskatīšanas iznākumā būtu jāīsteno koriģējoši vai preventīvi pasākumi. Būtu jāveic arī regulāras pašinspekcijas, kurās pārbauda farmaceitiskās kvalitātes sistēmas rezultativitāti.
- (12) Lai nodrošinātu veterināro zāļu kvalitāti, ražotājiem vajadzētu būt pietiekamam skaitam kompetentu darbinieku ar skaidriem pienākumiem. Būtu jānodrošina, ka darbiniekiem ir sākotnēja apmācība un pastāvīgas mācības, kam ir būtisks sakars ar uzticētajiem uzdevumiem.
- (13) Lai nodrošinātu veterināro zāļu kvalitāti, ražotājiem vajadzētu būt piemērotiem veterināro zāļu ražošanas un kontroles telpām un aprīkojumam un piemērotām materiālu un produktu glabāšanas telpām. Tādas telpas un aprīkojums būtu pienācīgi jāuztur. Par labas ražošanas prakses pamatprasību būtu jānosaka telpu un iekārtu, arī veterināro zāļu ražošanā izmantoto inženiertehnisko pakalpojumu un sistēmu, kvalificēšana un validēšana.
- (14) Lai nodrošinātu veterināro zāļu kvalitāti, ražotājiem būtu jānodrošina, ka ražošanas procesā vienmēr tiek uzturēti attiecīgi higiēnas standarti.
- (15) Par svarīgu farmaceitiskās kvalitātes sistēmas elementu būtu jānoteic visaptveroša dokumentācijas sistēma. Lai panāktu veterināro zāļu kvalitāti un atbilstību tirdzniecības atļaujas noteikumiem, dokumentācijas sistēmai būtu jānodrošina, ka tiek noteiktas piemērotas instrukcijas un specifikācijas, arī attiecīgas kontroles un monitoringa procedūras. Turklāt dokumentācijas sistēmai būtu jānodrošina, ka visas darbības, kas spēj tieši vai netieši ietekmēt veterināro zāļu kvalitāti, tiek pienācīgi protokolētas un ka visā attiecīgajā glabāšanas laikā tiek uzturēta datu integritāte.
- (16) Ar procesa validēšanu ražotājiem būtu jānodrošina, ka ražošanas procesa kritiskie aspekti tiek pienācīgi kontrolēti un ka tiek nodrošināta konsekventa ražošana saskaņā ar tirdzniecības atļaujā noteiktajām kvalitātes prasībām.

- (17) Būtu jānosaka prasības par rīkošanos ar materiāliem un produktiem, piegādātāju kvalificēšanu, šķērskontaminācijas novēršanu un iepakojšanas darbībām.
- (18) Būtu jāievieš kvalitātes kontroles procedūras, kas nodrošina, ka materiālus lietošanai un produktus piegādei nodod tikai pēc kvalitātes pārbaudes. Pašai kvalitātes kontrolei būtu jāaptver paraugu ņemšana, specifikācijas un testēšana un organizatoriskie pasākumi, dokumentācijas un izlaides procedūras.
- (19) Veterināro zāļu kvalitātes nodrošināšanai būtiski nepieciešama ir pareiza paraugu ņemšana. Standartparaugi un glabātie paraugi būtu jāglabā kā gatavā produkta sērijas vai veterināro zāļu ražošanā izmantoto materiālu sēriju protokola liecība un, ja izmeklē kvalitāti, – novērtēšanai.
- (20) Lai nodrošinātu veterināro zāļu kvalitāti un atbilstību tirdzniecības atļaujas noteikumiem, ražotājiem būtu jāveic sērijas izlaides testi un procesa iekšējās kontroles. Būtu jāīsteno arī pastāvīga stabilitātes programma.
- (21) Ar zināmiem nosacījumiem būtu jāpieņem reāllaika testēšana vai parametriskās izlaides testēšana.
- (22) Būtu detalizēti jānoteic process, kā kvalificētā persona veic sertificēšanu un kā notiek sērijas izlaide. Attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas ražotas ārpus Savienības, sertifikācijas process būtu jāuzskata par ražošanas procesa pēdējo posmu pirms faktiskās laišanas tirgū.
- (23) Lai būtu droši, ka veterināro zāļu vielu kvalitātes risku nepalielina datorizētu sistēmu lietošana, attiecībā uz šādu sistēmu izmantošanu būtu jāizvirza noteiktas prasības.
- (24) Lai būtu droši, ka veterināro zāļu kvalitātes risku nepalielina ar veterināro zāļu ražošanu un kontroli saistītu darbību nodošana ārpalpojuma, būtu jāizvirza noteiktas prasības. Konkrētāk, nodošanai ārpalpojuma būtu jānotiek rakstiski, un katras puses pienākumiem vajadzētu būt skaidri aprakstītiem.
- (25) Lai nodrošinātu, ka kvalitātes problēmas tiek ātri identificētas un risinātas, ražotājiem būtu jāievieš domājamo kvalitātes defektu un ar kvalitāti saistītu sūdzību protokolēšanas un izmeklēšanas sistēma. Turklāt būtu jāiedibina atsaukšanas procedūras.
- (26) Būtu jānoteic īpašas prasības par jonizējošā starojuma izmantošanu veterināro zāļu ražošanā.
- (27) Šajā regulā noteiktās labas ražošanas prakses prasības gan joprojām saskan ar prasībām, ko piemēro uz Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/82/EK <sup>(2)</sup> pamata, tomēr būtu jāatvēlē laiks, lai kompetentās iestādes un attiecīgās ieinteresētās personas paspētu iepazīties ar šīs regulas noteikumiem. Tātad tās piemērošana būtu jāatliek.
- (28) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Veterināro zāļu pastāvīgās komitejas atzinumu,

<sup>(2)</sup> Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/82/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp., ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

IR PIEŅĒMUSI ŠO REGULU.

## I NODAĻA

### VISPĀRĪGIE NOTEIKUMI

#### 1. pants

#### Priekšmets un darbības joma

1. Šī regula noteic prasības attiecībā uz veterināro zāļu labu ražošanas praksi.
2. Sterilu veterināro zāļu ražošana un aseptiskā ražošana atbilst I pielikumā izklāstītajām papildu prasībām.
3. Bioloģiskas izcelsmes un imunoloģisku veterināro zāļu ražošana atbilst II pielikumā izklāstītajām papildu prasībām. Tomēr šo regulu nepiemēro, ražojot inaktivētas imunoloģiskas veterinārās zāles, kas ražotas no patogēniem un antigēniem, kuri iegūti no viena vai vairākiem kādas epidemioloģiskās vienības dzīvniekiem, un ko lieto minētā dzīvnieka vai minēto dzīvnieku ārstēšanai tajā pašā epidemioloģiskajā vienībā vai viena vai vairāku dzīvnieku ārstēšanai vienībā, attiecībā uz kuru ir apstiprināta kāda epidemioloģiska saikne.
4. Papildu prasības un specifiski pielāgojumi šīs regulas prasībām ir noteikti III pielikumā un attiecas uz šādām veterinārajām zālēm:
  - a) augu izcelsmes drogu veida veterinārās zāles;
  - b) veterinārās zāles, ko paredzēts iekļaut ārstnieciskajā dzīvnieku barībā;
  - c) pretektoparazītu veterinārās zāles ārējai lietošanai;
  - d) šķidri krēmi un ziedes;
  - e) medicīniskās gāzes;
  - f) inhalācijām paredzēti dozēti aerosoli (zem spiediena).
5. Atbilstība šajā regulā noteiktajām prasībām gan liecina par atbilstību labai veterināro zāļu ražošanas praksei, tomēr veterināro zāļu ražotājs drīkst īstenot šajā regulā noteiktajām prasībām alternatīvas pieejas, ja ir pienācīgi pamatots, ka ar alternatīvo pieeju iespējams sasniegt tos pašus mērķus, un ja ir nodrošināta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums un iedarbīgums un atbilstība tirdzniecības atļaujas noteikumiem.

#### 2. pants

#### Definīcijas

Šajā regulā piemēro šādas definīcijas:

- 1) “farmaceitiskās kvalitātes sistēma” ir visu to pasākumu summa, kas īstenoti ražošanas procesā, lai nodrošinātu zāļu atbilstību tādai kvalitātei, kura vajadzīga paredzētajai izmantošanai;
- 2) “kvalitātes riska pārvaldība” ir gan proaktīvi, gan retrospektīvi piemērots sistemātisks process, kas paredzēts veterināro zāļu kvalitātes risku novērtēšanai, kontrolei, paziņošanai un pārbaudei visā produkta aprites ciklā;
- 3) “ražotne” ir vieta, kas iesaistīta kādā no darbībām, attiecībā uz kurām saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 88. panta 1. punktu ir vajadzīga ražošanas atļauja;

- 4) "sērija" ir noteikts daudzums materiālu vai zāļu, kas iziet vienu un to pašu(-us) procesu(-us), tātad var gaidīt, ka tā būs viendabīga. Gatavā produkta kontroles vajadzībām ar veterināro zāļu sēriju saprot vai nu visas vienības, kas pieder pie kādas farmaceutiskās formas, kas ir izgatavotas no viena un tā paša sākotnējā materiāla masas un kam veikta viena un tā pati ražošanas operāciju sērija vai viena un tā pati sterilizācijas operācija, vai – nepārtrauktā ražošanas procesā – visas noteiktā periodā saražotās vienības. Nepārtrauktas ražošanas gadījumā sērija atbilst noteiktai produkcijas daļai, kam raksturīga gaidāmā viendabība;
- 5) "nefasēts produkts" ir visi produkti, kam pabeigti visi pārstrādes posmi līdz galīgajai iepakojšanai, to neieskaitot;
- 6) "starpprodukts" ir daļēji pārstrādāts materiāls, kam pirms kļūšanas par nefasētu produktu jābūt pabijušam vēl citos ražošanas posmos;
- 7) "gatavais produkts" ir veterinārās zāles, kam bijuši visi ražošanas posmi, arī iepakojšana galīgajā tarā;
- 8) "iepakošana" ir visas darbības, arī iepildīšana (izņemot sterilu iepildīšanu) un marķēšana, kas jāizdara ar nefasētu produktu, lai tas varētu kļūt par gatavu produktu;
- 9) "iepakošanas materiāls" ir jebkurš veterināro zāļu iepakojumā izmantots materiāls, izņemot jebkādu ārēju iepakojumu, ko izmanto pārvadāšanā vai nosūtīšanā. Iepakojuma materiāls var aprakstīt tiešo iepakojumu vai ārējo iepakojumu;
- 10) "procesa iekšējās kontroles" ir pārbaudes, ko ražošanas laikā veic, lai procesu pārraudzītu un vajadzības gadījumā pielāgotu tā, lai būtu droši, ka produkts atbilst vajadzīgajām specifikācijām; procesa iekšējās kontrolēs ietilpst vides monitorings un aprīkojuma kontrole;
- 11) "kvalificēšana" ir process, kurā pierāda, ka vienības, telpas, aprīkojums, inženiertehniskie pakalpojumi, sistēmas vai materiāli ir piemēroti paredzētajam uzdevumam un spēj sniegt gaidītos iznākus;
- 12) "validēšana" ir process, kurā pierāda, ka metode vai process ir piemērots paredzētajam lietojumam;
- 13) "standartparaugs" ir tāds veterināro zāļu vai gatavā produkta ražošanā izmantotu materiālu sērijas paraugs, ko glabā analīzes vajadzībām, ja attiecīgās sērijas glabāšanas laikā tāda kļūst nepieciešama;
- 14) "glabātais paraugs" ir gatavā produkta sērijas pilnīgi iepakotas vienības paraugs, ko glabā identifikācijas vajadzībām;
- 15) "atkārtota pārstrāde" ir visas nepieņemamas kvalitātes produkta sērijas vai tās daļas apstrāde no noteikta ražošanas posma, lai ar vienu vai vairākām papildu operācijām tās kvalitāti padarītu pieņemamu;
- 16) "zona" ir telpa. Konkrētu ēkas telpu kopumu, kas ir saistīts ar viena vai vairāku produktu ražošanu un kam ir kopīga gaisa apstrādes iekārta, uzskata par vienotu zonu;
- 17) "tīrā zona" ir zona, kas projektēta, uzturēta un kontrolēta tā, lai novērstu kontamināciju ar daļiņām un mikrobioloģisko kontamināciju;
- 18) "izolēta zona" ir platība, kas (ieskaitot darbības ar gaisu un filtrēšanu) ir projektēta, tiek uzturēta un kontrolēta tā, lai novērstu ārējās vides kontamināciju ar bioloģiskiem vai citiem aģentiem;
- 19) "norobežota zona" ir ražotnes zona, kurā ir atsevišķa glabāšana, atsevišķas savienotas ražošanas telpas ar atsevišķu siltumapgādi, ventilāciju un gaisa kondicionēšanu un īpašs aprīkojums, kas rezervēts tam, lai ražotu tikai viena veida produktu ar specifisku riska profilu un personāla un aprīkojuma pārvietošanas ierobežojumiem;

- 20) "gaiss slūžas" ir slēgta telpa ar savstarpēji bloķētām durvīm, kas konstruēta tā, lai starp blakus telpām (parasti ar atšķirīgu gaisa tīrības standartu) uzturētu gaisa spiediena kontroli. Gaisa slūžu uzdevums ir izslēgt daļiņradītas un mikroorganismu radītas kontaminācijas iekļuvi no mazāk kontrolētas zonas. To pašu kā "gaiss slūžas" nozīmē caurplūdes lūka, taču tai parasti ir mazāks izmērs;
- 21) "slēgta sistēma" ir sistēma, kas projektēta un darbojas tā, lai novērstu produkta vai materiāla saskari ar telpas vidi. Materiālus slēgtā sistēmā ienest drīkst, bet sistēmā tie (piem., pa steriliem savienojumiem vai ar saplūdināšanas sistēmām) jāpievieno tā, lai produkts nesaskartos ar telpas vidi. Slēgta sistēma var būt jāatver (piem., lai uzstādītu filtru vai izveidotu savienojumu), bet pirms tās izmantošanas ražošanas procesā tās slēgtais stāvoklis ar dezinfekcijas vai sterilizācijas posma starpniecību jāatjauno;
- 22) "šķērskontaminācija" ir materiāla vai produkta kontaminācija ar citu materiālu vai produktu;
- 23) "izolators" ir nodalījums, kurā iespējams veikt reproducējamu iekšēju biodekontamināciju un kurā ir iekšēja darba zona, kas atbilst A pakāpes nosacījumiem un kas zonas iekšējai telpai nodrošina nepārkāptu, pastāvīgu izolāciju no ārējās vides (piem., apkārtējā tirtelpas gaisa un personāla). Ir divi galvenie izolatoru veidi:
- a) slēgtas izolatora sistēmas, kurās izolatora iekšpuses kontaminēšanos no ārpuses izslēdz tas, ka materiālu pārnese notiek caur aseptisku pievienojumu palīgaprīkojumam, nevis izmantojot atveres, kas iziet apkārtējā vidē. Slēgtas sistēmas visā operāciju laikā vienmēr ir hermētiski noslēgtas;
  - b) atvērtas izolatora sistēmas, kas ir konstruētas tā, lai operāciju laikā pa vienu vai vairākām atverēm būtu iespējama pastāvīga vai daļēji pastāvīga materiālu iekļuve vai izkļuve. Atveres inženieriski (piem., ar nepārtrauktu pārspiediena starpniecību) risina tā, lai ārēju kontaminantu iekļūšanu izolatorā būtu izslēgta;
- 24) "kampaņveida ražošana" ir vairāku viena un tā paša produkta sēriju ražošana noteiktā laikā, pēc kura uz citu produktu pāriet tikai pēc tam, kad izpildīti stingri iepriekš noteikti kontroles pasākumi. Atšķirīgu produktu kampaņveida ražošanā ir iespējams izmantot vienu un to pašu aprīkojumu, ja vien tiek veikti attiecīgi kontroles pasākumi;
- 25) "aseptiska pārstrāde/ražošana" ir pārstrādes vai ražošanas darbības, ko veic apstākļos, kuri nepieļauj kontamināciju;
- 26) "karantīna" ir materiālu, starpproduktu, nefasēta produkta vai gatavā produkta izolēšana fiziski vai ar citiem iedarbīgiem līdzekļiem, līdz ir pieņemts lēmums tos izlaist vai noraidīt;
- 27) "salīdzināšana" ir teorētiskā un faktiskā saražotā vai izmantotā produkta vai materiālu daudzuma salīdzināšana, kurā pienācīgi ņemta vērā parastā mainība;
- 28) "braketēšana" ir pieeja, kurā testē vai validē tikai noteiktu iepriekš noteiktu faktoru galējos punktus. Projektā pieņem, ka galējo punktu testēšana vai validēšana aptver visu starplīmeņu validāciju;
- 29) "matrica" ir pieeja, kurā iespējamo paraugu kopskaita apakškopu noteiktā laika punktā testē uz visām faktoru kombinācijām un nākamajā laika punktā uz visām faktoru kombinācijām testē citu paraugu apakškopu. Pieņem, ka katras paraugu apakškopas rezultāti noteiktā laika punktā attiecībā uz visiem paraugiem ir reprezentatīvi.
- 30) "paraksts" ir tās personas atzīmējums, kas veikusi konkrētu darbību vai pārbaudi. Šis atzīmējums var būt iniciāļi, pilns paraksts rokrakstā, personas zīmogs vai uzlabots elektroniskais paraksts, kurš ir definēts Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (ES) Nr. 910/2014 <sup>(\*)</sup> 3. panta 11. punktā.

(\*) Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (ES) Nr. 910/2014 (2014. gada 23. jūlijs) par elektronisko identifikāciju un uzticamības pakalpojumiem elektronisko darījumu veikšanai iekšējā tirgū un ar ko atceļ Direktīvu 1999/93/EK (OV L 257, 28.8.2014., 73. lpp., ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

*3. pants***Tirdzniecības atļaujas turētāja loma attiecībā uz labu ražošanas praksi**

1. Tirdzniecības atļaujas turētājs nodrošina, ka ražotājam iesniegtās specifikācijas un instrukcijas atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem. Specifikāciju vai instrukciju izmaiņas, kas vajadzīgas, lai nodrošinātu atbilstību tirdzniecības atļaujas nosacījumu izmaiņām, tūlīt paziņo ražotājam.
2. Tirdzniecības atļaujas turētājs ražotājam ātri paziņo visu informāciju, kas attiecas uz ražošanas procesu, un visu attiecīgo informāciju, kas var ietekmēt veterināro zāļu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu. Savukārt ražotājs tirdzniecības atļaujas turētāju informē par visu informāciju, kas ievākta ražošanas darbību sakarā un kas attiecas uz veterināro zāļu kvalitāti, drošumu vai iedarbīgumu.
3. Šīs regulas 6. pantā minētās produkta kvalitātes pārbaudes rezultātus tirdzniecības atļaujas turētājs izvērtē tad, ja tas nav tā pati struktūra kā ražotājs, un turētājam jānovērtē, vai nebūtu jāīsteno kāds pienācīgs pasākums.
4. Tirdzniecības atļaujas turētāja un ražotāja pienākumus un savstarpējos pienākumus noteic rakstiski.

## II NODAĻA

**FARMACEITISKĀS KVALITĀTES SISTĒMA***4. pants***Farmaceitiskās kvalitātes sistēmas īstenošana**

1. Ražotājiem ir ieviesta visaptveroša farmaceitiskās kvalitātes sistēma, kas izstrādāta tā, lai nodrošinātu veterināro zāļu kvalitāti.
2. Būtiska farmaceitiskās kvalitātes sistēmas daļa ir atbilstība labai ražošanas praksei un tirdzniecības atļaujas noteikumiem.

*5. pants***Farmaceitiskās kvalitātes sistēmas prasības**

1. Farmaceitiskās sistēmas izstrādes pamatā ir šādi riska pārvaldības principi:
  - a) kvalitātes risku izvērtēšana balstās uz zinātnes atziņām, procesā gūto pieredzi un galu galā ir saistīta ar lietotāja aizsardzību un ārstēto dzīvnieku drošību;
  - b) kvalitātes riska pārvaldības procesā pielikto centienu, oficiāluma un dokumentācijas līmenis ir samērā ar riska līmeni.
2. Daži aspekti gan drīkst attiekties uz visu uzņēmumu, tomēr farmaceitiskās kvalitātes sistēmu izstrādā un īsteno ražotnes līmenī.
3. Izstrādājot farmaceitiskās kvalitātes sistēmu vai pārveidojot jau esošo sistēmu, ņem vērā, cik uzņēmums liels un cik attiecīgās darbības sarežģītas. Galīgā atbildība par farmaceitiskās kvalitātes sistēmas rezultativitātes nodrošināšanu ir augstākajai vadībai, un šajā nolūkā tā gādā, lai būtu pieejami attiecīgi resursi.
4. Farmaceitiskās kvalitātes sistēmu pienācīgi dokumentē un tās rezultativitāti pārbauda.

5. Farmaceitiskās kvalitātes sistēma nodrošina, ka:
- a) ir pietiekams skaits darbinieku ar vajadzīgo kvalifikāciju un attiecīgu apmācību, un ir skaidrs pienākumu, arī vadības pienākumu, sadalījums;
  - b) telpas un aprīkojums ir paredzētajam lietojumam piemēroti un tiek pienācīgi uzturēti;
  - c) pienācīga dokumentācijas sistēma nodrošina, ka ir noteiktas attiecīgas veterināro zāļu, starpproduktu, nefasēto zāļu un gatavo zāļu ražošanā izmantoto materiālu specifikācijas, ka ražošanas un kvalitātes kontroles procedūras ir skaidri definētas un ka tiek glabāti attiecīgi protokoli;
  - d) ir ieviesta piegādātāju izraudzīšanās un pārraudzības kārtība;
  - e) ražošanas process tiek sistemātiski pārskatīts, lai būtu droši, ka ar to iespējams pastāvīgi piegādāt attiecīgajām specifikācijām un tirdzniecības atļaujas noteikumiem atbilstošu vajadzīgās kvalitātes produktu;
  - f) tiek īstenotas attiecīgas kontroles attiecībā uz starpproduktiem un jebkādas citas procesa iekšējās kontroles un validācijas;
  - g) veterinārās zāles pārdod vai piegādā tika pēc tam, kad kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka katra produkcijas sērija ir ražota un kontrolēta saskaņā ar tirdzniecības atļaujas prasībām un atbilstoši labai ražošanas praksei;
  - h) sēriju izlaides un noviržu izmeklēšanas kontekstā ņemti vērā produkta un procesu monitoringa rezultāti;
  - i) kvalitātes defekti, novirzes un citas problēmas vai neparasti notikumi, kas var ietekmēt veterināro zāļu kvalitāti, tiek apzināti iespējami drīz, tiek pēti to cēloņi un veikti attiecīgi korigējoši un/vai preventīvi pasākumi. Pārbauga un novērtē šādu pasākumu rezultativitāti;
  - j) pirms īstenot plānotas izmaiņas, ir ieviesta to provizorisks izvērtēšanas un apstiprināšanas kārtība, kas ņem vērā piemērojamās normatīvās prasības, un īstenoto izmaiņu izvērtēšanas kārtība (izmaiņu kontrole);
  - k) tiek īstenoti procesi, kas nodrošina ārpakalpojumu darbību pienācīgu pārvaldību;
  - l) ar produktu un tā ražošanu saistītās zināšanas visā veterināro zāļu aprites ciklā tiek pienācīgi pārvaldītas, jo īpaši attiecībā uz ražošanas procesa vai kontroles procedūru darbību tālāknodešanu un izmaiņu īstenošanu;
  - m) notiek pašinspekcijas un/vai kvalitātes audita process, kurā tiek regulāri novērtēta farmaceitiskās kvalitātes sistēmas rezultativitāte.

#### 6. pants

#### Produkta kvalitātes pārskatīšana

1. Katru gadu katrām veterinārajām zālēm, ņemot vērā iepriekšēju pārskatīšanu, tiek veiktas un dokumentētas produkta kvalitātes pārbaudes, kur tiek pārskatīti vismaz šādi elementi:
- a) ražošanā izmantotie materiāli, jo īpaši tādi, kas iegūti no jauniem avotiem;
  - b) aktīvo vielu piegādes ķēdes izsekojamība;
  - c) rezultāti attiecībā uz kritiskajām procesa iekšējām kontrolēm un gatavo produktu;
  - d) visas iedibinātajām specifikācijām neatbilstošās sērijas un to izmeklēšana;
  - e) būtiskas novirzes vai neatbilstības, to izmeklēšana un tālab veikto korigējošo un preventīvo darbību rezultativitāte;
  - f) visas ražošanas procesā vai analītiskajās metodēs ieviestās izmaiņas;
  - g) iesniegtās, piešķirtās vai atteiktās tirdzniecības atļaujas nosacījumu izmaiņas, kas ietekmē kvalitāti, kā arī pēcreģistrācijas pienākumu pārskatīšana, kas ietekmē kvalitāti, arī attiecībā uz veterinārajām zālēm, kas paredzētas tikai eksportam;

- h) stabilitātes monitoringa programmas rezultātus un jebkādas nelabvēlīgas tendences;
  - i) ar kvalitāti saistīta atpakaļnosūtīšana, sūdzības un atsauksana un tajā laikā veiktās izmeklēšana;
  - j) visu citu agrāku attiecībā uz produktu, procesiem vai aprīkojumu veiktu koriģējošu darbību pietiekamība;
  - k) attiecīgā aprīkojuma un tādu inženiertehnisku pakalpojumu kā siltumapgādes, ventilācijas un gaisa kondicionēšanas un ūdensapgādes vai saspīestu gāzu padeves kvalifikācijas statuss;
  - l) jebkādas līgumiskas vienošanās par ārpakalpojumu darbībām, lai būtu droši, ka tās ir atjauninātas.
2. Noteic produkta kvalitātes pārskatīšanas un izvērtēšanas procedūras, un 7. pantā minētajās pašinspekcijās verificē, cik tās ir rezultatīvas. Ja tas zinātniski pamatoti, produkta kvalitātes pārbaudes var grupēt pēc produkta veida (piem., cietas devas, šķidrās devas, sterilas zāles).
3. Produkta kvalitātes pārskatīšanas rezultātus izvērtē un novērtē, vai nav vajadzīgi koriģējoši un/vai preventīvi pasākumi. Vajadzības gadījumā apsver, vai iespējams kvalitāti uzlabot.

#### 7. pants

##### Pašinspekcija

1. Pašinspekcijas veic, lai uzraudzītu, kā tiek īstenota kārtība, kas attiecas uz darbiniekiem, telpām, aprīkojumu, dokumentāciju, ražošanu, kvalitātes kontroli un sēriju izlaidi, un ar kvalitāti saistītu sūdzību un atsaukumu izskatīšanas kārtību, lai pārbaudītu, cik piemēroti tās spēj nodrošināt, ka veterinārās zāles apmierina prasītos kvalitātes standartus un atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem un labai ražošanas praksei.
2. Pašinspekcijas iepriekš noteiktos intervālos veic personas, kas auditētajās darbībās nav iesaistītas.
3. Pašinspekcijas protokolē. Izdarītos novērojumus un attiecīgā gadījumā koriģējošu pasākumu priekšlikumus atspoguļo ziņojumos. Protokolē arī pēc tam veiktās darbības.

#### 8. pants

##### Vadības veiktais pārskats

Farmaceutiskās kvalitātes sistēmas darbību periodiski pārskata, iesaistot augstāko vadību, lai atrastu veterināro zāļu, ražošanas procesa un pašas sistēmas uzlabojumu iespējas.

#### III NODAĻA

##### DARBINIEKI

#### 9. pants

##### Vispārīgas prasības attiecībā uz darbiniekiem

1. Katrā ražotnē jābūt pietiekamam skaitam darbinieku ar kvalifikāciju un praktisko pieredzi, kas vajadzīga, ņemot vērā paredzētās darbības. Darbinieku individuālie pienākumi ir skaidri aprakstīti.
2. Galvenos darbiniekus, arī Regulas (ES) 2019/6 97. pantā minētās kvalificētās personas, ražošanas vadītāju, kvalitātes kontroles vadītāju un attiecīgā gadījumā kvalitātes nodrošināšanas nodaļas vai kvalitātes nodaļas vadītāju iecel augstākā vadība. Viņiem piešķir pienākumu veikšanai pietiekamus resursus.

3. Galveno darbinieku pienākumi ir skaidri noteikti amatu aprakstos. Hierarhiskās attiecības apraksta struktūrshēma. Nedrīkst būt nesegtu jomu vai nepaskaidrotas pārklāšanās. Ražošanas vadītājs uzņemas atbildību ne vien par VI nodaļā aprakstītajām darbībām, bet arī par personāla apmācību un ražošanā izmantotā aprīkojuma un telpu kvalificēšanu un uzturēšanu. Kvalitātes kontroles vadītājs atbild par VII nodaļā aprakstītajām kvalitātes kontroles darbībām un par darbinieku apmācību.

4. Ražošanas vadītājs un kvalitātes kontroles vadītājs ir savstarpēji neatkarīgi. Lielās organizācijās dažus to uzdevumus var būt nepieciešams deleģēt. Tomēr šāda uzdevumu deleģēšana nenozīmē atbildības deleģēšanu. Turklāt atkarībā no uzņēmuma lieluma un organizatoriskās struktūras drīkst iecelt atsevišķu kvalitātes nodrošināšanas vadītāju vai kvalitātes nodaļas vadītāju. Šādā gadījumā ražošanas un kvalitātes kontroles nodaļu vadītāju pienākumus drīkst dalīt ar kvalitātes nodrošināšanas vadītāju vai kvalitātes nodaļas vadītāju.

5. Konsultantiem ir tāda attiecīga izglītība, apmācība un pieredze, lai viņi spētu konsultēt par tematu, kurā tiek nodarbināti. Par konsultantu kvalifikāciju un sniegto pakalpojumu veidu glabā protokolus.

#### 10. pants

##### Apmācība

1. Visi darbinieki saņem sākotnējo un tālāku apmācību, kas būtiski attiecas uz uzticētajiem uzdevumiem. Darbiniekiem, kam pienākumu izpildei jāapmeklē ražošanas un glabāšanas zonas vai kontroles laboratorijas, un citiem darbiniekiem, kuru darbība var ietekmēt produkta kvalitāti, ir nodrošināta apmācība par farmaceitiskās kvalitātes sistēmu un labu ražošanas praksi. Specifiski apmāca darbiniekus, kas strādā kontaminācijas apdraudētās vietās, piemēram, tīrajās zonās vai zonās, kurās rīkojas ar ļoti aktīviem, toksiskiem, infekcioziem vai sensibilizējošiem materiāliem. Apmācība ietver arī 11. pantā minētās higiēnas programmas.

2. Periodiski novērtē apmācības praktisko rezultativitāti. Glabā apmācības protokolus (ierakstus).

#### 11. pants

##### Higiēna

1. Iedibina detalizētas higiēnas programmas, kas ir pielāgotas dažādažām ražotnes vajadzībām. Šajās programmās ir procedūras, kas attiecas uz darbinieku veselību, higiēnas praksi un apģērbu. Īpašu uzmanību pievērš higiēnas pasākumiem, kas vajadzīgi sterilu un bioloģisku preparātu ražošanā. Higiēnas procedūras stingri ievēro visas personas, kas ierodas ražošanas un kontroles zonās.

2. Darbiniekiem ir piedāvāta medicīniska pārbaude, kas notiek, stājoties darbā, un turpmāka veselības pārraudzība samērā ar riskiem, kuri izriet no ražotā produkta specifiskajām īpašībām un darbinieku uzdevumiem. Darbinieki tiek mudināti ražotājam deklarēt medicīnisku stāvokli, kam var būt nozīme attiecībā uz produktu kvalitāti.

3. Ciktāl iespējams, veterināro zāļu ražošanā nedrīkst iesaistīt personas, ko skārusi infekcijas slimība vai kam uz ķermeņa atklātās virsmas ir atklāti bojājumi.

4. Visas personas, kas ienāk ražošanas zonās, valkā veicamajām darbībām atbilstošu aizsargapģērbu, ko vajadzības gadījumā maina. Apģērbs un tā kvalitāte atbilst darba zonas procesam un klasei. To valkā tā, lai operatoru un produktu pasargātu no kontaminācijas riska.

5. Jāizvairās no tā, ka operatora rokas tieši saskaras ar atklātu produktu vai ar aprīkojuma daļām, kas saskaras ar zālēm.

6. Ražošanas un glabāšanas zonās ir aizliegts ēst, dzert, košļāt vai smēķēt vai glabāt pārtiku, dzērienus un smēķējamus materiālus vai personīgas zāles. Ražošanas zonā vai citā zonā, kurā produkts varētu tikt nelabvēlīgi ietekmēts, ir aizliegta arī nehigiēniska prakse.

7. Ražošanas vai kvalitātes kontroles zonās parasti neielaiž apmeklētājus vai neapmācītus darbiniekus. Ja apmeklētājus vai neapmācītus darbiniekus neielaiž nav iespējams, viņus iepriekš informē, jo īpaši par personisko higiēnu un noteikto aizsargapģērbu, un cieši uzrauga.

#### IV NODAĻA

#### TELPAS UN APRĪKOJUMS

##### 12. pants

##### Vispārīgas prasības attiecībā uz telpām

1. Veterināro zāļu ražošanai vai importam izmantotās telpas ir paredzētajām darbībām piemērotas. Konkrētāk, telpas ir projektētas vai pielāgotas, aprīkotas, ekspluatētas, tīrītas un uzturētas tā, lai līdz minimumam samazinātu: iespēju, ka notiek svešas izcelsmes kontaminācija, šķērskontamināciju, kļūdu risku un jebkādu nelabvēlīgu ietekmi uz produktu kvalitāti.
2. Telpas ir plānotas un aprīkotas tā, lai būtu maksimāli aizsargātas pret kukaiņu vai citu dzīvnieku iekļūšanu. Īsteno pasākumus, kas novērš nepiederošu personu ienākšanu.
3. Ražošanas, glabāšanas vai kvalitātes kontroles zonas brīvai ienākšanai neizmanto darbinieki, kas šajās zonās nestrādā.

##### 13. pants

##### Ražošanas zonas

1. Telpas pienācīgi projektējot un ekspluatējot, novērš šķērskontamināciju. Šķērskontaminācijas novēršanas pasākumi ir samērā riskiem. Risku novērtēšanai un kontrolei izmanto kvalitātes riska pārvaldības principus.
2. Atkarībā no riska līmeņa un balstoties uz kvalitātes riska pārvaldības novērtējuma iznākuma noteikta produkta vai noteiktas produktu klases ražošanas vai iepakojšanas darbībām var būt jāatvēl (īpašas) telpas un aprīkojums. Īpašas telpas ir vajadzīgas tad, ja ar operatīviem vai tehniskiem pasākumiem risku pietiekami kontrolēt nav iespējams.
3. Telpu izvietojums dod iespēju ražošanu veikt zonās, kas savienotas loģiskā secībā, kura atbilst operāciju secībai un vajadzīgajam tīrības līmenim.
4. Ar darba telpas un procesa iekšējo glabāšanas telpu organizāciju pietiek, lai dažādu produktu vai to sastāvdaļu sajaukšanas risks būtu samazināts līdz minimumam, lai nebūtu pieļauta šķērskontaminācija un lai līdz minimumam būtu samazināts risks kādu ražošanas vai kontroles posmu izlaist vai piemērot nepareizi.
5. Ja veterināru zāļu, starpprodukta vai nefasēta produkta ražošanā izmantotie materiāli var saskarties ar vidi, zonas iekšējām virsmām (sienām, grīdām un griestiem) jābūt gludām, bez plaisām un vaļējiem savienojumiem, no tām nedrīkst birt daļiņas un tās var viegli un sekmīgi tīrīt un, ja vajadzīgs, dezinficēt.

6. Cauruļvadi, gaismekļi, ventilācijas punkti un citi pakalpojumu elementi ir projektēti un izvietoti tā, lai nerastos grūti tīrāmi padziļinājumi. Tehniskās apkopes vajadzībām tiem, cik iespējams, jābūt pieejamiem no ražošanas zonu ārpusēs.
7. Notekcaurulēm ir attiecīgs izmērs un šahta ar uztvērēju. Ja vien iespējams, atvērtus kanālus neierīko, bet nepieciešamības gadījumā tie ir sekli, lai atvieglotu tīrīšanu un dezinfekciju.
8. Ražošanas zonas sekmīgi ventilē, tām ir gaisa kontroles iekārtas (tās kontrolē arī temperatūru un, ja vajadzīgs, mitrumu un filtrēšanu), kas atbilst produktiem, ar ko rīkojas, operācijām, ko zonās veic, un ārējai videi.
9. Ja rodas putekļi, kā notiek paraugu ņemšanā, svēršanā, maisīšanā un pārstrādes operācijās vai sausu produktu iepakojšanā, īsteno īpašus pasākumus, izvairoties no šķērskontaminācijas un atvieglot tīrīšanu.

#### 14. pants

##### Kvalitātes kontroles zonas

1. Kvalitātes kontroles zonas parasti no ražošanas zonām ir nodalītas atsevišķi. Atsevišķi nodalītas ir arī bioloģiskās, mikrobioloģiskās un radioizotopu kontroles laboratorijas. Tomēr ražošanas zonā drīkst veikt procesa iekšējās kontroles, ja vien tās produktu neapdraud.
2. Kvalitātes kontroles zonas ir projektētas tā, lai tās būtu šajās zonās veiktajām darbībām piemērotas. Atvēl pietiekami vietas, lai testēšanā nepieļautu, ka kļūdas dēļ kaut ko sajauc vai ka notiek šķērskontaminācija. Pietiek vietas paraugu un protokolu glabāšanai. Atsevišķas telpas var būt vajadzīgas arī jutīgu instrumentu aizsargāšanai pret vibrāciju, elektriskiem traucējumiem, mitrumu vai jebkādiem citiem apstākļiem, kas var nelabvēlīgi ietekmēt to veikspēju.
3. Īpašus piesardzības pasākumus ievēro kvalitātes kontroles zonās, kur rīkojas ar tādām bīstamām vielām kā bioloģiski paraugi.

#### 15. pants

##### Glabāšanas zonas

1. Glabāšanas zonas ir pietiekami ietilpīgas, lai varētu organizēti glabāt dažādu kategoriju materiālus un produktus, arī karantinētus produktus un izlaistus, noraidītus, atpakaļnosūtītus vai atsauktus produktus.
2. Saņemšanas un nosūtīšanas sekcijās materiāli un produkti ir pasargāti no laikapstākļiem. Pieņemšanas zonas ir projektētas un aprīkotas tā, lai tad, ja ienākošo materiālu tara pirms glabāšanas jāiztīra, to var izdarīt.
3. Materiālus vai produktus, kas rada īpašu risku, glabā drošās zonās.
4. Ja glabāšana atsevišķās zonās nodrošina karantīnu, šīs zonas skaidri marķē, un tām var piekļūt tikai pilnvaroti darbinieki. Jebkura sistēma, kas aizstāj fizisku karantinēšanu, nodrošina līdzvērtīgu drošību.
5. Noraidītu, atsauktu vai atpakaļnosūtītu materiālu vai produktu glabāšanai atvēl atsevišķas zonas. Ja glabāšanas zonā ņem paraugus, to dara tā, lai nepieļautu kontamināciju vai šķērskontamināciju.

#### 16. pants

##### Palīgzonas

1. Atpūtas un atsvaidzināšanās telpas atrodas no ražošanas, uzglabāšanas un kvalitātes kontroles zonām atsevišķi. Ražošanas, glabāšanas vai kvalitātes kontroles zonām nav tiešas piekļuves tualetēm.

2. No ražošanas zonām pēc iespējas nodalītas ir uzturēšanas un apkopes darbnīcas. Ražošanas zonā detaļas un instrumentus glabā šim lietojumam paredzētās telpās vai skapīšos.
3. Dzīvniekus tur nodalītās zonās ar atsevišķu ieeju un gaisa apstrādes infrastruktūru.

#### 17. pants

### Temperatūras un vides kontrole

1. Apgaismojuma, temperatūras, gaisa mitruma un ventilācijas apstākļiem jābūt piemērotiem un tādiem, lai ražošanas un glabāšanas laikā tiem nebūtu tiešas vai netiešas nelabvēlīgas ietekmes uz veterinārajām zālēm vai uz aprīkojuma pareizu darbību. Ja ir vajadzīgi īpaši apstākļi (piem., temperatūra, mitrums), tos precizē un monitorē.
2. Ražotnē piemēro attiecīgus galveno vides parametru monitoringa pasākumus.

#### 18. pants

### Aprīkojums

1. Ražošanas vai kontroles operācijās lietotais aprīkojums ir paredzētajam nolūkam piemērots un produktu nekādā veidā neapdraud. Ražošanas aprīkojuma daļām, kas saskartas ar produktu, nedrīkst būt nevēlamu reaģenta, piedevas, adsorbenta vai absorbenta īpašību, kuras spēj ietekmēt produkta kvalitāti.
2. Produktu kvalitātei kritiski svarīgs aprīkojums ir attiecīgi kvalificēts.
3. Svariem un mērierīcēm jābūt ar attiecīgu diapazonu un precizitāti, kas nodrošina svēršanas darbību precizitāti.
4. Aprīkojumu ekspluatē un uztur tādā veidā, lai kļūdīšanās risku samazinātu līdz minimumam un lai nepieļautu kontamināciju, šķērskontamināciju un vispār jebkādu kaitīgu ietekmi uz produkta kvalitāti.
5. Aprīkojumu attiecīgi kalibrē, inspicē vai kontrolē noteiktos intervālos, lai būtu nodrošināta pietiekama veiktspēja. Datorizētu sistēmu gadījumā kontrolpārbaudēs izvērtē arī sistēmas spēju nodrošināt datu integritāti. Par minētajām kontrolpārbaudēm glabā attiecīgus protokolus. Papildu prasības, kas attiecas uz datorizētu sistēmu izmantošanu, ir izklāstītas IV pielikumā.
6. Iekārtas pienācīgi tīra, lai izvairītos no produkta kontaminācijas riska. Tīrīšanas vai dekontaminācijas procedūras detalizē rakstiski, gādājot, ka tīrīšanas aprīkojums neklūst par kontaminācijas avotu. Aprīkojumu glabā tikai tīrā un sausā stāvoklī.
7. Aprīkojums ir novietots un uzstādīts piemēroti tam, lai līdz minimumam samazinātu kļūdu vai kontaminācijas risku. Vispār aprīkojumu, ieskaitot laboratorijas aprīkojumu, starp augsta riska zonām nepārvieto. Ja aprīkojumu pārvieto starp augsta riska zonām, veic attiecīgus pasākumus, kas novērš šķērskontaminācijas risku. Vajadzības gadījumā pārskata arī pārvietotā aprīkojuma kvalifikācijas statusu.
8. Stacionārus cauruļvadus skaidri marķē, lai norādītu to saturu un attiecīgā gadījumā plūsmas virzienu.
9. Farmaceitiskam lietojumam paredzētu ūdeni un vajadzības gadījumā citas ūdens caurules dezinficē saskaņā ar rakstiskām procedūrām, kur ir detalizētas mikrobioloģiskās kontaminācijas rīcības robežvērtības un pasākumi, kas jāveic.
10. Bojātu aprīkojumu no ražošanas un kvalitātes kontroles zonām izņem vai, ja to izņemt nav iespējams, nepārprotami marķē kā bojātu.

## 19. pants

**Telpu un aprīkojuma kvalificēšana**

1. Telpas un aprīkojumu, ko izmanto veterināro zāļu ražošanā, arī inženiertehniskos pakalpojumus un sistēmas, attiecīgi kvalificē, lai nodrošinātu, ka tie ir paredzētajām operācijām piemēroti. Kvalificēšanu veic saskaņā ar V pielikumā noteiktajām prasībām.
2. Lēmumus par kvalificēšanas tvērumu un apjomu pieņem, balstoties uz riska novērtējumu, ko dokumentē.
3. Pirms sākt jauna veida veterināro zāļu ražošanu jau kvalificētās telpās, ražotājs novērtē, vai jaunā ražošanas procesa vai jauno zāļu specifisko risku un īpašību dēļ nav vajadzīga pārkvalificēšana.
4. Telpas un aprīkojumu attiecīgos starplaikos izvērtē no jauna, lai apstiprinātu, ka tie joprojām ir piemēroti paredzētajām operācijām.

## V NODAĻA

**DOKUMENTĀCIJA**

## 20. pants

**Dokumentācijas sistēma**

1. Izveido un uztur farmaceitiskās kvalitātes vadības sistēmas mērķu sasniegšanai piemērotu dokumentācijas sistēmu.
2. Dokumentācijas sistēma vispusīgi aptver ar farmaceitiskās kvalitātes sistēmu saistītās instrukcijas un specifikācijas un citus dokumentus, kas attiecas uz kvalitātes vadības sistēmu, un nodrošina, ka tiek glabāti to darbību protokoli, kas tieši vai netieši spēj ietekmēt veterināro zāļu kvalitāti.
3. Dokumentu saturs ir nepārprotams un glabājas atjaunināts.
4. Dokumentāciju var glabāt dažādos veidos, un šīs nodaļas prasības piemēro neatkarīgi no veida. Ja izmanto elektroniskus, fotogrāfiskus datu nesējus, videoierakstus vai citas datu apstrādes sistēmas, attiecīgās sistēmas vispirms validē, lai būtu droši, ka šādas sistēmas ir piemērotas datu pienācīgai glabāšanai vajadzīgajā glabāšanas laikā.

## 21. pants

**Specifikācijas un instrukcijas**

1. Specifikācijas un instrukcijas noteic organizētā veidā un tās ir rakstītas skaidri.
2. Veterināro zāļu ražošanā izmantoto materiālu un gatavā produkta specifikācijas un ražošanas instrukcijas pietiekami nodrošina atbilstību tirdzniecības atļaujas noteikumiem un vajadzīgo kvalitātes līmeni. Konkrētāk, pienācīgi dokumentē šādus elementus:
  - a) veterināro zāļu ražošanā izmantoto aktīvo vielu un citu vielu un tiešā iepakojuma materiālu specifikācijas, arī šādas:
    - izmantoto aktīvo vielu vai citu vielu aprakstu, arī visu attiecīgo informāciju (piem., iekšēju kodu izmantošana), kas vajadzīga, lai izvairītos no kļūdu riska, un apstiprinātā(-o) piegādātāja(-u) identifikāciju. Attiecīgā gadījumā sniedz atsauci uz farmakopejas monogrāfiju,

- kvalitatīvās un kvantitatīvās prasības un attiecīgā gadījumā pieņemšanas kritērijus,
  - attiecīgā gadījumā paraugu ņemšanas un testēšanas instrukcijas,
  - glabāšanas nosacījumus un attiecīgā gadījumā visus īpašos piesardzības pasākumus, kas rīcībā jāievēro,
  - maksimālo glabāšanas laiku;
- b) specifikācijas, arī izlaides kritērijus un maksimālo glabāšanas laiku, kam starpproduktiem un nefasētiem produktiem jāatbilst (ražošanas) kritiskajos posmos un to iegādes vai nosūtīšanas brīdī;
- c) gatavā produkta specifikācijas, konkrētāk:
- produkta nosaukumu vai identifikāciju un attiecīgā gadījumā atsaucē kodu,
  - zāļu formas un iepakojuma aprakstu,
  - paraugu ņemšanas un testēšanas instrukcijas,
  - kopā ar pieņemamības robežvērtībām – kvalitatīvās un kvantitatīvās prasības,
  - glabāšanas nosacījumus un attiecīgā gadījumā visus īpašos piesardzības pasākumus, kas rīcībā jāievēro,
  - glabāšanas laiku;
- d) ražošanas instrukcijas (arī galvenās izmantotās iekārtas aprakstu) un procesa iekšējās kontroles, arī:
- produkta nosaukumu kopā ar produkta atsaucē kodu, kam ir saikne ar tā specifikāciju,
  - zāļu formas aprakstu, zāļu stiprumu un sērijas lielumu,
  - visu izmantošanai paredzēto materiālu sarakstu un attiecīgo katra materiāla daudzumu,
  - norādi par gaidāmo galaprodukcijas apjomu, norādot pieņemamības robežvērtības un attiecīgā gadījumā – attiecīgo saražoto zāļu starpproduktu apjomu,
  - norādi par vietu, kur attiecīgais posms būtu jāveic un kāds aprīkojums galvenokārt būtu jāizmanto,
  - norāde par vai atsauce uz metodēm, kas jāizmanto kritiskā aprīkojuma sagatavošanai (piem., tīrīšana, montāža, kalibrēšana, sterilizēšana),
  - soļu secībā sakārtotas detalizētas instrukcijas, kas jāievēro (piem., pārliecināšanās, vai aprīkojums un darbstacija ir tīri no iepriekšējā produkta, materiālu kontrolpārbaudes, priekšapstrāde, materiālu pievienošanas secība, tādi kritiski procesa parametri kā laiks, temperatūra u. tml.),
  - instrukcijas par procesa iekšējām kontrolēm kopā ar robežvērtībām,
  - ja vajadzīgas, prasības attiecībā uz nefasētu produktu glabāšanu, arī attiecībā uz taru, marķējumu un attiecīgā gadījumā īpašiem glabāšanas apstākļiem,
  - jebkādi īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro;
- e) iepakojšanas instrukcijas par katrām veterinārajām zālēm un iepakojuma apjomu, arī:
- produkta nosaukums un nefasēta produkta un gatavā produkta sērijas numurs,
  - zāļu formas un attiecīgā gadījumā stipruma apraksts,
  - iepakojuma lielums, izteikts kā produktu skaits, masa vai tilpums galīgajā tarā,
  - pilnīgs visu vajadzīgo iepakojuma materiālu saraksts, arī daudzumi, lielumi un veidi, norādot kodu vai atsaucē numuru, kas ir saistīts ar katra iepakojuma materiāla specifikāciju,

- attiecīgas instrukcijas ar norādi par aprīkojumu, kas jālieto un attiecīgi piesardzības pasākumi, arī vajadzība zonu un aprīkojumu rūpīgi pārbaudīt, lai pirms operāciju sākšanas pārliecinātos par līnijas pilnīgu atbrīvošanu,
- informācija par procesa iekšējām kontrolēm ar norādījumiem par paraugu ņemšanu un pieņemamības robežām.

3. Dokumentus, kuros ietvertas specifikācijas un instrukcijas, arī visi to grozījumi, apstiprina, paraksta un datē pilnvarotas personas, un noteikts ir arī ekspluatācijas sākumdatums. Veic pasākumus, kas nodrošina, ka izmantota tiek tikai dokumenta versija, kura ir aktuāla.

## 22. pants

### Protokoli

1. Glabā attiecīgus protokolus, pēc kuriem var izsekot visu sērijas vēsturi. Dokumentē vismaz šādus elementus:
  - a) pieņemšanas kvīšu uzskaiti par katru piegādi, kurā ir veterināro zāļu ražošanā izmantoti materiāli, arī nefasēti produkti, starpprodukti un iepakojuma materiāli. Pieņemšanas kvīšu uzskaitē iekļauj:
    - uz pavadzīmes un taras norādīto materiāla nosaukumu un attiecīgā gadījumā ražotnē lietotu nosaukumu vai iekšēju kodu,
    - piegādātāja un ražotāja nosaukumu,
    - piegādātāja sērijas vai atsauces numuru,
    - saņemtās taras kopējo daudzumu un skaitu,
    - saņemšanas datumu,
    - pēc saņemšanas piešķirtu sērijas numuru,
    - visus attiecīgos komentārus.
  - b) sērijas pārstrādes protokolus, kur ir šāda informācija:
    - produkta nosaukums un sērijas numurs,
    - kritisko starpposmu sākuma un ražošanas pabeigšanas datums un laiks,
    - katra izmantotā materiāla sērijas numurs vai analītiskās kontroles numurs un faktiski nosvērtie daudzumi,
    - katra būtiskā posma izpildes operatora identifikācija (piem., ar iniciāļiem vai citu piemērotu sistēmu) un vajadzības gadījumā šo operāciju pārbaudītājas personas identifikācija,
    - procesa iekšējo kontroļu protokols un kontroles operatora iniciāļi,
    - informācija par veiktām ražošanas darbībām un galvenā izmantotā aprīkojuma identifikācija,
    - attiecīgajos ražošanas posmos iegūtais produkcijas apjoms,
    - piezīmes par jebkādam problēmām vai ārkārtējiem apstākļiem, kas var ietekmēt produkta kvalitāti, arī attiecīga informācija, un par jebkādu atkāpi no ražošanas instrukcijām – parakstīta atļauja,
    - par pārstrādes operācijām atbildīgās personas sniegts apstiprinājums par sērijas pārstrādes protokolu.

Ja validēts process tiek pastāvīgi monitorēts un kontrolēts, sērijas protokolā drīkst būt arī tikai automātiski ģenerēti ziņojumi ar kopsavilkumiem par atbilstību un datu ziņojumi par izņēmumiem vai ārpuspecifikācijas gadījumiem.

- c) sērijas iepakojšanas protokols, kur ir šāda informācija:
- produkta nosaukums un sērijas numurs,
  - iepakojšanas operāciju datums un laiks,
  - katra būtiskā posma izpildes operatora identifikācija (piem., ar iniciāļiem vai citu piemērotu sistēmu) un vajadzības gadījumā šo operāciju pārbaudītājas personas identifikācija,
  - protokols par pārbaudēm, kas attiecas uz atbilstību iepakojuma instrukcijām, arī procesa iekšējo kontroļu rezultāti,
  - informācija par veiktām iepakojšanas operācijām un galvenā izmantotā aprīkojuma un pakojšanas līniju identifikācija,
  - ja vien iespējams, izmantoto drukāto iepakojuma materiālu paraugi, arī sērijas kodējums, derīguma termiņš un jebkāds papildu pārdrūkājums,
  - piezīmes par jebkādam problēmām vai ārkārtējiem apstākļiem, kas var ietekmēt produkta kvalitāti, arī attiecīga informācija, un par jebkādu atkāpi no ražošanas instrukcijām – parakstīta atļauja,
  - lai būtu iespējama pienācīga salīdzināšana: visu izlaisto, izmantoto, iznīcināto vai krājumos atpakaļ nodoto drukāto iepakojuma materiālu un nefasētā produkta daudzums un identifikācijas numurs un iegūtā produkta daudzumi. Ja ir ieviesta elektroniska kontrole, šo informāciju drīkst izlaist,
  - par iepakojšanas operācijām atbildīgās personas sniegts apstiprinājums par sērijas pārstrādes protokolu.
2. Protokolē vai uzskaiti aizpilda katras darbības veikšanas brīdī un tādā veidā, lai visas ar veterināro zāļu ražošanu saistītās būtiskās darbības būtu izsekojamas.
3. Reģistrācijas žurnālus glabā par galveno vai kritisko analītisko testēšanu, par ražošanas aprīkojumu un par zonām, kurās kāds produkts ir apstrādāts. Tos izmanto, lai attiecīgā gadījumā hronoloģiskā secībā protokolētu jebkādu zonas, aprīkojuma vai metodes izmantošanu, visas kalibrēšanas, apkopes, tīrīšanas vai remonta operācijas, arī šo operāciju datumu un to veicēju personas identitāti.
4. Konkrētas sērijas piemērotību sertifikācijai un izlaidei novērtē uz attiecīgā protokola pamata.

### 23. pants

#### Cita dokumentācija

1. Produkta kvalitātes aizsardzībā izmantoto politiku un procedūras pienācīgi dokumentē, arī:
- a) apmācību;
  - b) ražošanas procesa un attiecīgo analītisko metožu validēšanu;
  - c) telpu un aprīkojuma (arī inženiertehnisko pakalpojumu un sistēmu) kvalificēšanu;
  - d) procedūras vai instrukcijas, kas reglamentē apiešanos ar materiāliem un produktiem;
  - e) materiālu un produktu izlaides un noraidīšanas procedūras;
  - f) tīrīšanas procedūras un to validāciju, kam jāatbilst V pielikuma prasībām;
  - g) ar kvalitātes kontroli saistītas procedūras;
  - h) iekārtu apkopi un remontu;

- i) vides monitoringu;
  - j) noviržu un neatbilstību izmeklēšanu;
  - k) ar kvalitāti saistītu sūdzību izskatīšanas un produktu atsaukšanas vai atpakaļnosūtīšanas procedūras;
  - l) ražošanas procesa izmaiņu procedūras (izmaiņu kontrole);
  - m) iekšējie auditi un piegādātāju un apakšuzņēmēju auditi;
  - n) attiecīgā gadījumā tehnoloģiju tālāknodešanu.
2. Attiecībā uz galveno ražošanas un testēšanas aprīkojumu jābūt pieejamām skaidrām darbības procedūrām.
3. Katrai veterināro zāļu ražošanā iesaistītai ražotnei sagatavo objekta pamatlietu, kur augstā līmenī ir aprakstītas ražotnes telpas, tajā veiktās darbības un ieviestā kvalitātes sistēma. Lietas veidnes paraugs ir sniegts VI pielikumā.

#### 24. pants

##### Glabāšanas laiks

1. Sērijas dokumentāciju glabā vienu gadu pēc tās sērijas derīguma termiņa, uz ko tā attiecas, vai vismaz piecus gadus pēc tam, kad kvalificētā persona sēriju ir sertificējusi, atkarībā no tā, kurš termiņš ilgāks.
2. Tirdzniecības atļaujā iekļauto informāciju pamatojošu kritiski svarīgu dokumentāciju (arī tādus attiecīgus jēldatus kā dati par validēšanu vai stabilitāti) glabā, kamēr vien atļauja ir spēkā. Var uzskatīt, ka tad, ja datus aizstājis pilns jaunu datu kopums, noteiktus dokumentus, piemēram, jēldatus, uz kā balstās ziņojumi par validāciju vai stabilitāti, ir pieņemami norakstīt. Norakstīšanas pamatojumu dokumentē, un tajā ņem vērā prasības par sērijas dokumentācijas glabāšanu. Kas attiecas uz procesa validācijas datiem, pievienotos jēldatus glabā vismaz tikpat ilgi kā protokolus par visām sērijām, kuru izlaide ir pamatota ar minēto validāciju.
3. Attiecībā uz citiem dokumentācijas veidiem glabāšanas laiks ir atkarīgs no tā, kāda veida darījumdarbību šī dokumentācija pamato.

#### 25. pants

##### Datu integritāte

1. Īsteno piemērotus pasākumus, kas no datu ģenerēšanas brīža un visu attiecīgo glabāšanas laiku nodrošinātu datu integritāti, tajā skaitā:
- a) pasākumus, kas datus pret nejaušiem zudumiem vai bojājumiem aizsargā ar tādām piemērotām metodēm kā dublēšana vai rezerves kopijas pārsūtīšana uz citu glabāšanas sistēmu;
  - b) pasākumus, kas datus aizsargā pret iejaukšanos vai neatļautām manipulācijām. Attiecībā uz datorizētām sistēmām ievieš tādus piemērotus kontroles līdzekļus kā atslēgas, caurlaides kartes, personas kodi ar parolēm, biometrija vai tādu ierobežotu piekļuvi datoriekārtām un datu glabāšanas zonām, ar ko piekļuvi gūtu tikai pilnvarotas personas. Drošības kontroles veidu pielāgo datorizētās sistēmas kritiskumam;
  - c) pasākumus, kas dokumentiem visā glabāšanas laikā nodrošina precizitāti, pilnīgumu, pieejamību un salasāmību. Ierakstus ar roku izdara skaidri, salasāmi un neizdzēšami.

Īstenotie pasākumi ir samērā ar riskiem un datu kritiskumu.

2. Visu dokumentu izdošanu, pārskatīšanu, aizstāšanu un atsaukšanu kontrolē, visus labojumus protokolējot (glabājot pārskatīšanas vēsturi).
3. Visus ierakstā par kādu dokumentu veiktos pārveidojumus paraksta un datē. Pārveidojumus veic tā, lai būtu iespējams izlasīt arī sākotnējo informāciju. Ja nepieciešams, protokolē pārveidojuma iemeslu.

## VI NODAĻA

## RAŽOŠANA

## 26. pants

**Vispārīgas prasības attiecībā uz ražošanu**

1. Ražošanas operācijās (arī iepakojšanas operācijās) un kontrolē ievēro skaidri noteiktas procedūras, kas izstrādātas tā, lai nodrošinātu produkta kvalitāti un atbilstību prasībām, kas ir noteiktas attiecīgajā ražošanas atļaujā un tirdzniecības atļaujā.
2. Ražošanas posmus, kas var ietekmēt ražošanas kvalitāti vai reproducējamību, arī būtiskas tā izmaiņas, validē. Lai būtu droši, ka tādi ražošanas procesi joprojām spēj sasniegt paredzētos rezultātus, periodiski ir nepieciešama atkārtota validācija. Procesa validācija atbilst V pielikuma prasībām.
3. Ražošanas procesus pienācīgi dokumentē un regulāri pārskata, un attiecīgi pilnveido. Pirms ražošanas procesā ieviest jebkādas izmaiņas, ņem vērā izmaiņu ietekmi uz gatavā produkta kvalitāti un sakaru ar vajadzību nodrošināt ražošanas konsekvenci. Izņemot izmaiņas, kas saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 61. pantu nav jānovērtē, specifikācijās un procesos, kuri aprakstīti tirdzniecības atļauju pamatojošajā dokumentācijā, izmaiņas ievieš tikai pēc tam, kad no kompetentajām iestādēm saņemts attiecīgais apstiprinājums.
4. Gādā, ka procesa iekšējām kontrolēm ir pieejami pienācīgi un pietiekami resursi.
5. Instrukcijās vai procedūrās pēc iespējas izvairās no novirzēm. Ja novirze rodas, atbildīgā persona vispirms novērtē tās ietekmi uz kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu un, attiecīgā gadījumā iesaistot kvalificēto personu, novirzi rakstiski apstiprina. Novirzes izmeklē, lai atrastu pamatcēloni un vajadzības gadījumā īstenotu koriģējošus un profilaktiskus pasākumus.
6. Visus ražošanas darbību ierobežojumus, kā dēļ var rasties anomāli veterināro zāļu piegādes ierobežojumi, ražotājs paziņo tirdzniecības atļaujas turētājam.

## 27. pants

**Rīkošanās ar materiāliem un produktiem**

1. Ar materiāliem un produktiem, arī to saņemšanas, karantinēšanas, paraugu ņemšanas, glabāšanas, marķēšanas un iepakojšanas sakarā, rīkojas saskaņā ar rakstiskām procedūrām vai instrukcijām un rīcību attiecīgi protokolē.
2. Visus saņemtos materiālus pārbauda, lai būtu droši, ka sūtījums atbilst pasūtījumam.
3. Taru vajadzības gadījumā iztīra. Taras bojājumus un citas problēmas (piem., pierādījumus par manipulācijām ar plombām vai pierādījumus, ka iepakojums nav neskarts), kas spēj nelabvēlīgi ietekmēt materiāla kvalitāti, izmeklē, protokolē un paziņo par kvalitātes kontroli atbildīgajam departamentam.
4. Lai nodrošinātu atbilstību visiem specifikāciju nosacījumiem, pārbauda nefasētu produktu, starpproduktu un paraugu pārvadāšanas apstākļus.
5. Saņemtus ienākošos materiālus tūlīt fiziski vai administratīvi karantinē, līdz ir pārbaudīta to atbilstība attiecīgajām specifikācijām un atbildīgā persona ir atļāvusi tos izlaist. Ja vienu materiālu piegādā no dažādām sērijām, paraugu ņemšanas, testēšanas un izlaides vajadzībām katru sēriju aplūko atsevišķi.

6. Visus materiālus glabā attiecīgos apstākļos, kas nodrošina kvalitāti, un tādā organizētā veidā, lai būtu iespējama sēriju (fiziska vai elektroniska) norobežošana un krājumu rotācija.

7. Tarai jābūt attiecīgi marķētai, arī ar:

- a) izraudzīto produkta nosaukumu un attiecīgā gadījumā atsauci uz iekšējo kodu;
- b) saņemšanas brīdī piešķirto sērijas numuru;
- c) vajadzības gadījumā – satura statusu (piem., karantinēts, testēšanas procesā, izlaists, noraidīts);
- d) vajadzības gadījumā – termiņu, pēc kura testēšana jāatkārto.

Ja izmantotās glabāšanas sistēmas ir pilnībā datorizētas, visa a) līdz d) apakšpunktā minētā informācija uz etiķetes nav jānorāda salasāmā veidā.

8. Katrā ražošanas procesa brīdī visus izmantotos materiālus, nefasēto produktu taru, galvenās aprīkojuma vienības un vajadzības gadījumā telpas marķē vai citādi identificē, norādot produktu vai materiālu, ko pārstrādā, to stiprumu (vajadzības gadījumā) un sērijas numuru. Attiecīgā gadījumā šajā norādē min arī ražošanas posmu.

9. Rīkojoties ar sausiem materiāliem vai produktiem, jo īpaši attiecībā uz ļoti aktīviem vai sensibilizējošiem materiāliem, ievēro īpašus piesardzības pasākumus, kas novērstu putekļu rašanos un izplatīšanos.

## 28. pants

### Piegādātāju kvalificēšana un atbilstība specifikācijām

1. Veterināro zāļu ražošanā izmantoto materiālu piegādātājus apstiprina, vispirms pārbaudot to piemērotību. Kritisku materiālu gadījumā vajag piegādātāju kvalificēšanu. Piegādātājus uzrauga līmenī, kas ir samērā ar atsevišķo materiālu radītajiem riskiem produkta kvalitātei.

2. Ar piegādātāju vienojas par prasībām attiecībā uz veterināro zāļu ražošanā izmantoto materiālu kvalitāti (specifikācijām) un tās dokumentē.

3. Atbilstību tirdzniecības atļaujā noteiktajām prasībām pārbauda attiecīgā testēšanā. Vajag, lai uzraudzības un turpmākās testēšanas līmenis ir samērā ar riskiem. Testēšanas stratēģiju pamato, un, testējot no visas taras ņemtus paraugus, pārbauda vismaz katras sērijas identitāti. Paraugus ņemt tikai no daļas taras pieņemami ir tikai tad, ja taras pareiza marķējuma nodrošināšanai ir ieviestas validētas procedūras, kas balstās uz kvalitātes riska pārvaldības principiem, un, piemēram, piegādātāju kvalificējot, iespējamie riski kvalitātei ir novērsti.

Ar attiecīgiem intervāliem, ņemot vērā to, kādi ir riski, pilnīgi izanalizē aktīvās vielas un citus kritiski svarīgus materiālus un rezultātus salīdzina ar ražotāja vai piegādātāja analīzes sertifikātu, lai pārbaudītu tā uzticamību. Testēšanu drīkst nodot ārpalpojumu sniedzējiem. Ja minētajā testēšanā konstatē nesakrītību, veic izmeklēšanu un attiecīgus pasākumus. Kamēr minētie pasākumi nav īstenoti, analīžu sertifikātus no materiāla ražotāja vai piegādātāja nepieņem.

4. Pirms samazināt iekšējo testēšanu, vajadzīga pietiekama pieredze ar attiecīgo aktīvo vielu piegādātāju vai ražotāju, arī iepriekš saņemto sēriju novērtējums un atbilstības vēsture. Par attiecīgu faktoru uzskata arī visas nozīmīgās aktīvo vielu ražošanā vai testēšanā ieviestās būtiskās izmaiņas.

5. Aktīvo vielu ražotņu un izplatītāju auditus veic ar piemērotiem intervāliem, pieejā balstoties uz riska analīzi, lai apstiprinātu, ka tie atbilst labai ražošanas praksei un labai izplatīšanas praksei, un sniegtajām specifikācijām. Īpašu uzmanību pievērš uz vietas iespējamai šķērskontaminācijai ar citiem materiāliem. Trūkumus skaidri identificē un attiecīgā gadījumā īsteno korigējošus un preventīvus pasākumus.

## 29. pants

**Šķērskontaminācijas profilakse**

1. Ja vien netiek piemēroti rezultatīvi pasākumi pret šķērskontamināciju, veterināro zāļu ražošanas zonās un ar to ražošanai paredzētu aprīkojumu parasti neražo produktus, kas nav zāles. Jo īpaši jāsaņem veterināro zāļu ražošanas vai glabāšanas zonās ražot vai glabāt biocīdos un augu aizsardzības līdzekļos izmantotas ķīmiskas vielas, ja vien to pašu vielu un tās klasi neizmanto arī veterināro zāļu ražošanā.
2. Ja veterināro zāļu ražošanas zonā ražo produktus, kas nav zāles, šajā zonā īsteno labu ražošanas praksi, kas attiecas uz zālēm.
3. Operācijas ar atšķirīgiem ražojumiem vienlaikus vai secīgi vienā un tajā pašā telpā veic tikai tad, ja kļūdainas sajaukšanas vai šķērskontaminācijas riska vispār nav.
4. Pirms sākt jebkuru ražošanas operāciju, rīkojas, lai nodrošinātu, ka darba zona un aprīkojums ir tīri un brīvi no jebkādiem materiāliem, ražojumiem, ražojumu atliekām vai dokumentiem, kas pašreizējai darbībai nav vajadzīgi. Novērš, ka materiālus sajauc kļūdas dēļ.
5. Zāles un produktus visos ražošanas posmos aizsargā no mikrobiālas un cita veida kontaminācijas. Šķērskontaminācijas risku novērtē, ņemot vērā produkta un ražošanas procesa īpašības. Novērtē tādas nejaušas šķērskontaminācijas risku, ko rada nekontrolēta putekļu, gāzu, tvaiku, aerosolu, ģenētiskā materiāla vai organismu izdalīšanās no aktīvajām vielām vai citiem ražošanā izmantotiem materiāliem, no atliekām uz aprīkojuma un no operatoru apģērba.
6. Ievieš pasākumus uz kvalitātes riska pārvaldības principiem konstatētās šķērskontaminācijas novēršanai. Šķērskontaminācijas novēršanai var apsvērt, vai neievieš šādus pasākumus:
  - a) kampaņveida (nodalījums laikā) ražošanai īpaši atvēlēt visu ražotni vai autonomu ražošanas zonu, pēc tam veicot tīrīšanu, kuras rezultativitāte ir validēta;
  - b) izmantot norobežotas zonas;
  - c) pārstrādei un materiālu vai produktu tālāk nodošanai izmantot slēgtas sistēmas;
  - d) izmantot gaisa slūžas un spiediena kaskādi, kas gaisa kontaminantus aiztur noteiktā zonā;
  - e) par lokalizācijas līdzekļiem izmantot fiziskas barjersistēmas, arī izolatorus;
  - f) noteikta veida produktam ar specifisku riska profilu atvēlēt īpašu aprīkojumu (piem., filtrus);
  - g) izmantot vienreizlietojamu atkritumos nogādājamu līdzekļu tehnoloģijas;
  - h) īstenot tādas validētas tīrīšanas vai dekontaminācijas procedūras, kas pielāgotas produkta un ražošanas procesa specifiskajām īpašībām; to, kādas tīrīšanas vai dekontaminācijas procedūras ir nepieciešamas, arī šo procedūru biežumu, konstatē uz riska novērtējuma pamata;
  - i) citus tādus piemērotus organizatoriskus pasākumus kā īpašu aizsargapģērbu turēt zonās, kur tiek pārstrādāti produkti ar augstu kontaminācijas risku, ievieš attiecīgus pasākumus rīcībā ar atkritumiem, ar piesārņotu skalošanas ūdeni un ar notraipītiem virsvalkiem vai noteikt personāla pārvietošanās ierobežojumus.
7. Kontroles stratēģija pievēršas visiem iespējamiem riskiem, arī telpu, aprīkojuma un personāla līmeņa pasākumiem, ražošanā izmantoto materiālu kontrolei, rezultatīvu sterilizācijas un dezinfekcijas procedūru īstenošanai un pienācīgām monitoringa sistēmām. Piemēroto pasākumu kopums nodrošina, ka ražotnē ražotie produkti nav kontaminēti. Nedrīkst paļauties tikai uz galaprocetu vai uz gatavā produkta testēšanu.

8. Saskaņā ar noteiktām procedūrām periodiski pārskata, cik rezultatīvi ir īstenotie pasākumi. Šā novērtējuma rezultātā vajadzības gadījumā īsteno koriģējošus un preventīvus pasākumus.

### 30. pants

#### Iepakojšanas operācijas

1. Katrā iepakojšanas punktā vai rindā ir redzams apstrādātā produkta nosaukums un sērijas numurs.
2. Pilda tīru taru. Pēc pildīšanas un aizzīmogošanas iespējami drīz veic marķēšanu. Ja tas nav iespējams, piemēro attiecīgas procedūras, kas novērš sajaukšanu kļūdas dēļ vai marķējuma kļūdas.
3. Pārbauda un protokolā fiksē, vai drukāšanas darbības ir pareizas (piem., kodu numuri, derīguma termiņi). Drukātā un reljefā informācija uz iepakojuma materiāliem ir skaidra un izturīga pret izzušanu vai dzēšanu.
4. Pārbauda un pārliecinās, ka visi elektroniskie kodu lasītāji, etiķešu skaitītāji vai līdzīgas ierīces darbojas pareizi.
5. Lai izvairītos no sajaukšanas kļūdas dēļ, īsteno tādas pienācīgus pasākumus kā sagrieztu etiķešu un citu nebrošētu drukātu materiālu glabāšana un pārvadāšana atsevišķās slēgtās tvertnēs. Īpaši uzmanās, izmantojot sagrieztas etiķetes un ārpus ražošanas līnijas veicot pārdrukāšanu. Lai izvairītos no sajaukšanas kļūdas dēļ, vēlāmākas ir etiķetes ar ruļļveida padevi, nevis sagrieztas etiķetes.
6. Iepakojšanas operācijās produktam kontrolē:
  - a) iepakojumu vispārējo izskatu;
  - b) vai pakas ir līdz galam piepildītas;
  - c) vai tiek izmantoti pareizie produkti un iepakojuma materiāli;
  - d) pārdrukāšanas gadījumā tās pareizība;
  - e) vai pareizi darbojas līnijas pārtraugi un monitori.

No iepakojšanas līnijas paņemtus paraugus atpakaļ neatdod.

7. Jebkuru būtisku vai neparastu nesakritību, kas novērota nefasētā produkta un iepakojuma materiāla daudzuma salīdzināšanā ar saražoto vienību skaitu, izmeklē un novērš pirms produkta izlaides.
8. Fiziski vai morāli novecojušus tiešā iepakojuma materiālus vai drukātus iepakojuma materiālus iznīcina un šādu iznīcināšanu fiksē protokolā. Ja nekodētus drukātus materiālus nodod atpakaļ krājumos, ievēro dokumentētu procedūru.

### 31. pants

#### Noraidītie, atgūtie un atpakaļnosūtītie materiāli

1. Noraidīti materiāli ir skaidri jāmarķē kā tādi un jāglabā atsevišķi ierobežotas piekļuves zonās. Tos vai nu nosūta atpakaļ piegādātājiem, vai vajadzības gadījumā atkārtoti pārstrādā vai iznīcina. Neatkarīgi no tā, kāda darbība veikta, to apstiprina un protokolē pilnvaroti darbinieki.
2. Noraidītu materiālu atkārtotu pārstrādi pieņem var tikai izņēmuma kārtā un ar nosacījumu, ka netiek ietekmēta gatavā produkta kvalitāte un ka ir ievērotas tirdzniecības atļaujā noteiktās specifikācijas. Materiālus, kas atbilst prasītajām specifikācijām, no atsevišķas sērijas atgūt iespējams ir tikai pēc tam, kad izvērtēti riski, arī iespējamā ietekme uz derīguma termiņu. Glabā protokolus.
3. Vajadzību, vai gatavi produkti, kuri ir atkārtoti pārstrādāti vai kuros iekļauts atkārtoti pārstrādāts materiāls, ir jātestē papildus, izvērtē kvalitātes kontroles departaments.

4. Atpakaļnosūtītus produktus, kas bijuši ārpus ražotāja kontroles, iznīcina, ja vien kvalitātes kontroles departaments neapstiprina, ka tie ir kvalitatīvi. Tādā novērtējumā ņem vērā produkta dabu, stāvokli un vēsturi, glabāšanas apstākļu īpatnības un kopš tā izlaides pagājušo laiku. Ja par produkta kvalitāti rodas šaubas, to neuzskata par derīgu atkārtotai izlaidei vai atkalizmantošanai. Visas veiktās darbības protokolē.

### 32. pants

#### **Jonizējošā starojuma izmantošana**

Jonizējošā starojuma izmantošana veterināro zāļu ražošanā atbilst VII pielikumā noteiktajām papildu prasībām.

### VII NODAĻA

#### **KVALITĀTES KONTROLE**

### 33. pants

#### **Vispārīgas prasības attiecībā uz kvalitātes kontroli**

1. Izveido un uztur kvalitātes kontroles departamentu, kas ir neatkarīgs no citiem departamentiem.
2. Kvalitātes kontroles departamentam piešķir pietiekamus (arī personāla, telpu un aprīkojuma) resursus, lai ar konkrēto ražošanas operāciju veidu un apjomu būtu droši, ka iespējams rezultatīvi izkontrolēt kvalitāti.
3. Kvalitātes kontroles departaments gādā, ka notiek attiecīgi testi un ka nedz materiāli tiek nodoti lietošanai, nedz produkti laisti pārdošanā vai piegādēm, pirms nav atzīts, ka to kvalitāte ir apmierinoša. Kvalitātes kontroles departaments atbild vismaz par šādiem jautājumiem:
  - a) kvalitātes kontroles procedūru izveidi, validēšanu un īstenošanu;
  - b) attiecīgā gadījumā materiālu un produktu standartparaugu un glabāto paraugu kontroles pārraudzību;
  - c) materiālu un produktu taras pareiza marķējuma nodrošināšanu;
  - d) produktu stabilitātes monitoringa nodrošināšanu;
  - e) dalību ar produkta kvalitāti saistītu sūdzību izmeklēšanā.

Visas šā panta pirmās daļas a) līdz e) apakšpunktā minētās darbības veic saskaņā ar rakstiskām procedūrām un vajadzības gadījumā protokolē.

4. Visas kvalitātes kontroles procedūras uzrauga kvalitātes kontroles vadītājs. Konkrētāk, vadītājs atbild par šādiem uzdevumiem:
  - a) apstiprināt specifikācijas, paraugu ņemšanas instrukcijas, testēšanas metodes un citas kvalitātes kontroles procedūras;
  - b) nodrošināt, ka ir veikti vajadzīgie testi un izvērtēti ar tiem saistītie protokoli;
  - c) nodrošināt, ka ir veikta attiecīga validācija;
  - d) apstiprināt vai noraidīt ražošanā izmantotos materiālus, starpproduktus, nefasētus produktus un gatavus produktus;
  - e) nodrošināt kvalitātes kontrolei izmantoto telpu un aprīkojuma kvalifikāciju un uzturēšanu;
  - f) apstiprināt un uzraudzīt analīžu veicējus, kas strādā uz līguma pamata.

5. Kvalitātes kontrolē iesaistītajam personālam ir piekļuve ražošanas zonām un visiem dokumentiem, kas vajadzīgi kvalitātes kontroles novērtēšanai, arī:

- a) Specifikācijām;
- b) paraugu ņemšanas un testēšanas procedūru aprakstiem;
- c) testēšanas ziņojumiem un analīžu sertifikātiem;
- d) instrumentu kalibrēšanas un kvalifikācijas un iekārtu uzturēšanas procedūru aprakstiem un attiecīgajiem protokoliem;
- e) attiecīgā gadījumā testēšanas metožu validācijas protokoliem;
- f) attiecīgā gadījumā gaisa, ūdens un citu inženiertehnisko pakalpojumu vides monitoringa datiem;
- g) ārpuspecifikācijas un ārpus tendences rezultātu izmeklēšanas procedūras.

6. Tādus attiecīgus kvalitātes kontroles datus kā testu rezultāti, produkcijas apjoms un vides dati novērtē tā, lai būtu iespējams izvērtēt tendences. Ārpuspecifikācijas vai nozīmīgu netipisku tendenču gadījumā novērtē to iespējamo ietekmi uz tirgū esošajām sērijām. Ja pēc šā novērtējuma tiek secināts, ka var tikt skarta tirgots veterināro zāļu kvalitāte vai ka ir gaidāmi piegāžu deficīti, informāciju par to nodod kompetentajām iestādēm.

7. Pirms gatavu veterināro zāļu laišanas tirdzniecībā vai izplatīšanā veic kvalitātes kontroles pārbaudi. Minētā pārbaude aptver visus attiecīgos faktorus, arī ražošanas apstākļus, procesa iekšējās testēšanas rezultātus, ražošanas (arī iepakojuma) dokumentācijas pārskatīšanu, atbilstību gatavā produkta specifikācijām un galīgā gatavā iepakojuma pārbaudi.

8. Kvalitātes kontroles darbības var nodot ārpalpojumā ar noteikumu, ka tiek ievērotas 43. pantā noteiktās prasības. Ja veterināro zāļu ražošanā izmantoto materiālu testi ir nodoti ārpalpojumā, ražotājs pats vai ar trešo personu starpniecību veic auditus, lai nodrošinātu atbilstību attiecīgajām labas ražošanas prakses prasībām un sniegtajām specifikācijām vai metodēm.

#### 34. pants

##### **Paraugu ņemšana**

1. Izstrādā paraugu ņemšanas plānu, kur ņem vērā veterināro zāļu kvalitātes riskus un kas aptver dažādos ražošanas procesā izmantotos materiālus un dažādos ražošanas posmus.

2. Paraugi ir reprezentatīvi attiecībā uz materiālu vai produktu sēriju, no kuras tie ņemti. Paraugus ņem saskaņā ar rakstiskām procedūrām, kurās aprakstīti vismaz šādi elementi:

- a) parauga daudzums;
- b) izmantojamās iekārtas un tara;
- c) piesardzības pasākumi, kas jāievēro kontaminācijas novēršanai;
- d) citi piesardzības pasākumi, kas jāievēro, jo īpaši sterilu vai kaitīgu materiālu gadījumā;
- e) ņemto paraugu glabāšanas apstākļi;
- f) izmantotā aprīkojuma tīrīšanas instrukcijas.

3. Par paraugu ņemšanu atbildīgie darbinieki saņem šādu apmācību:

- a) par paraugu ņemšanas paņēmieniem un aprīkojumu;
- b) par šķērskontaminācijas riskiem;
- c) par piesardzības pasākumiem, kas jāievēro attiecībā uz nestabilām vai sterilām vielām;
- d) par nepieciešamību protokolēt jebkādas neparedzētus vai neparastus apstākļus;
- e) par citiem paraugu ņemšanas procedūru īstenošanā būtiskiem aspektiem.

4. Uz paraugu taras jābūt etiķetei, kurā norādīts saturs, sērijas numurs, paraugu ņemšanas datums un tara, no kuras ņemti paraugi. Ja ar taras tilpumu nepietiek, var apsvērt iespēju izmantot svītrkodus vai citus līdzekļus, kas ļauj piekļūt šai informācijai.

Ar paraugu taru rīkojas un to glabā tā, lai taras kļūdainas sajaukšanas vai tās satura kvalitātes pasliktināšanās risks būtu samazināts līdz minimumam. Piemēro tirdzniecības atļaujā aprakstītos glabāšanas nosacījumus.

5. Paraugus kompetento iestāžu rīcībā glabā šādus laika posmus:

a) katras gatavā produkta sērijas standartparaugus un/vai glabātos paraugus glabā vismaz vienu gadu pēc derīguma termiņa. Standartparaugam jābūt gatavajā tiešajā iepakojumā.

Tomēr lielapjoma noformējuma gadījumā, ja katras sērijas paraugus nav iespējams paturēt galīgajā iepakojumā, ražotājs nodrošina, ka no katras sērijas tiek paturēts pietiekams daudzums reprezentatīvu paraugu un ka glabāšanas tvertne ir no tā paša materiāla kā tiešais kontainers, kurā produktu tirgo;

b) standartparaugus no tādiem veterināro zāļu ražošanā izmantotiem materiāliem, kas nav šķīdinātāji, gāzes vai ūdens, glabā vismaz divus gadus pēc produkta izlaides. Minētais periods īsāks drīkst būt tad, ja īsāks ir attiecīgajā specifikācijā norādītais izejmateriāla stabilitātes periods;

c) visu attiecīgā gatavā produkta glabāšanas laiku glabā iepakojuma materiālu paraugus. Šai vajadzībai ir pieņemams kā standartparaugus un/vai glabātos paraugus glabāt arī drukātos materiālus.

Attiecībā uz gatavajiem produktiem drīkst uzskatīt, ka standartparaugus un glabātos produktus var savstarpēji aizstāt.

6. Standartparaugiem jābūt pietiekami lieliem, lai sērijai būtu iespējams vismaz divas reizes veikt pilnu analītisku kontroli saskaņā ar tirdzniecības atļauju.

7. Ja tirdzniecības atļaujas turētājs nav par sērijas izlaidi atbildīgā struktūra vai ja par ražošanu vai par sērijas izlaišanu atbild vairākas ražotnes, atbildību par standartparaugu un par glabāto paraugu ņemšanu un glabāšanu noteic rakstiski.

8. Spēja veikt attiecīgu testēšanu tiek nodrošināta visā veterināro zāļu glabāšanas laikā.

### 35. pants

#### Testēšana

1. Lai būtu droši, ka katra gatavā produkta sērija atbilst attiecīgajām specifikācijām un tirdzniecības atļaujas noteikumiem, veic testus. Testus veic tādos ražošanas posmos, kas ir piemēroti produkta kvalitātei svarīgu apstākļu kontrolēšanai. Testēšanas metodes validē.

2. Veikto testu sakarā glabā šāda veida protokolus:

a) materiāla vai produkta nosaukums un attiecīgā gadījumā zāļu forma;

b) sērijas numurs un vajadzības gadījumā ražotājs vai piegādātājs;

c) atsauces uz attiecīgajām specifikācijām un testēšanas procedūrām;

d) testu rezultāti, arī novērojumi un aprēķini, un atsauces uz visiem analīžu sertifikātiem;

e) testēšanas datum;

f) testētāju identifikācija;

g) testēšanas verificētāju identifikācija un vajadzības gadījumā aprēķini;

- h) skaidra deklarācija par apstiprinājumu vai noraidījumu (vai cits lēmums par statusu) un datēts atbildīgās personas paraksts;
- i) norāde par izmantoto aprīkojumu.

3. Atsauces standartvielām jābūt paredzētajai izmantošanai piemērotām. To kvalifikācijas vai sertifikācijas statusu dokumentē. Ja ir autoritatīva avota atsauces standartvielas no oficiāli atzīta avota, par primārajām atsauces standartvielām vēlams izmantot tās, ja vien pienācīgi pamatota nav citāda rīcība. Sekundāru standartvielu izmantošanu dokumentē un pierāda to izsekojamību līdz primārajām standartvielām. Materiālus no autoritatīva avota izmanto attiecīgajā monogrāfijā aprakstītajam nolūkam, ja vien attiecīgā kompetentā iestāde nav atļāvusi citādi.

4. Tādi kvalitātes kontroles testos izmantoti materiāli kā reaģenti, barotnes, stikla trauki un standartvielas atbilst attiecīgai kvalitātei un tiek izmantoti saskaņā ar ražotāja norādījumiem, ja vien zinātniski pamatota nav citāda rīcība. Uz etiķetes kopā ar īpašiem glabāšanas nosacījumiem norāda reaģentu un barotņu derīguma termiņu. Ja vajadzīgs, apsver, vai saņemšanas brīdī vai pirms izmantošanas neverificēt vai netestēt identitāti.

5. Vajadzības gadījumā komponentu, materiālu vai produktu testēšanai izmantotos dzīvniekus pirms izmantošanas karantinē. Tos tur un kontrolē tā, lai būtu droši, ka tie der paredzētajam lietojumam. Turklāt tos identificē un glabā attiecīgus protokolus, kas parāda to izmantošanas vēsturi.

6. Izmantotās mikrobioloģiskās barotnes un celmus dekontaminē saskaņā ar standartprocedūru un likvidē tā, lai nepieļautu šķērskontamināciju.

### 36. pants

#### **Pastāvīgā stabilitātes programma**

1. Pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas īsteno programmu, kurā verificē, vai saskaņā ar attiecīgajiem glabāšanas nosacījumiem, kas norādīti tirdzniecības atļaujā un uz tirdzniecībai paredzētā iepakojuma, veterinārās zāles glabāšanas laikā joprojām atbilst specifikācijām ("pastāvīgā stabilitātes programma").

2. Pastāvīgo stabilitātes programmu apraksta rakstiskā protokolā, kurā cita starpā detalizēts sēriju skaits, paredzētās testēšanas metodes, pieņemšanas kritēriji un testēšanas intervāli. Pastāvīgās stabilitātes programmas metodika var atšķirties no tirdzniecības atļaujas pieteikumā iesniegto stabilitātes datu iegūšanai izmantotās pieejas (piemēram, atšķirīgs testēšanas biežums), ja vien tas ir pamatots.

3. Pastāvīgos stabilitātes pētījumus parasti veic ar ražotāja izlaisto gatavo produktu, ja vien pienācīgi pamatota nav cita pieeja. Ja starpproduktus vai nefasētus produktus glabā ilgāku laiku, apsver, vai tādas sērijas, kas ražotas no materiāliem, kuri glabāti ilgāku laiku, neiekļaut pastāvīgajā stabilitātes programmā. Pastāvīgajā stabilitātes programmā nav jāveic rekonstituēta produkta stabilitātes testi.

4. Ar sēriju skaitu un testēšanas biežumu jāprietiek, lai būtu iespējama tendenču analīze, un tajā ņem vērā tādos riskus kā būtiskas izmaiņas ražošanā, būtiskas novirzes, brāķa pārstrādes vai atkārtotas pārstrādes darbības. Pastāvīgajā stabilitātes programmā produktam katru gadu no katra stipruma un iepakojuma veida iekļauj vismaz vienu sēriju, ja vien nav tā, ka attiecīgajā gadā tas vispār nav ražots vai ja nav citādi pamatots cits biežums. Testēšanas biežumu drīkst pielāgot jo īpaši tad, ja pastāvīgajam stabilitātes monitoringam ir nepieciešama testēšana ar dzīvniekiem un piemēroti alternatīvi paņēmieni nav pieejami. Ja tas ir zinātniski pamatots protokolā, drīkst piemērot tādas pieejas kā brakētēšana un matricēšana.

5. Pastāvīgā stabilitātes monitoringa testu rezultātus periodiski pārskata un dara pieejamus vadošajiem darbiniekiem un jo īpaši kvalificētajai personai. Glabā visu iegūto datu kopsavilkumu.

## 37. pants

**Testēšanas metožu tehniskā tālāknodešana citai laboratorijai**

1. Pirms testēšanas metodi nodot tālāk, ražotne, kas to nodod, pārliecinās, vai testēšanas metode atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem un attiecīgajām normatīvajām prasībām.
2. Testēšanas metožu nodošanu no vienas laboratorijas (nodevējlaboratorijas) uz citu laboratoriju (saņēmējlaboratoriju) detalizē protokolā.
3. Protokolā cita starpā ir šādi elementi:
  - a) paredzētās testēšanas un attiecīgās tālākai nodošanai paredzētās testēšanas metodes identifikācija;
  - b) jebkādu īpašu apmācības prasību identifikācija;
  - c) testējamo standartu un paraugu identifikācija;
  - d) jebkādu īpašu testējamu priekšmetu transportēšanas un glabāšanas apstākļu identifikācija;
  - e) pieņemšanas kritēriji.
4. Pirms pabeidz tehniskās tālāknodešanas procesu, (jebkādas) novirzes no protokola izmeklē. Tehniskās tālāknodešanas ziņojumā dokumentē procesa salīdzinošo rezultātu un attiecīgā gadījumā nosaka jomas, kurās nepieciešama turpmāka testēšanas metodes pārvalidācija.

## VIII NODAĻA

**SERTIFIKĀCIJA UN SĒRIJAS IZLAIDE**

## 38. pants

**Kvalificētā persona**

1. Savienībā katrā veterināro zāļu ražotnē ir vismaz viena kvalificēta persona.
2. Lai izpildītu Regulas (ES) 2019/6 97. panta 6. punktā noteikto pienākumu, kvalificētā persona pārbauda vismaz šādus aspektus:
  - a) veterināro zāļu ražošanā izmantoto materiālu un iepakojuma materiālu avots un specifiskācijas atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem;
  - b) aktīvās vielas ir ražotas saskaņā ar labu ražošanas praksi un izplatītas saskaņā ar labu izplatīšanas praksi;
  - c) attiecīgā gadījumā visu ražošanā izmantoto materiālu virusoloģiskā un mikrobioloģiskā drošuma un TSE (transmisīvo sūklveida encefalopātiju) statuss atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem;
  - d) visi ražošanas posmi, arī kontrole un testēšana, ir veikti saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem, tas noticis atļaujā atļautā ražotnē un saskaņā ar labu ražošanas praksi;
  - e) ir veiktas visas prasītās procesa iekšējās kontroles un pārbaudes, arī vides monitorings, un ir attiecīgi protokoli;
  - f) gatavā produkta kvalitātes kontroles testu dati liecina par atbilstību attiecīgajām specifiskācijām vai attiecīgā gadījumā reāllaika izlaides testēšanas programmai;
  - g) sertifikāciju pastāvīgi pamato pastāvīgās stabilitātes dati;
  - h) ir izvērtēta jebkādu ražošanas procesa vai testēšanas noviržu ietekme, un ir pabeigtas visas papildu pārbaudes un testi;
  - i) visu ražošanas procesa vai testēšanas izmaiņu ietekme ir izvērtēta, un ir pabeigtas visas papildu pārbaudes un testi;

- j) ražotņu un aktīvo vielu ražošanā vai testēšanā iesaistītu vietu auditi visnotaļ pamato sērijas sertifikāciju;
- k) ir ieviesti apakšuzņēmuma līgumos paredzētie pasākumi, kas saistīti ar ārpakalpojumā nodotas ražošanas vai testēšanas īstenošanu;
- l) visa tādu lietu izmeklēšana, kas var ietekmēt sertificējamās sērijas kvalitāti, ir pabeigta tiktāl, lai varētu pamatot sērijas sertifikāciju;
- m) darbojas pašinspekcijas programma.

Kvalificētā persona, gan atbildot par pirmajā daļā minētās verificēšanas nodrošināšanu, šos uzdevumus drīkst deleģēt pienācīgi apmācītam personālam vai trešām personām.

3. Kvalificētajai personai ir piekļuve visai dokumentācijai, kas attiecas uz posmiem, par kuriem tā uzņemas atbildību, arī tādai informācijai par tirdzniecības atļauju, kas vajadzīga, lai novērtētu, vai attiecīgās prasības ir izpildītas, un attiecīgajiem datiem par visu veterināro zāļu ražošanas procesu, arī importēšanas darbībām, ja tādas ir.

4. Ja vienas veterināro zāļu sērijas novērtēšanā ir iesaistīta vairāk nekā viena kvalificētā persona, to pienākumu sadalījums, arī informācija par atbildību par visu noviržu novērtēšanu, ir rakstiski skaidri noteikti.

5. Kvalificētā persona drīkst paļauties uz trešo personu veiktiem auditiem, kas apliecina konkrētu ražotņu atbilstību labai ražošanas praksei. Tādos gadījumos piemēro 43. panta noteikumus. Kvalificētajai personai ir piekļuve visiem dokumentiem, kas attiecas uz audita rezultātu pārskatīšanu.

Audita ziņojuma apstiprināšanā kvalificētā persona ņem vērā šādus elementus:

- a) vai audita ziņojums tādām vispārīgām labas ražošanas prakses prasībām kā ar piegādāto produktu saistītā kvalitātes pārvaldības sistēma un ražošanas un kvalitātes kontroles procedūras atbilst pietiekami detalizēti, lai varētu secināt, ka attiecīgās audita aptvertās darbības atbilst tirdzniecības atļaujai un labai ražošanas praksei;
- b) attiecībā uz ārpakalpojumā nodotām darbībām – vai ir verificēta atbilstība tirdzniecības atļaujai un labai ražošanas praksei.

### 39. pants

#### Sertifikācija un sērijas izlaide

1. Veterināro zāļu sērijas pārdošanā laist vai tirgū piegādāt var tikai pēc tam, kad kvalificētā persona – kontroles ziņojumā – apliecina, ka ikviena veterināro zāļu sērija ir ražota un testēta saskaņā ar tirdzniecības atļaujas prasībām un labu ražošanas praksi. Sertifikāciju veikt var tikai tirdzniecības atļaujā aprakstītā ražotāja kvalificētā persona. Sērijas izlaides sertifikāta parauga veidne ir sniegta VIII pielikumā.

2. Kvalificētajai personai uz reāllaika izlaides testēšanu vai parametrisku izlaidi paļauties ir iespējams tikai tad, ja ir izpildīti IX pielikumā paredzētie nosacījumi un prasības.

3. Šā panta 1. punktā minētās sertifikācijas apliecinājumu kvalificētā persona dokumentē reģistrā vai līdzvērtīgā šai vajadzībai paredzētā dokumentā. Tādu reģistru vai līdzvērtīgu dokumentu glabā atjauninātu un vienu gadu pēc tās sērijas derīguma termiņa, ar ko tas saistīts, vai vismaz piecus gadus pēc tam, kad sēriju sertificējusi kvalificētā persona, atkarībā no tā, kurš termiņš ir vēlāk, tas joprojām ir kompetentās iestādes rīcībā.

4. Kvalificētā persona, kas veic veterināro zāļu sērijas sertifikāciju, drīkst uzņemties pilnu atbildību par visiem sērijas ražošanas posmiem vai šo atbildību dalīt ar citām kvalificētajām personām, kuras ir apstiprinājušas konkrētu kādas sērijas ražošanas un kontroles posmu atbilstību.

Ja kāda ražotne ražošanas operācijas veic tikai daļēji, šīs ražotnes kvalificētā persona vismaz apstiprina, ka ražotnē veiktās operācijas ir veiktas saskaņā ar labu ražošanas praksi un tāda rakstiska nolīguma noteikumiem, kurā ir detalizētas operācijas, par ko ražotne ir atbildīga. Daļēju ražošanu veic tikai ražotnē, kas ir atļauta saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem. Daļējas ražošanas apstiprinājuma parauga veidne ir sniegta VIII pielikumā.

5. Ja dažādu gatavā produkta sēriju izcelsme ir viena un tā pati nefasētā produkta sērija, dažādu gatavā produkta sēriju sertifikācija drīkst balstīties uz iepriekš sertificētas sērijas kvalitātes kontroles testēšanu, ja vien uz kvalitātes riska pārvaldības principu pamata tas ir attaisnoti. Kvalificētā persona pārbauda vismaz šādus elementus:

- a) ir izpildītas attiecīgās prasības attiecībā uz nefasētā produkta glabāšanu pirms iepakojšanas;
- b) gatavā produkta sērija ir glabāta un attiecīgā gadījumā pārvadāta, ievērojot prasītos apstākļus;
- c) sūtījums bijis drošs un nav pierādījumu par glabāšanā vai pārvadāšanā notikušām manipulācijām;
- d) ir noteikta produkta identifikācija;
- e) testētie paraugi attiecībā uz visām no nefasētā produkta sērijas iegūtajām gatavā produkta sērijām ir reprezentatīvi.

6. Kvalificētajai personai saskaņā ar 1. punktu sertificējot veterināro zāļu sēriju, izlaides statusu sērijai piešķir ar oficiālu un nepārprotamu paziņojumu zāļu izlaidējam ražotnei.

7. Līdz tiek piešķirts 6. punktā minētais izlaides statuss, sērija paliek ražotnē vai ar karantīnas nosacījumiem tiek nosūtīta uz citu šim nolūkam atļautu ražotni. Ievieš aizsargpasākumus, kas nodrošina, ka netiek izlaistas nesertificētas sērijas. Šie aizsargpasākumi drīkst būt fiziski (izmanto norobežošanu un marķējumu) vai elektroniski (izmanto validētas datorizētas sistēmas). Aizsargpasākumus pret priekšlaicīgu izlaidi joprojām saglabā, nesertificētas sērijas pārvietojot no vienas apstiprinātas ražotnes uz citu.

#### 40. pants

#### Papildu apsvērumi par veterināro zāļu importu

1. Lai būtu izpildīts Regulas (ES) 2019/6 97. panta 7. punktā noteiktais pienākums, kvalificētā persona sertifikāciju var veikt tikai pēc fiziskas importēšanas. Fiziskās importēšanas vietai un par sertifikāciju/apstiprināšanu atbildīgās kvalificētās personas vietai ir piešķirta atļauja saskaņā ar Regulas (ES) 2019/6 88. panta 1. punktu.

2. Importētā produkta paraugu ņemšanai attiecībā uz sēriju jābūt pilnībā reprezentatīvai. Importētās sērijas testēšanai vajadzīgos paraugus un standartparaugus un/vai glabātos paraugus drīkst ņemt vai nu pēc ieviešanas Savienībā, vai arī trešās valsts ražotnē saskaņā ar dokumentētu procedūru. Pienākumus attiecībā uz paraugu ņemšanu nosaka rakstiskā starpražotņu nolīgumā. Visus ārpus Savienības ņemtus paraugus nosūta tādos pašos pārvadāšanas apstākļos kā sēriju, ko tie pārstāv.

3. Ja paraugu ņemšanu veic trešās valsts ražotnē, 2. punktā minēto dokumentēto procedūru pamato ar kvalitātes riska pārvaldības principiem, un tā ietver vismaz šādus elementus:

- a) trešās valsts ražotnē notikušo ražošanas darbību auditus, arī paraugu ņemšanu, un gan sērijas, gan paraugu turpmāko pārvadāšanas posmu izvērtēšanu, kas nodrošinātu, ka paraugi attiecībā uz importēto sēriju būtu reprezentatīvi;

- b) visaptverošu analīzi, kas pamato secinājumu, ka trešā valstī ņemtie paraugi pēc importēšanas attiecībā uz sēriju ir reprezentatīvi, analizē ietverot vismaz:
- paraugu ņemšanas aprakstu,
  - parauga un importētās sērijas pārvadāšanas apstākļu aprakstu, visu atšķirību pamatojumu,
  - trešajā valstī ņemtu paraugu un pēc importēšanas ņemtu paraugu salīdzinošu analīzi. Nesakrītību gadījumā vai ja ir neatbilstība tendencei, dokumentē un izmeklē šādus elementus,
  - starp paraugu ņemšanu, starp sērijas importēšanu un starp to datu ģenerēšanu, kas pamato attiecīgos noteiktos ierobežojumus, pagājušā laika izskatīšanu;
- c) pēc nejaušības principa periodiski veiktu to paraugu analīzi, kas ņemti pēc importēšanas, lai varētu pamatot turpinātu paļaušanos uz trešā valstī ņemtiem paraugiem;
- d) pirms kādu sēriju sertificēt, pārbauda gatavā produkta un paraugu glabāšanas un pārvadāšanas apstākļus;
- e) trešās valsts ražotnes iesniegtā sērijas dokumentācija ir importētājam saprotamā formātā un valodā;
- f) par sertifikāciju atbildīgajā ražotnē ir inspicēšanai pieejama attiecīgā pasūtīšanas un piegādes dokumentācija;
- g) ja sērijas daļa apakšsadaļās un daudzumi pa daļai ir importēti atsevišķi, verificē un dokumentē daudzumu salīdzināšanu. Visas nesakrītības izmeklē par sērijas sertifikāciju atbildīgās kvalificētās personas atbildībā;
- h) par sertifikāciju atbildīgā ražotne nodrošina, ka ir ieviesta pastāvīga stabilitātes programma un ka ir ņemti standartparaugi un glabātie paraugi. Pastāvīgo stabilitātes programmu drīkst īstenot trešās valsts ražotnē.
4. Par sertifikāciju atbildīgā ražotne kvalificē trešās valsts ražotāju un veic periodisku monitoringu, to īstenojot arī auditos uz vietas, lai būtu nodrošināta atbilstība labai ražošanas praksei un tirdzniecības atļaujas noteikumiem.

#### 41. pants

### Pārpakošanas operācijas

Tikai pārpakošanas darbībās iesaistītā ražotnē kvalificētā persona apliecina, ka pārpakošana ir veikta atbilstoši attiecīgajām labas ražošanas prakses prasībām.

#### 42. pants

### Rīcība neplānotu noviržu gadījumā

Ja saistībā ar ražošanas procesu vai analītiskās kontroles metodēm ir notikusi neplānota novirze, kvalificētā persona atbilstību apstiprināt vai sēriju sertificēt drīkst tikai tad, ja ir izpildīti šādi nosacījumi:

- a) ir ievērotas aktīvo vielu, palīgvielu, iepakojuma materiālu un gatavo produktu specifiskās specifikācijas;
- b) par novirzes ietekmi ir pamatīgs novērtējums, uz kā balstās secinājums, ka atgadījums nelabvēlīgi neietekmē produkta kvalitāti, drošumu vai iedarbīgumu;
- c) vajadzības gadījumā ir izvērtēta skartās sērijas / skarto sēriju iekļaušana pastāvīgajā stabilitātes programmā.

## IX NODAĻA

## ĀRPAKALPOJUMĀ NODOTĀS DARBĪBAS

## 43. pants

**Prasības attiecībā uz ārpakalpojumā nodotām darbībām**

1. Ar veterināro zāļu ražošanu vai kontroli saistītas darbības ārpakalpojumā nodod, slēdzot rakstisku līgumu, kurš skaidri apraksta visu pušu pienākumus.
2. Ražotājs ("līgumdarba pasūtītājs") novērtē līgumslēdzēja ("līgumdarba izpildītājs") piemērotību ārpakalpojumā nodoto darbību veikšanai.
3. Līgumdarba pasūtītājs nodrošina, ka līgumdarba izpildītājam tiek nodota pietiekama informācija par ārpakalpojumā nodoto darbību veikšanu un ka līgumdarba izpildītājs apzinās visas ar produktu vai darbu saistītās problēmas, kas varētu apdraudēt telpas, aprīkojumu, darbiniekus, citus materiālus vai citus produktus.
4. Līgums aptver šādus papildu aspektus:
  - a) līgumdarba izpildītājs ievēro labu ražošanas praksi;
  - b) ārpakalpojumā nodoto darbību sakarā līgumdarba izpildītājs līgumdarba pasūtītājam un kompetentajām iestādēm atļauj veikt auditus;
  - c) līgumdarba pasūtītājam vai nu nodod visus protokolus, kas saistīti ar ārpakalpojumā nodotajām darbībām, un standartparaugus, vai, alternatīvi, nodrošina, ka minētajam pasūtītājam tie ir piekļūstami;
  - d) par līgumiski sev uzticēto darbu līgumdarba izpildītājs nav tiesīgs bez līgumdarba pasūtītāja rakstiskas atļaujas slēgt apakšlīgumu.
5. Līgumdarba pasūtītājs pārskata un novērtē ar ārpakalpojumā nodotajām darbībām saistītos protokolus un rezultātus, un vajadzības gadījumā veic attiecīgus pasākumus.

## X NODAĻA

## KVALITĀTES DEFEKTI UN PRODUKTU ATSAUKŠANA

## 44. pants

**Kvalitātes defekti**

1. Ir ieviesta sistēma, kas nodrošina, ka visas mutiski vai rakstiski saņemtās ar kvalitāti saistītās sūdzības tiek protokolētas un rūpīgi izmeklētas un ka tiek īstenoti attiecīgi pasākumi, attiecīgā gadījumā arī veterināro zāļu atsaukšana.
2. Ar kvalitāti saistītu sūdzību un kvalitātes trūkumu izmeklēšanas atbildīgie pārvaldības darbinieki ir neatkarīgi no tirgvedības un tirdzniecības departamentiem, ja vien nav pamatots citādi. Ja attiecīgo sēriju sertificēšanā iesaistītā kvalificētā persona izmeklēšanā nepiedalās, minēto kvalificēto personu laikus informē.
3. Izstrādā darbības procedūras, kurās aprakstīts, kā jārikojas pēc tam, kad ir saņemta ar kvalitāti saistīta sūdzība. Minētajās darbības procedūrās ir aplūkoti vismaz šādi aspekti:
  - a) kvalitātes defekta apmēra noteikšana;
  - b) kvalitātes defekta radīto risku novērtēšana;
  - c) kvalitātes defekta iespējamo pamatcēloņu vai, ja pamatcēloni noteikt nav iespējams, visvarbūtīgākā iemesla noteikšana;
  - d) pienācīgu riska mazināšanas pasākumu vajadzīgums;

- e) koriģējošu vai preventīvu pasākumu vajadzīgums;
  - f) novērtējums par visu atsaukšanas darbību iespējamo ietekmi uz šo veterināro zāļu pieejamību;
  - g) nākamajos soļos iekšēji un ārēji nepieciešamā saziņa.
4. Ja ar kvalitāti saistītu sūdzību un iespējamu kvalitātes trūkumu izskatīšanu centralizēti risina kāda organizācijā, attiecīgo pušu attiecīgos uzdevumus un pienākumus dokumentē.
5. Ja veterinārās zāles ražo struktūra, kas nav tirdzniecības atļaujas turētājs, ražotāja, tirdzniecības atļaujas turētāja un visu citu attiecīgo trešo personu funkcijas un pienākumi ir noteikti rakstiski.
6. Ja tiek atklāts sērijas kvalitātes defekts vai par tādu ir aizdomas, apsver, vai nav jāpārbauda citas sērijas vai attiecīgā gadījumā citas zāles, lai pārliecinātos, vai nav skartas arī tās. Izmeklē sērijas, kurās ir iespējamās defektīvās sērijas vai sastāvdaļu daļas.
7. Kvalitātes defektu izmeklēšanā ietver tādu agrāku kvalitātes defektiem veltītu ziņojumu vai jebkuras citas tādas būtiskas informācijas pārskatīšanu, kas signalizē par specifiskām vai atkārtotām problēmām.
8. Izmeklēšanas prioritāte ir nodrošināt attiecīgu riska mazināšanas pasākumu veikšanu. Visi pieņemtie lēmumi un pasākumi atspoguļo riska līmeni, un tos dokumentē. Pārbauga īstenoto koriģējošo un preventīvo pasākumu rezultativitāti.
9. Kvalitātes defektus laikus paziņo tirdzniecības atļaujas turētājam. Kompetentās iestādes informē arī tad, ja ir apstiprināts kvalitātes defekts, kura dēļ produkts var tikt atsaukts vai piegāde var tikt pārmērīgi ierobežota. Par 42. pantā aprakstītajām neplānotajām novirzēm nav jāziņo.
10. Kvalitātes defektu novēršanas pasākumi ir samērā ar riskiem, un prioritāte ir apstrādāto dzīvnieku aizsardzība un lietotāju drošība. Kad vien iespējams, darbības, kas jāveic, iepriekš tiek apspriestas ar attiecīgajām kompetentajām iestādēm.

#### 45. pants

#### Atsaukšana

1. Iedibina atsaukšanas procedūras, kur paredzēts, kā atsaukšana jāsāk, kas atsaukšanas gadījumā jāinformē (arī kādas attiecīgās iestādes) un kā ar atsaukto materiālu jārīkojas. Skaidri nosaka ražotāja un tirdzniecības atļaujas turētāja attiecīgās funkcijas un uzdevumus attiecībā uz atsaukšanas sākšanu un organizēšanu.
2. Nodrošina, ka atsaukšanas operācijas var sākt tūlīt un jebkurā laikā. Dažos gadījumos un patērētāju vai dzīvnieku veselības aizsardzības nolūkā produkti var būt jāatsauc, vēl pirms konstatēts kvalitātes defekta pamatcēlonis vai pilnais apjoms.
3. Periodiski izvērtē atsaukšanas procedūras rezultativitāti, arī rezultativitāti darba laikā un ārpus tā. Apsver, vai nav iespējams veikt atsaukumu simulācijas, un dokumentē tādas izvērtēšanas rezultātus.
4. Kamēr nav pieņemts lēmums par atsaukto produktu tālāko apriti, tie ir identificēti un glabājas atsevišķi drošā zonā. Līdz pat brīdim, kad atsaukšanas procedūra pabeigta un izdots galīgais ziņojums, atsaukšanas gaitu (arī attiecīgo produktu vai sēriju piegādāto daudzumu salīdzināšanu ar atgūto daudzumu) protokolē.
5. Ja vien nav steidzami jārīkojas, lai aizsargātu patērētāju vai dzīvnieku veselību, pirms atsaukšanas sākuma informē visas attiecīgās kompetentās iestādes. Kompetentās iestādes informē arī tad, ja attiecībā uz defektīvu sēriju atsaukšanas darbība nav ierosināta tāpēc, ka beidzies sērijas derīguma termiņš.
6. Papildus atsaukšanai kvalitātes defektu risku pārvaldībā drīkst apsvērt arī tādas citus riska mazināšanas pasākumus kā attiecīgas informācijas nosūtīšana veselības aprūpes speciālistiem. Šādu rīcību apspriež un par to vienojas ar kompetentajām iestādēm.

XI NODAĻA

**NOBEIGUMA NOTEIKUMI**

*46. pants*

**Stāšanās spēkā un piemērošana**

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

To piemēro no 2026. gada 16. jūlija.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2025. gada 17. oktobrī

Komisijas vārdā –  
priekšsēdētāja  
Ursula VON DER LEYEN

\_\_\_\_\_

## I PIELIKUMS

## STERILI PRODUKTI UN ASEPTISKĀ RAŽOŠANA

## I IEDAĻA

## TVĒRUMS

Šajā pielikumā noteiktās papildu prasības piemēro sterilu produktu ražošanai un tādu produktu ražošanai, kam nepieciešama aseptiska ražošana.

## II IEDAĻA

## VISPĀRĪGIE PRINCIPI

- II.1. Sterilu produktu ražošanai piemēro īpašas prasības, kuru mērķis ir līdz minimumam samazināt risku, ko rada mikrobiālā un daļiņradītā kontaminācija un kontaminācija ar endotoksīniem/pirogēniem. Īpaši ņem vērā šādus aspektus:
- a) telpas, aprīkojums un procesi ir pienācīgi projektēti, kvalificēti un/vai validēti, un attiecīgā gadījumā notiek to pastāvīgā verificēšana. Apsver, vai labākai produkta aizsardzībai pret potenciāliem ārējiem avotiem, no kuriem nāk kontaminācija ar endotoksīniem/pirogēniem, daļiņradīta un mikrobiāla kontaminācija, un ātras potenciālu vides un produkta kontaminantu atklāšanas sekmēšanai neizmantot attiecīgas tehnoloģijas (piem., ierobežotas piekļuves barjeru sistēmas, izolatorus, robotikas sistēmas, ātrās/alternatīvās metodes un pastāvīga monitoringa sistēmas);
  - b) darbiniekiem ir attiecīga kvalifikācija un pieredze un tie ir attiecīgi apmācīti, īpašu uzmanību pievēršot principiem, kas saistīti ar sterilu produktu aizsardzību;
  - c) sterilu produktu ražošanas procesus un monitoringa sistēmas izstrādā, pasūta, kvalificē, pārbauda un regulāri pārbauda darbinieki ar attiecīgām zināšanām (arī par aspektiem, kas saistīti ar procesu, un attiecīgas inženiertehniskas un mikrobioloģiskas zināšanas);
  - d) izejvielas un iepakojuma materiālus pienācīgi kontrolē un testē, lai nodrošinātu, ka mikrobioloģiskā kontaminācija un endotoksīnu/pirogēnu līmenis ir pietiekami zemi, lai tie būtu derīgi lietošanai;
  - e) ar sterilu produktu galīgo apstrādi un glabāšanu saistītie procesi neapdraud produkta sterilitāti. Šajā sakarā ņem vērā tādas aspektus kā taras neskatība un pienācīgu glabāšanas apstākļu uzturēšana;
  - f) pirms sērijas sertifikācijas/izlaides pienācīgi izmeklē visas tādas neatbilstības kā nesekmīgi sterilitātes testi, vides monitoringā konstatētas novirzes vai atkāpes no iedibinātajām procedūrām. Izmeklēšanā noskaidro iespējamo ietekmi uz procesu un produkta kvalitāti un to, vai var tikt ietekmēti kādi citi procesi vai sērijas. Iemesls produkta vai sērijas iekļaušanai izmeklēšanas tvērumā vai izslēgšanai no tā ir skaidri pamatots un protokolēts.
- II.2. Procesus, aprīkojumu, telpas un ražošanas darbības pārvalda saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem, lai proaktīvi noteiktu, izvērtētu un kontrolētu iespējamus kvalitātes riskus. Monitoringu vai testēšanu vien neuzskata par pietiekamu sterilitātes nodrošināšanai.
- II.3. Ražotājs izstrādā kontaminācijas kontroles stratēģiju un ražotnē to īsteno. Kontaminācijas kontroles stratēģijas mērķis ir novērst kontamināciju, identificējot visus kritiskos kontrolpunktus un novērtējot visu risku pārvaldībai īstenoto kontroles pasākumu (projektēšanas, procedūras, tehnisko un organizatorisko) rezultativitāti. Periodiski pārskata kontaminācijas kontroles stratēģijas rezultativitāti un vajadzības gadījumā stratēģiju atjaunina; tā ir arī pastāvīgas ražošanas un kontroles metožu uzlabošanas dzinulis.

- II.4. Kontaminācijas kontroles stratēģija ietver virkni savstarpēji saistītu pasākumu, kurus parasti novērtē, kontrolē un pārbauda atsevišķi, taču īstenoto pasākumu rezultativitāti novērtē kopumā.
- II.5. Kontaminācijas kontroles stratēģijas izstrādei ir vajadzīgas detalizētas tehniskas un tehnoloģiskas zināšanas. Potenciālie kontaminācijas avoti ir skaidrojami ar mikroorganismu un šūnu atliekām (piem., pirogēni, endotoksīni) un daļiņām (piem., stikla daļiņas un citas redzamas un neredzamas daļiņas). Kontaminācijas kontroles stratēģijā cita starpā ņem vērā arī šādus elementus:
- ražotņu un procesu projektēšana, arī saistītā dokumentācija,
  - telpas un aprīkojums,
  - darbinieki,
  - inženierkomunikācijas,
  - izejvielu kontroles, arī procesa iekšējās kontroles,
  - produkta tara un noslēgšanas elementi,
  - galveno elementu piegādātāju un kritiski svarīgo pakalpojumu sniedzēju apstiprināšana,
  - ārpakalpojumu pārvaldība un kritiski svarīgas informācijas pieejamība/nosūtīšana starp pusēm,
  - ražošanas procesa validēšana, arī sterilizācijas procesu validēšana,
  - profilaktiskā apkope: tādi aprīkojuma, inženierkomunikāciju un telpu uzturēšanas pasākumi (plānota un neplānota apkope), lai līdz minimumam samazinātu kontaminācijas risku,
  - tīrīšana un dezinfekcija,
  - monitoringa sistēmas, arī novērtējums par to, vai iespējams ieviest zinātniski pamatotas alternatīvas metodes, kas optimizē vides kontaminācijas atklāšanu,
  - profilakses mehānismi: tendenču analīze, detalizēta izmeklēšana, pamatcēloņu noteikšana, korigējošas un profilaktiskas darbības un vajadzība pēc visaptverošiem izmeklēšanas instrumentiem,
  - pastāvīgi uzlabojumi, kas balstās uz informāciju, kura izriet no augstāk minētā.
- II.6. Pirms ieviestajās sistēmās izdarīt izmaiņas un pēc tam, novērtē ietekmi uz kontaminācijas kontroles stratēģiju.
- II.7. Ražotājs veic visus vajadzīgos pasākumus un piesardzības pasākumus, lai nodrošinātu savās telpās ražoto produktu sterilitāti. Nepaļaujas tikai uz terminālu procesu vai uz gatavā produkta testēšanu.

### III IEDAĻA

#### TELPAS

- III.1. **Vispārīgas prasības**
- III.1.1. Sterilu produktu ražošanu veic piemērotās tīrtelpās, kurās ieiet caur pārgērbšanās telpām, kas kalpo par gaisa slūžām darbiniekiem un gaisa slūžām aprīkojumam un materiāliem.
- III.1.2. Tīrtelpas un pārgērbšanās telpas uztur atbilstoši attiecīgam tīrības standartam un apgādā ar gaisu, kas izvadīts caur attiecīgas efektivitātes filtriem. Kontroles un monitorings ir zinātniski pamatoti un ar tiem rezultatīvi novērtē tīrtelpu, gaisa slūžu un pārejas lūku vides stāvokli.

- III.1.3. Dažādās elementu sagatavošanas, produktu sagatavošanas un iepildes darbības veic, tīrtelpā vai darba telpās īstenojot attiecīgus tehniskus un operatīvus nošķiršanas pasākumus, kuri novērš kļūdainu sajaukšanu un kontamināciju.
- III.1.4. Mikrobiālu kontamināciju, kas saistīta ar tiešu cilvēka iejaukšanos kritiskajā zonā, var samazināt ar ierobežotas piekļuves barjeru sistēmām (IPBS) <sup>(1)</sup> vai izolatoriem <sup>(2)</sup>. Tāpēc to izmantošanu uzskata par kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu; alternatīvu pieeju izmantošanu pamato.
- III.1.5. Izmanto tālāk aprakstītās tīrtelpu/zonu kategorijas.
- a) A kategorija: tādām augsta riska darbībām kā aseptiskas pārstrādes līnija, iepildes zona, aizbāžņu trauks, atvērts primārais iepakojums vai aseptisku savienojumu izveide pirmējā gaisa <sup>(3)</sup> aizsardzības apstākļos). A kategorijas apstākļus parasti nodrošina tāda lokalizēta gaisa plūsmas aizsardzība kā IPBS vai izolatoros novietotas darba stacijas ar vienvirziena gaisa plūsmu <sup>(4)</sup>. Vienvirziena gaisa plūsmas uzturēšanu pierāda un kvalificē visā A kategorijas zonā. A kategorijas zonā līdz minimumam samazina operatoru tiešo iejaukšanos (piem., bez aizsargbarjeras un cimdņu porta tehnikas).
  - b) B kategorija: tā ir aseptiskai sagatavošanai un iepildei paredzēta A kategorijas zonu apkārtējā tīrtelpa (izņemot izolatorus). Tajā pastāvīgi tiek monitorētas gaisa spiedienu atšķirības. Ja izmanto izolatoru tehnoloģiju, var apsvērt tīrtelpas, kuru kategorija ir zemāka par B kategoriju (sk. šā pielikuma III.3.3. iedaļu).
  - c) C un D kategorija: mazāk kritiskiem posmiem aseptiski iepildītu sterilu produktu ražošanā vai kā izolatoru apkārtējā vide. Šādas kategorijas telpas vai zonas drīkst izmantot arī termināli sterilizētu produktu preparatīvās formas sagatavošanai/iepilei.
- III.1.6. Tīrtelpās un kritiskās zonās visas atklātās virsmas ir gludas, necaurlaidīgas un nebojātas – tas vajadzīgs, lai līdz minimumam samazinātu daļiņu vai mikroorganismu izdalīšanos vai uzkrāšanos.
- III.1.7. Lai samazinātu putekļu uzkrāšanos un atvieglotu tīrīšanu, nav padziļinājumu, kurus ir grūti sekmīgi iztīrīt. Tāpēc izvairīties no aplekumu, plauktu, skapju un aprīkojuma elementu, kas ir iespējami maz. Durvis projektēt tā, lai tām nebūtu padziļinājumu, kurus nevar iztīrīt. Šā iemesla dēļ bīdāmas durvis izmantot parasti nav ieteicams.
- III.1.8. Gan tīrtelpu būvniecībā izmantotos materiālus, gan tīrtelpā izmantotos priekšmetus izraugās tā, lai līdz minimumam samazinātu daļiņu rašanos un vajadzības gadījumā būtu iespējams tīrīšanas un dezinfekcijas līdzekļus un sporicīdus izmantot no jauna.
- III.1.9. Griesti ir veidoti un hermetizēti tā, lai novērstu kontamināciju no telpas virs tiem.
- III.1.10. Izlietnes un notekas A un B kategorijas zonās nav atļautas. Citās kategorijās starp iekārtu vai izlietni un notekām iekārto gaisa pārtraucējus. Zemākas kategorijas tīrtelpu grīdas notekas aprīko ar atpakaļplūsmas novēršanai paredzētiem trapiem vai hidroslēgiem, ko regulāri tīra, dezinficē un uztur.

<sup>(1)</sup> Šajā pielikumā "ierobežotas piekļuves barjeru sistēma" ir sistēma, kura nodrošina norobežotu, bet ne pilnībā hermētiski noslēgtu vidi, kas atbilst noteiktiem gaisa kvalitātes nosacījumiem, un kuras iekšējā atdalīšanai no apkārtējās tīrtelpas vides izmantots korpuss ar stingrām sienām un korpusā iebūvēti cimdi. IPBS iekšējās virsmas dezinficē un dekontaminē ar sporicīdu. Lai veiktu manipulācijas vai nogādātu materiālus IPBS iekšienē, operatori izmanto cimdus, daļējus aizsargtērpus, ātrās pārvietošanas sistēmas/portus un citu iebūvētus pārvietošanas portus. Atkarībā no konstrukcijas durvis tiek atvērtas reti un tikai stingri noteiktos iepriekš definētos apstākļos.

<sup>(2)</sup> Šajā pielikumā "kritiska zona" ir telpa aseptiskās pārstrādes zonā, kurā produkts un kritiskas virsmas saskaras ar vidi.

<sup>(3)</sup> Šajā pielikumā "pirmējais gaiss" ir filtrēts gaiss, kura padeve nav tikusi pārtraukta pirms nonākšanas saskarē ar atklāto produktu un produktu skarošām virsmām.

<sup>(4)</sup> Šajā pielikumā "vienvirziena gaisa plūsma" ir gaisa plūsma, kura stabili, vienmērīgi un pietiekami ātri plūst vienā virzienā un kuras uzdevums ir reproducējami noplūst daļiņas no kritiskās pārstrādes vai testēšanas zonas.

- III.1.11. Tirtelpām nodrošina filtrēta gaisa padevi, kas visos ekspluatācijas apstākļos uztur pozitīvu spiedienu un/vai gaisa plūsmu attiecībā pret zemākas kategorijas apkārtējo vidi un ar savu gaisu rezultatīvi izskalo telpu. Blakus esošu dažādas kategorijas telpu gaisa spiedienu starpībai jābūt vismaz 10 paskāliem (orientējoša vērtība). Īpašu uzmanību veltī kritiskās zonas aizsardzībai.
- III.1.12. Ja tas vajadzīgs, lai ierobežotu konkrētu materiālu (piem., patogēnisku, ļoti toksisku vai radioaktīvu produktu vai dzīvu vīrusu vai baktēriju materiāla) izplatīšanos, iepriekš minētās prasības par gaisa padevi un spiedienu drīkst mainīt. Šāda modifikācija var ietvert pozitīva vai negatīva spiediena gaisa slūžas, kas bīstamajam materiālam liedz kontaminēt apkārtējās zonas. Ja izolācijas apsvērumu dēļ nepieciešams, lai gaiss plūst uz kritisku zonu, gaisa avots ir no tādas pašas vai augstākas kategorijas zonas.
- III.1.13. Balstoties uz riska novērtējumu (piem., tādā kontekstā kā ražošanā izmantoti patogēniski, ļoti toksiski vai radioaktīvi materiāli vai dzīvu vīrusu vai baktēriju materiāli, ja pastāv izplatīšanās risks vidē vai ja ir konstatēta kontaminācija), dažām darbībām var būt nepieciešama kompleksu (piem., tirtelpu un apsildes, ventilācijas un gaisa kondicionēšanas (HVAC) sistēmu) dekontaminācija un tīrās zonas izplūdes gaisa attīrīšana.
- III.1.14. Gaisa plūsmas maršrutus tirtelpās un tīrajās zonās vizualizē un pierāda, ka no zemākas kategorijas zonām nenotiek iekļuve augstākas kvalitātes zonās un ka gaiss no mazāk tīrām zonām (piemēram, grīdas), operatoriem vai aprīkojuma nepārvietojas tā, ka iespējama kontaminācijas pārnese uz augstākas kategorijas zonām. Konkrētāk, piemēro šādus noteikumus:
- a) ja nepieciešama vienvirziena gaisa plūsma, atbilstības noteikšanai veic vizualizācijas testus;
  - b) ja iepildīti, slēgti produkti caur nelielu izkļuves punktu tiek pārvietoti uz zemākas kategorijas tirtelpu blakus, gaisa plūsmas vizualizācijas testos pierāda, ka gaiss no zemākās kategorijas tirtelpām neiekļūst B kategorijas zonā;
  - c) ja pierādīts, ka tīrajai zonai vai kritiskai zonai gaisa plūsma ir kontaminācijas risks, īsteno tādus koriģējošus pasākumus kā konstrukcijas uzlabojumi;
  - d) gaisa plūsmas maršrutu testus veic gan miera stāvoklī, gan ekspluatācijas laikā (piem., simulējot operatora iejaukšanos). Saglabā gaisa plūsmas maršrutu videoierakstus. Gaisa vizualizācijas testu rezultātus dokumentē un pienācīgi ņem vērā, izstrādājot kompleksa vides monitoringa programmu.
- III.1.15. Starp tirtelpām un/vai starp izolatoriem un to apkārtējo vidi uzstāda gaisa spiedienu starpības indikatorus. Gaisa spiedienu starpības iestatījuma punktus un to kritiskuma līmeni aplūko kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu. Tādus gaisa spiediena starpības līmeņus, kas identificēti kā kritiski, pastāvīgi monitorē un reģistrē. Ir ierīkota brīdināšanas sistēma, kas nekavējoties rāda gaisa padeves traucējumus vai gaisa spiedienu starpības samazināšanos (zem iestatītajiem spiedieniem starpības līmeņiem, kas identificēti kā kritiski) un par tiem brīdina operatorus. Brīdinājuma signālus neatceļ bez novērtējuma, un ir pieejama procedūra, kā izstrādāt soļus, kas jāse, ja tiek dots brīdinājuma signāls. Ja ir iestatītas trauksmes aizkaves, tās novērtē un pamato. Citas gaisa spiediena atšķirības monitorē un regulāros intervālos fiksē uzskaitē.
- III.1.16. Kompleksus projektē tā, lai ražošanas darbības būtu iespējams novērot no A un B kategorijas zonu ārpusēs (piem., ierīkojot tādus logus vai uzstādot tādas attālinātas kameras ar pilnu skatu uz zonu un procesiem, lai novērošanu un uzraudzību varētu īstenot, neiekļūstot telpās). Šo prasību īsteno, projektējot jaunus kompleksus vai modernizējot esošos.

### III.2. Aprīkojuma un materiālu pārvietošana un darbinieku pārvietošanās

- III.2.1. Viens no lielākajiem potenciālajiem kontaminācijas avotiem ir aprīkojuma un materiālu pārvietošana uz tūrtelpām un kritiskām zonām un no tām, tādēļ jābūt ieviestām attiecīgām kontrolēm. Konkrētāk, materiālu, aprīkojuma un elementu pārvietošana uz A vai B kategorijas zonām notiek vienvirziena procesā. Ja iespējams, priekšmetus sterilizē un uz šīm zonām pārvieto caur dubultdurvju sterilizatoriem (piem., caur dubultdurvju autoklāvu vai depirogenizācijas krāsni/tuneli), kas hermētiski iestrādāti sienā. Ja sterilizācija pēc priekšmetu pārvietošanas nav iespējama, īsteno validētu procedūru, kurā (piem., izmantojot rezultatīvu pārvietošanas dezinfekcijas procesu, izolatoriem paredzētas ātrās pārvietošanas sistēmas vai – gāzveida vai šķidru materiālu gadījumā – baktēriju aiztures filtru) sasniedz to pašu mērķi, proti, neievieš kontamināciju. Priekšmetus (piem., materiālus, atkritumus, vides paraugus) no A un B kategorijas zonām izņem atsevišķā vienvirziena procesā. Ja tas nav iespējams, apsver, vai (ienākošo/izejošo materiālu) pārvietošanu nenošķirt laikā, un īsteno pietiekamas kontroles, lai izvairītos no potenciālas kontaminācijas.
- III.2.2. A vai B kategorijas zonās caur gaisa slūžām vai pārejas lūkām pārvieto tikai tādus materiālus un aprīkojumu, kas iekļauti apstiprinātajā sarakstā, kurš izstrādāts, pamatojoties uz novērtējumu, kas veikts pārvietošanas procesa validēšanā. Visus neapstiprinātos priekšmetus, kā pārvietošanai nepieciešams iepriekšējs apstiprinājums, apstiprina izņēmuma kārtā.
- III.2.3. Materiālu vai aprīkojumu no zemākas kategorijas vai neklasificētas zonas pārvietojot uz augstākas kategorijas tīro zonu, veic riska pakāpei atbilstošu tīrīšanu un dezinfekciju. Caur B kategorijas zonu pārvietotu aprīkojumu un materiālus (ko paredzēts izmantot A kategorijas zonā) aizsargā. Piemēro un reģistros fiksē attiecīgus riska novērtēšanas un mazināšanas pasākumus, arī īpašu dezinfekcijas un monitoringa programmu, ko apstiprinājusi par kvalitātes nodrošināšanu atbildīgā struktūrvienība.
- III.2.4. Gaisa slūžas projektē un izmanto tā, lai nodrošinātu fizisku nodalīšanu un līdz minimumam samazinātu mikrobiālo un daļiņradītu kontamināciju dažādajās zonās, un tās izmanto materiāliem, ko pārvieto, un darbiniekiem, kas pārvietojas starp dažādu kategoriju zonām vai telpām. Kad vien iespējams, darbinieku kustībai izmantotās gaisa slūžas nodala no tām, ko izmanto materiālu pārvietošanai. Ja tas nav iespējams, apsver, vai darbinieku pārvietošanos un materiālu pārvietošanu nenošķirt laikā. Lai nodrošinātu tūrtelpas kategorijas saglabāšanu, gaisa slūžas iedarbīgi attīra ar filtrētu gaisu. Gaisa slūžu pēdējā posmā miera stāvoklī tiek iegūta tāda pati tīrības pakāpe (dzīvotspējīgu daļiņu un kopējā daļiņu daudzuma ziņā) kā tās tūrtelpas kategorijai, uz kuru tā ved. Iekļūstot B kategorijas zonā un dodoties prom no tās, ieteicams izmantot atsevišķas pārgērbšanās telpas. Ja tas nav iespējams, apsver, vai darbības (ieiešana/izešana) nenošķirt laikā. Ja kontaminācijas risks ir augsts, ieejai ražošanas zonās un izejai no tām izmanto atsevišķas pārgērbšanās telpas.
- III.2.5. Projektējot gaisa slūžas, ņem vērā šādus aspektus:
- gaisa slūžas darbiniekiem<sup>(3)</sup>: roku mazgāšanas aprīkojums parasti ir nodrošināts tikai pārgērbšanās telpas pirmajā posmā un neatrodas pārgērbšanās telpās, no kurām tieši piekļūst B kategorijas zonai,
  - attiecībā uz gaisa slūžām materiāliem<sup>(4)</sup>: gaisa slūžas un pārejas lūkas konstruē tā, lai aizsargātu augstākas kategorijas vidi, piemēram, to iedarbīgi attīrot ar filtrētu gaisu piespiedu padēvi.

Pārejas lūku un gaisa slūžu (materiāliem un darbiniekiem paredzētu) iekļuves un izkļuves durvis neatver vienlaicīgi. Gaisa slūžām, kas ved uz A un B kategorijas zonu, izmanto bloķēšanas sistēmu. Gaisa slūžām, kas ved uz C un D kategorijas zonu, uzstāda vismaz vizuālu un/vai skaņas brīdināšanas sistēmu. Ja tas nepieciešams, lai saglabātu zonas norobežojumu, starp savstarpēji bloķējošo durvju aizvēršanu un atvēršanu ievieš laika nobīdi.

<sup>(3)</sup> Šajā pielikumā "gaisa slūžas darbiniekiem" ir augošas tīrības pakāpes (piem., no D kategorijas zonas uz C kategorijas zonu vai no C kategorijas zonas uz B kategorijas zonu) zona, ko ienākšanai izmanto darbinieki.

<sup>(4)</sup> Šajā pielikumā "gaisa slūžas materiāliem" ir zona, ko izmanto materiālu un aprīkojuma pārvietošanai.

### III.3. Barjeru tehnoloģijas

III.3.1. Izolatorus un IPBS un saistītos procesus projektē tā, lai sniegtu aizsardzību, A kategorijas vidi nodalot no apkārtējās telpas vides. Apdraudējumus, ko rada priekšmetu ievietošana vai izņemšana pārstrādes laikā, līdz minimumam samazina, ieviešot piemērotas tehnoloģijas vai validētas sistēmas.

III.3.2. Izmantotās tehnoloģijas un procesu koncepcija nodrošina, ka kritiskajā zonā darbību laikā tiek uzturēti attiecīgi apstākļi atklāto produktu aizsargāšanai.

a) Prasības attiecībā uz izolatoriem.

- Valēju izolatoru konstrukcija nodrošina A kategorijas apstākļus ar pirmējā gaisa aizsardzību kritiskajā zonā un vienvirziena gaisa plūsmu, kas pārstrādes laikā plūst pāri un prom no atklātajiem produktiem.
- Slēgtu izolatoru konstrukcija atklātajiem produktiem pārstrādes laikā ar pietiekamu aizsardzību nodrošina A kategorijas apstākļus. Gaisa plūsma slēgtos izolatoros, kuros veic vienkāršas darbības, var nebūt pilnībā vienvirziena. Tomēr atklāto produktu kontaminācijas risku nedrīkst palielināt turbulenta gaisa plūsma (<sup>7</sup>). Ja slēgtos izolatoros ir iekļautas pārstrādes līnijas, nodrošina A kategorijas apstākļus ar pirmējā gaisa aizsardzību kritiskajā zonā un vienvirziena gaisa plūsmu, kas pārstrādes laikā plūst pāri un prom no atklātajiem produktiem.
- Izolatorus ar negatīvu spiedienu izmanto tikai tad, ja par būtiski nozīmīgu uzskata produkta izolāciju (piem., radiofarmaceitisku produktu gadījumā) un piemēro specializētus riska kontroles pasākumus, lai nodrošinātu, ka netiek pazemināta kritiskās zonas kvalitāte.

b) Prasības attiecībā uz IPBS. IPBS konstrukcija nodrošina A kategorijas apstākļus ar vienvirziena gaisa plūsmu un pirmējā gaisa aizsardzību kritiskajā zonā. Uztur pozitīvu gaisa plūsmu no kritiskās zonas uz apkārtējo atbalsta vidi.

III.3.3. Izolatoru vai IPBS apkārtējā vide nodrošina, ka līdz minimumam tiek samazināts kontaminācijas pārņemšanas risks.

a) Prasības attiecībā uz izolatoriem.

- Lietotās apkārtējās vides klasifikācijas pamatā ir riska novērtējums, un klasifikāciju pamato kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu. Valēju izolatoru apkārtējā vide parasti atbilst vismaz C kategorijai, bet slēgtu izolatoru apkārtējā vide – vismaz D kategorijai.
- Galvenie apsvērumi, ko ņem vērā, izolatora kontaminācijas kontroles stratēģijai veicot riska novērtējumu, ietver biodekontaminācijas programmu, automatizācijas apmēru, ar cimdiem veiktu manipulāciju ietekmi, kas var apdraudēt kritisko procesa punktu “pirmējā gaisa” aizsardzību, iespējama barjeras/cimdu veseluma zuduma ietekmi, izmantotos pārvietošanas mehānismus un tādas darbības kā uzstādīšana vai apkope, kam var būt nepieciešams durvis atvērt pirms izolatora galīgās biodekontaminācijas. Ja tiek konstatēti papildu procesa riski, apkārtējai videi ievieš augstāku kategoriju, ja vien kontaminācijas kontroles stratēģijā nav pienācīga pamatojuma.
- Lai pierādītu, ka izolatoros neiekļūst gaiss, pie valēju izolatoru saskares virsmām veic gaisa plūsmas maršrutu testus.

(<sup>7</sup>) Šajā pielikumā “turbulenta gaisa plūsma” ir gaiss, kas nav vienvirziena gaiss. Ar turbulentu gaisu attīra tūrtelpas, izmantojot jauktu plūsmu sadali, un nodrošina pieņemamas gaisa kvalitātes uzturēšanu.

- b) Prasības attiecībā uz IPBS. Aseptiskā pārstrādē izmantotā IPBS apkārtējā vide atbilst vismaz B kategorijai, un, attiecīgā gadījumā iekļaujot arī durvju atveres, testē gaisa plūsmas maršrutus, lai pierādītu, ka iejaukšanās laikā nenotiek gaisa iekļuve.

III.3.4. Cimdu sistēmās (gan izolatoros, gan IPBS) izmantotajiem materiāliem piemīt attiecīga mehāniskā un ķīmiskā pretestība. Cimdu maiņas biežumu noteic kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu.

- a) Prasības attiecībā uz izolatoriem.

- Cimdu sistēmas hermētiskumu testē, izmantojot piemērotu metodiku, ņemot vērā paredzēto lietojumu un ar to saistītos riskus. Testēšanu veic noteiktos intervālos. Parasti cimdu veselumu testē vismaz katras sērijas ražošanas vai ražošanas kampaņas sākumā un beigās. Atkarībā no ražošanas kampaņas ilguma var būt nepieciešama cimdu veseluma papildu testēšana.

Cimdu veseluma monitorings ietver vizuālu pārbaudi par katru lietojumu un pēc jebkādam manipulācijām, kas var ietekmēt sistēmas veselumu.

Attiecībā uz manuālām aseptiskās pārstrādes darbībām (t. i., operators manuāli sajauc, piepilda, izvieto un/vai noslēdz atvērtu taru ar sterilu produktu), ja tiek izgatavota viena vienība vai maza sērija, neskartības pārbaudes biežumu var pamatot ar citiem kritērijiem, piemēram, katra ražošanas cikla sākumu un beigām.

- Noteiktos intervālos veic izolatora sistēmas veseluma/hermētiskuma testēšanu.

- b) Prasības attiecībā uz IPBS. Cimdus, ko izmanto A kategorijas zonā, sterilizē pirms uzstādīšanas un sterilizē vai iedarbīgu biodekontamināciju ar validētu metodi tiem veic pirms katras ražošanas kampaņas. Ja ekspluatācijas laikā notiek saskare ar apkārtējo vidi, pēc katras saskares saskaņā ar apstiprinātu metodiku veic dezinfekciju. Cimdus katrā lietošanas reizē pārbauda vizuāli un ar regulāriem intervāliem testē to veselumu.

III.3.5. Dekontaminācijas metodes (tīrīšana un biodekontaminācija un – attiecīgā gadījumā – bioloģisko materiālu inaktivācija) pienācīgi dokumentē. Tīrīšanas process pirms biodekontaminācijas posma ir būtiski nepieciešams, jo jebkādas atliekas var mazināt dekontaminācijas procesa iedarbīgumu. Pierāda, ka izmantotajiem tīrīšanas un biodekontaminācijas līdzekļiem nav nelabvēlīgas ietekmes uz IPBS vai izolatorā ražoto produktu.

- a) Prasības attiecībā izolatoriem: iekštelpu biodekontaminācijas process ir automatizēts, validēts un tiek kontrolēts, ievērojot noteiktus cikla parametrus, un tajā ir iekļauts piemērota veida sporicīds (piemēram, gāzveida vai tvaikveida). Cimdus pienācīgi izpleš ar atdalītiem pirkstiem, lai nodrošinātu saskari ar sporicīdu. Izmantotās metodes (tīrīšana un biodekontaminācija ar sporicīdu) izolatora iekšējās virsmas un kritisko zonu atbrīvo no dzīvotspējīgiem mikroorganismiem.
- b) Prasības attiecībā uz IPBS. Dezinfekcija ar sporicīdu ietver sporicīda regulāru lietošanu, izmantojot metodi, kas ir validēta un par ko pierādīts, ka tā aptver visas iekšējo virsmu zonas un nodrošina aseptiskai pārstrādei piemērotu vidi.

### III.4. Tirtelpu un tīra gaisa aprīkojuma kvalificēšana

III.4.1. Tirtelpas un tīra gaisa iekārtas, piemēram, vienvirziena gaisa plūsmas mezgls<sup>(8)</sup>, IPBS un izolatorus, ko izmanto sterilu produktu ražošanā / aseptiskā ražošanā, kvalificē saskaņā ar vajadzīgajiem vides raksturlielumiem. Katrai ražošanas darbībai ekspluatācijas stāvoklī ir vajadzīgs attiecīgs vides tīrības līmenis, lai līdz minimumam samazinātu risku, ka produkts vai materiāli, ar ko rīkojas, tiek kontaminēti. Attiecīgu tīrības līmeni uztur arī “miera” un “ekspluatācijas” stāvoklī.

III.4.2. Tirtelpas un tīra gaisa iekārtas kvalificē saskaņā ar V pielikumu. Kvalificējot tirtelpas un tīra gaisa iekārtas, tiek novērtēts klasificētas tirtelpas vai tīra gaisa iekārtas atbilstības līmenis attiecīgajām prasībām, ņemot vērā paredzēto lietojumu<sup>(9)</sup>. Pie kvalificēšanas prasībām (ja uz iekārtas konstrukciju/ekspluatāciju tādas var attiecināt) pieder šādas:

- uzstādītās filtrēšanas sistēmas hermētiskuma un veseluma testēšana,
- gaisa plūsmas testi – tilpums un ātrums,
- gaisa spiedienu starpības tests,
- gaisa plūsmas virziena tests un vizualizācija,
- gaisa mikrobiālā kontaminācija un virsmu kontaminācija,
- temperatūras mērījumu tests,
- relatīvā mitruma tests,
- atgūstamības tests,
- izolācijas hermētiskuma tests.

III.4.3. Tirtelpu klasificēšana ir daļa no tirtelpu kvalificēšanas procesa. Izmantojot tirtelpu klasificēšanu, gaisa tīrības līmeni novērtē, mērot kopējo daļiņu koncentrāciju. Klasificēšanas darbības plāno un veic tā, lai izvairītos no jebkādas ietekmes uz ražošanas procesu vai produkta kvalitāti. Piemēram, sākotnējo klasificēšanu veic simulēto darbību laikā, bet pārklasificēšanu – simulēto darbību laikā vai aseptiskā procesa simulācijas laikā.

III.4.4. Klasificējot tirtelpu, mēra tādu kopējo daļiņu daudzumu, kas vienādas ar vai lielākas par 0,5 μm un tādu daļiņu kopējo daudzumu, kas vienādas ar vai lielākas par 5 μm. Šo mērījumu veic gan miera stāvoklī, gan simulētās darbības saskaņā ar 1. tabulā norādītajām robežvērtībām.

- “Miera” stāvoklis ir stāvoklis, kurā ir pabeigts uzstādīt visas inženierkomunikācijas, arī visas funkcionējošās HVAC sistēmas, un galvenais ražošanas aprīkojums ir uzstādīts atbilstoši specifikācijām, bet nedarbojas, un telpā nav darbinieku.
- Kopējās daļiņu robežvērtības, kas 1. tabulā norādītas “miera” stāvoklim, sasniedz pēc “attīrīšanas” perioda, kad ir pabeigtas ekspluatācijas darbības un līnijas atbrīvošanas/tīrīšanas darbības. “Tīrīšanas” periodu (orientējoši – līdz 20 minūtēm) noteic telpu kvalificēšanā, dokumentē un ievēro procedūrās, ko veic, lai atjaunotu kvalificētu tīrības pakāpi, ja tā ekspluatācijas laikā tikusi traucēta.

<sup>(8)</sup> Šajā pielikumā “vienvirziena gaisa plūsmas mezgls” ir skapis, kam ir filtrēta vienvirziena gaisa plūsma. Šis jēdziens ir savstarpēji aizstājams ar terminu “lamināras gaisa plūsmas mezgls”.

<sup>(9)</sup> Jānorāda, ka tirtelpu kvalificēšana ir no vides monitoringa atšķirīgs process.

- “Ekspluatācijas” stāvoklis ir stāvoklis, kad ir tirtelpas uzstādīšana ir pabeigta, HVAC sistēma pilnībā darbojas, aprīkojums ir uzstādīts un darbojas ražotāja noteiktajā ekspluatācijas režīmā ar maksimālo klātesošo darbinieku skaitu, kas veic vai imitē parasto ekspluatāciju.

1. tabula

**Maksimāli pieļaujamā kopējā daļiņu koncentrācija klasificēšanas vajadzībām**

| Kategorija | Kopējā daļiņu daudzuma maksimālās robežvērtības<br>$\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                      | Kopējā daļiņu daudzuma maksimālās robežvērtības<br>$\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|            | miera stāvoklī                                                                       | ekspluatācijas stāvoklī              | miera stāvoklī                                                                     | ekspluatācijas stāvoklī              |
| A          | 3 520                                                                                | 3 520                                | nav norādīts <sup>(1)</sup>                                                        | nav norādīts <sup>(1)</sup>          |
| B          | 3 520                                                                                | 352 000                              | nav norādīts <sup>(1)</sup>                                                        | 2 930                                |
| C          | 352 000                                                                              | 3 520 000                            | 2 930                                                                              | 29 300                               |
| D          | 3 520 000                                                                            | nav iepriekš noteikts <sup>(2)</sup> | 29 300                                                                             | nav iepriekš noteikts <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> Ja saskaņā ar kontaminācijas kontroles stratēģiju vai vēsturiskajām tendencēm tas ir būtiski, var apsvērt, vai neizmantot klasifikāciju, kurā ir  $5 \mu\text{m}$  daļiņas.

<sup>(2)</sup> D kategorijai ekspluatācijas robežvērtības nav iepriekš noteiktas. Attiecīgās ekspluatācijas robežvērtības noteic ražotājs, pamatojoties uz riska novērtējumu un attiecīgā gadījumā uz parastās ekspluatācijas datiem.

- III.4.5. Tirtelpu klasificēšanā ievēro minimālo paraugu ņemšanas vietu skaitu un to novietojumu, kā noteikts standarta ISO 14644 1. daļā. Attiecībā uz aseptiskas pārstrādes zonu un apkārtējo vidi (attiecīgi A un B kategorijas zona) atbilstoši riskiem par lietderīgām uzskata papildu paraugu ņemšanas vietas, un izvērtē visas tāda veida kritiskās pārstrādes zonas kā iepildes punkts un taras aizdares elementu padeves trauki. Kritiskās pārstrādes vietas noteic, pamatojoties uz dokumentētu riska novērtējumu un zināšanām par attiecīgajā zonā veicamo procesu un darbībām.

- III.4.6. Vienvirziena gaisa plūsmas sistēmu pievadītā gaisa plūsmas ātrums ir skaidri pamatots kvalificēšanas protokolā, kurā cita starpā ir norādīta gaisa plūsmas ātruma mērīšanas vieta. Gaisa plūsmas ātrumu plāno, mēra un uztur tā, lai būtu droši, ka produktu un atklātas sastāvdaļas darba stāvoklī (piem., kur tiek veiktas augsta riska darbības un produkti un/vai elementi ir atklāti) aizsargā attiecīga vienvirziena gaisa plūsma. Vienvirziena gaisa plūsmas sistēmas darba pozīcijā nodrošina viendabīgu gaisa plūsmas ātrumu  $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$  diapazonā (orientējoša vērtība), ja vien kontaminācijas kontroles stratēģijā nav noteikts citādi. Gaisa plūsmas vizualizācijas testi korelē ar gaisa plūsmas ātruma mērījumiem.

- III.4.7. Tirtelpu mikrobiālās kontaminācijas līmeni noteic kā tirtelpas kvalificēšanas daļu. Paraugu ņemšanas vietu skaitu noteic, balstoties uz dokumentētu riska novērtējumu un rezultātiem, kas iegūti telpu klasificēšanā, gaisa plūsmu vizualizācijas testos un no zināšanām par procesu un darbībām, kas jāveic šajā zonā. Mikrobiālās kontaminācijas maksimālās robežvērtības kvalificēšanas laikam katrai kategorijai ir norādītas 2. tabulā. Kvalificēšana ietver gan “miera”, gan “ekspluatācijas” stāvokli.

## 2. tabula

**Kvalificēšanas laikam maksimālais pieļaujamais mikrobiālās kontaminācijas līmenis**

| Kategorija | Gaisa parauga KVV (°)/m <sup>3</sup> | Sedimentācijas trauki (90 mm diametrs) KVV/4 stundas (°) | Kontaktrauki (55 mm diametrā) KVV uz trauku |
|------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| A          | koloniju nav                         |                                                          |                                             |
| B          | 10                                   | 5                                                        | 5                                           |
| C          | 100                                  | 50                                                       | 25                                          |
| D          | 200                                  | 100                                                      | 50                                          |

(<sup>1</sup>) Šajā pielikumā “kolonijas veidojoša vienība” jeb “KVV” ir viena nosakāma kolonija, kuras izcelsme ir viens vai vairāki mikroorganismi. Kolonijas veidojošās vienības parasti izsaka kā KVV/ml šķidruma paraugiem, KVV/m<sup>3</sup> gaisa paraugam un KVV paraugiem, kas iegūti cietā barotnē, piemēram, sedimentācijas traukā vai kontaktraukā.

(<sup>2</sup>) Sedimentācijas traukus ekspluatācijas laikā tur nesēgtus un pēc vajadzības maina ne ilgāk kā pēc 4 stundām. Saskaņā ar ilgumu noteic, pamatojoties uz atgūstamības pētījumiem, un tajā nedrīkst izžūt izmantotās barotnes.

1. piezīme. Visas metodes, kas tabulā norādītas konkrētai kategorijai, izmanto, lai kvalificētu konkrētās kategorijas zonu. Ja kādu no tabulā norādītajām metodēm neizmanto vai izmanto alternatīvas metodes, pieejū pienācīgi pamato.

2. piezīme. Visā dokumentā robežvērtības ir izteiktas ar KVV. Ja tiek izmantotas atšķirīgas vai jaunas tehnoloģijas, kuru rezultāti atšķiras no KVV, ražotājs piemērotās robežvērtības zinātniski pamato un, ja iespējams, sniedz to korelāciju ar KVV.

3. piezīme. Darbinieku apģērba kvalificēšanai piemēro robežvērtības, kas 6. tabulā norādītas attiecībā uz kontaktraukiem un cimdus nospiedumiem.

4. piezīme. Paraugu ņemšanas metodes ražošanas darbībās nerada kontaminācijas risku.

III.4.8. Saskaņā ar iepriekš noteiktām procedūrām veic tīrtelpu un tīra gaisa iekārtu atkārtotu kvalificēšanu. Atkārtotā kvalificēšana ietver vismaz šādas darbības:

- tīrtelpas klasificēšana (kopējā daļiņu koncentrācija),
- gala filtru veseluma tests,
- gaisa caurplūdes tilpuma mērījums,
- telpu gaisa spiedienu starpības verificēšana,
- gaisa caurplūdes ātruma tests – šis tests ir prasīts iepildes zonās ar vienvirziena gaisa plūsmu (piem., kur iepilda termināli sterilizētus produktus vai kur virziens no apkārtējās vides uz A kategorijas vidi un IPBS). B, C un D kategorijas zonu gadījumā gaisa caurplūdes ātruma testu veic, pamatojoties uz riska novērtējumu, ko dokumentē kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu. Visbeidzot, attiecībā uz kategorijām ar vienvirziena gaisa plūsmu gaisa caurplūdes ātruma testu aizstāj ar atgūstamības testa mērījumu.

III.4.9. Maksimālais A un B kategorijas zonu atkārtotas kvalificēšanas starplaiks ir 6 mēneši, bet C un D kategorijas zonām maksimālais starplaiks, pēc kā jāveic atkārtota kvalificēšana, ir 12 mēneši.

Attiecīgu atkārtotu kvalificēšanu, kas ietver vismaz iepriekš minētos testus, turklāt veic arī pēc aprīkojuma vai telpu neatbilstības koriģēšanas darbības pabeigšanas vai attiecīgā gadījumā pēc aprīkojuma, telpu vai procesu izmaiņām. Atkārtota kvalificēšana nepieciešama, piemēram, ja ir pārtraukta gaisa kustība, kas ietekmē iekārtas ekspluatāciju, ja ir mainīta tīrtelpas konstrukcija vai HVAC sistēmas darbības iestatījumu parametri, vai ja notikusi apkope, kas ietekmē iekārtas darbību (piem., nomainīti gala filtri).

### III.5. **Dezinfekcija**

- III.5.1. Īpašu uzmanību velta tīrtelpu dezinfekcijai. Konkrētāk, tīrtelpas rūpīgi iztīra un dezinficē saskaņā ar rakstiski sagatavotu programmu. Izmanto vairāk nekā viena veida dezinfekcijas līdzekļus, lai nodrošinātu, ka gadījumos, kad tiem ir dažādi iedarbības veidi, to kombinēta lietošana ir iedarbīga pret baktērijām un sēnītēm. Dezinfekcija ietver sporicīda periodisku izmantošanu. Regulāri veic monitoringu, kurā novērtē dezinfekcijas programmas rezultativitāti un atklāj mikrobiotas veidu izmaiņas (piem., organismus, kas ir rezistenti pret pašlaik izmantoto dezinfekcijas režīmu).

Lai dezinfekcija būtu iedarbīga, ir nepieciešama iepriekšēja tīrīšana, kurā likvidē virsmas kontamināciju. Turklāt dažos gadījumos īsteno tīrīšanas procesu, kura mērķis ir rezultatīvi likvidēt dezinfekcijas līdzekļu atliekas.

- III.5.2. Dezinfekcijas procesu validē. Validēšanas testos pierāda dezinfekcijas līdzekļu piemērotību un iedarbīgumu konkrētajā to izmantošanas veidā un attiecībā uz konkrēto virsmas materiāla veidu vai, ja tas pamatoti, reprezentatīva materiāla veidu, un pamato sagatavoto šķidruma lietošanas derīguma termiņus.
- III.5.3. Dezinfekcijas līdzekļi un mazgāšanas līdzekļi, ko izmanto A un B kategorijas zonās, pirms lietošanas ir sterili. Ja to uzskata par piemērotu, kontaminācijas kontroles stratēģijā var paredzēt, ka steriliem jābūt arī dezinfekcijas līdzekļiem, ko izmanto C un D kategorijas zonās. Ja dezinfekcijas līdzekļus un mazgāšanas līdzekļus atšķaida/sagatavo sterilo produktu ražotājs, to dara tā, lai novērstu kontamināciju, un veic mikrobiālās kontaminācijas monitoringu. Atšķaidījumus glabā iepriekš iztīrītās tvertnēs (un attiecīgā gadījumā sterilizē), un tos glabā tikai attiecīgu noteiktu laiku. Ja dezinfekcijas līdzekļus un mazgāšanas līdzekļus piegādā gatavus lietošanai, ja ir sekmīgi pabeigta attiecīgā pārdevēja kvalificēšana, drīkst pieņemt analīžu vai atbilstības sertifikātu rezultātus.
- III.5.4. Ja izmanto tīrtelpu un ar tām saistīto virsmu fumigāciju vai dezinfekciju ar tvaiku (piem., izmantojot tvaika fāzes ūdeņraža peroksīdu), noskaidro un validē fumigācijas līdzekļa un izmantotās dispersijas sistēmas iedarbīgumu.

## IV IEDAĻA

### APRĪKOJUMS

- IV.1. Ir pieejams rakstisks, detalizēts aprīkojuma apraksts (attiecīgā gadījumā arī procesa un instrumentu diagrammas). Šāds apraksts ir daļa no sākotnējās kvalificēšanas paketes, un to pastāvīgi atjaunina.
- IV.2. Prasības par aprīkojuma monitoringu iedibina kā kvalificēšanas daļu. Apstiprina procesa un aprīkojuma trauksmes notikumus un izvērtē to tendences. Trauksmes notikumu novērtēšanas biežumu noteic, balstoties uz to kritiskumu (kritiskus brīdinājuma notikumus pārbauda nekavējoties).
- IV.3. Ciktāl iespējams, aprīkojumu, furnitūru un pakalpojumus projektē un uzstāda tā, lai to ekspluatāciju, tehnisko apkopi un remontu varētu veikt ārpus tīrtelpas. Ja apkope jāveic tīrtelpā un prasītos tīrības un/vai aseptiskuma standartus ievērot nav iespējams, apsver, vai neīstenojot tādus piesardzības pasākumus kā piekļuve darba zonai tikai noteiktiem darbiniekiem vai skaidri definētu darba protokolu un apkopes procedūru izstrāde. Apsver arī, vai neīstenojot papildu tīrīšanu, dezinfekciju un vides monitoringu. Ja aprīkojums jāsterilizē, to, kad vien iespējams, dara pēc pilnīgas atkārtotas montāžas.
- IV.4. Tīrīšanas procesu validē kā tādu, kas spēj notīrīt atlikumus vai atliekas, kuras varētu nelabvēlīgi ietekmēt izmantotā dezinfekcijas līdzekļa iedarbīgumu, un kas procesa laikā un pirms dezinfekcijas spēj līdz minimumam samazināt produkta ķīmisko, mikrobiālo un daļiņradīto kontamināciju.

- IV.5. Tiešās un netiešās produktu skarošās daļas aseptiskos procesos sterilizē. Šīs prasības izpildē “produktu tieši skarošās daļas” ir tādas aprīkojuma daļas, caur kurām produkts tiek izvadīts, piemēram, iepildes adatas vai sūkņi, savukārt “produktu netieši skarošās daļas” ir aprīkojuma daļas, kas ar produktu nesaskaras tieši, bet var saskarties ar citām sterilizētām virsmām, kuras ir kritiskas vispārējai produkta sterilitātei (piem., tādi sterilizēti priekšmeti kā aizbāžņu trauki un vadotnes, un sterilizētas sastāvdaļas).
- IV.6. Visu tāda veida aprīkojumu kā sterilizatori, gaisa apstrādes sistēmas (arī gaisa filtrācijas sistēmas) un ūdens sistēmas kvalificē, monitorē un tam īsteno plānveidīgu tehnisko apkopi. Pēc tehniskās apkopes pabeigšanas apstiprina to ekspluatācijas atsākšanu.
- IV.7. Ja produkta sterilitātei kritiski svarīgam aprīkojumam jāveic neplānota tehniskā apkope, novērtē un protokolē šādas apkopes potenciālo ietekmi uz produkta sterilitāti.
- IV.8. Konveijera lente nešķērso starpsieni starp A vai B kategorijas zonu un pārstrādes zonu ar zemāku gaisa tīrību, ja vien pati konveijera lente netiek pastāvīgi sterilizēta (piem., sterilizācijas tunelī).
- IV.9. Daļiņu skaitītāji, arī paraugu ņemšanas caurules, ir kvalificēti. Ņem vērā ražotāja ieteiktās specififikācijas attiecībā uz caurules diametru un lieces rādiusu. Caurules garums parasti nepārsniedz 1 m, ja vien lielāks garums nav pamatots, un likumu skaitu samazina līdz minimumam. Klasificēšanai izmanto pārnēsājamus daļiņu skaitītājus ar īsu paraugu ņemšanas cauruli. Vienvirziena gaisa plūsmas sistēmās izmanto izokinētiskās paraugu ņemšanas galviņas<sup>(10)</sup>. Lai nodrošinātu paraugu reprezentativitāti, tās attiecīgi orientē un novieto pēc iespējas tuvāk kritiskajai vietai.

## V IEDAĻA

### INŽENIERKOMUNIKĀCIJAS

- V.1. **Vispārīgās prasības**
- V.1.1. Inženierkomunikāciju sistēmām piemēroto kontroļu raksturs un apjoms ir samērīgs ar produkta kvalitātes apdraudējumu, kas saistīts ar attiecīgajām inženierkomunikācijām. Inženierkomunikāciju ietekme uz produkta kvalitāti ir jānoskaidro, veicot riska novērtējumu, un jādokumentē kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļa.
- Parasti var uzskatīt, ka paaugstināts risks ir saistīts ar šādām inženierkomunikācijām:
- inženierkomunikācijas, kas tieši saskaras ar produktu, piem., mazgāšanas un skalošanas ūdens, sterilizācijas gāzes un tvaiks,
  - materiāli, kas saskaras ar produktu un galu galā kļūs par tā daļu,
  - virsmas, kas saskaras ar produktu,
  - inženierkomunikācijas, kas produktu tieši ietekmē citā veidā.
- V.1.2. Inženierkomunikācijas projektē, uzstāda, kvalificē, ekspluatē, uztur un monitorē tā, lai nodrošinātu, ka inženierkomunikāciju sistēma darbojas, kā paredzēts.
- V.1.3. Augsta riska inženierkomunikāciju kritisko parametru un kritisko kvalitātes raksturlielumu rezultātiem veic regulāru tendenču analīzi, lai nodrošinātu, ka sistēmas funkcionalitāte joprojām ir pienācīga.

<sup>(10)</sup> Šajā pielikumā “izokinētiskās paraugu ņemšanas galviņa” ir paraugu ņemšanas galviņa, kas konstruēta tā, lai pēc iespējas mazāk traucētu gaisa plūsmu un lai uzgalī nonāktu tādas pašas daļiņas, kādas būtu šķērsojušas zonu, ja uzgaļa tur nebūtu (t. i., tāds paraugu ņemšanas stāvoklis, kad gaisa vidējais ātrums, kas nonāk parauga zondes ieplūdes atverē, ir gandrīz tāds pats ( $\pm 20\%$ ) kā gaisa plūsmas vidējais ātrums attiecīgajā vietā).

V.1.4. Inženierkomunikāciju sistēmas dokumentāciju, arī rasējumus un shematiskās diagrammas, konstruktīvo materiālu un sistēmas specifikācijas, glabā visā inženierkomunikāciju sistēmas dzīves ciklā. Cita starpā glabā šādu svarīgu informāciju:

- cauruļvada plūsmas virziens, slīpums, diametrs un garums,
- informācija par tvertnēm un traukiem,
- vārsti, filtri, notekas, paraugu ņemšanas punkti un lietotāja punkti.

V.1.5. Tīrtelpās nav cauruļvadu, kanālu un citu inženierkomunikāciju. Ja no tā nav iespējams izvairīties, minētās inženierkomunikācijas ierīko tā, lai tās neradītu padziļinājumus, hermētiski neslēgtas atveres vai grūti tīrāmas virsmas. Turklāt sistēma ir ierīkota tā, ka ir iespējama cauruļu ārējās virsmas tīrīšana un dezinfekcija.

## V.2. **Ūdens sistēmas** <sup>(11)</sup>

V.2.1. Ūdens attīrīšanas iekārtas un sadales sistēmas projektē, būvē, uzstāda, nodod ekspluatācijā, kvalificē, monitorē un uztur tā, lai novērstu mikrobioloģisku kontamināciju un nodrošinātu uzticamu attiecīgas kvalitātes ūdens avotu. Konkrētāk, veic pasākumus, kas daļiņu klātbūtnes, mikrobiālas kontaminācijas/proliferācijas un endotoksīnu/pirogēnu risku samazinātu līdz minimumam (piem., cauruļvadu slīpums nodrošina pilnīgu novadi, neveidojoties stāvoša ūdens atzariem <sup>(12)</sup>). Ja sistēmā ietilpst filtri, īpašu uzmanību pievērš to pārraudzībai un uzturēšanai.

V.2.2. Ūdens sistēmas ir kvalificētas un validētas tā, lai uzturētu attiecīgu fizikālās, ķīmiskās un mikrobioloģiskās kontroles līmeni, ņemot vērā sezonālu izmaiņu ietekmi.

V.2.3. Ūdens plūsma ūdens sadales sistēmas caurulēs saglabājas turbulenta, lai līdz minimumam samazinātu mikroorganismu adhēziju un tai sekojošas bioplēvju veidošanās risku. Kvalificēšanā noteic un pastāvīgi monitorē caurplūdumu.

V.2.4. Ūdeni injekcijām iegūst no ūdens, kas atbilst kvalificēšanas procesā noteiktajām specifikācijām, un to glabā un sadala tā, lai līdz minimumam samazinātu mikroorganismu augšanas risku (piem., uzturot pastāvīgu cirkulāciju temperatūrā, kas pārsniedz 70 °C). Turklāt injekcijām paredzēto ūdeni iegūst destilācijas vai destilācijai līdzvērtīgā attīrīšanā, piemēram, reversās osmozes procesā apvienojumā ar citiem piemērotiem paņēmieniem, piemēram, elektrodejonizāciju (EDI), ultrafiltrāciju vai nanofiltrāciju.

V.2.5. Ja injekcijām paredzēta ūdens glabāšanas tvertne ir aprīkota ar hidrofobiem baktēriju aiztures ventilācijas filtriem, filtri nav kontaminācijas avots, un pirms uzstādīšanas un pēc lietošanas testē filtra veselumu. Ievieš kontroles, kas novērš kondensāta veidošanos uz filtra (piem., karsējot).

V.2.6. Lai līdz minimumam samazinātu bioplēvju veidošanās risku, ūdens sistēmu sterilizāciju, dezinfekciju vai reģenerāciju veic saskaņā ar iepriekš noteiktu grafiku, un kā korigējošu darbību, ko veic, ja rezultāti pārsnieguši robežvērtības vai specifikācijas. Ja ūdens sistēmas dezinfekcijai izmanto ķīmikālijas, pēc tam veic validētu skalošanas/attīrīšanas ar plūsmu procedūru. Turklāt ūdeni pēc dezinfekcijas/reģenerācijas testē. Ķīmisko testu rezultātus pārbauda, pirms atsākt ūdens sistēmas ekspluatāciju, un, pirms sertifikācijai/izlaidei nodod sērijas, kas ražotas, izmantojot attiecīgās sistēmas ūdeni, pārlicinās, vai mikrobioloģiskie/ attiecībā uz endotoksīniem gūtie rezultāti atbilst specifikācijai.

<sup>(11)</sup> Šajā pielikumā "ūdens sistēma" ir ūdens ieguves, glabāšanas un sadales, sistēma, kas parasti atbilst konkrētai farmakopejas kategorijai (piem., attīrīts ūdens un ūdens injekcijām).

<sup>(12)</sup> Šajā pielikumā "atzars ar stāvošu ūdeni" ir tādas caurules garums bez cirkulācijas (kurā var veidoties stāvošs ūdens), kas ir lielāks par 3 iekšējiem caurules diametriem.

V.2.7. Regulāri veic ūdens sistēmu ķīmisko un mikrobiālo monitoringu, lai nodrošinātu, ka ūdens joprojām atbilst attiecīgajām farmakopejas prasībām. Trauksmes līmeņus noteic uz sākotnējās kvalificēšanas datu pamata un pēc tam periodiski novērtē no jauna, balstoties uz datiem, kas iegūti vēlākā atkārtotā kvalificēšanā, parastā monitoringā un izmeklēšanās. Pastāvīgā monitoringa datus pārskata, lai atrastu jebkādas sistēmas veiktspējai nelabvēlīgas tendences. Paraugu ņemšanas programmu pamatā ir kvalificēšanas dati, un attiecībā uz paraugu ņemšanas vietām tajās ir apsvērts iespējami sliktākais scenārijs, nodrošinot, ka katru dienu tiek iekļauts vismaz viens reprezentatīvs paraugs no ražošanas procesos izmantotā ūdens, un ievērojot visas citas papildu prasības, kas var būt jāievēro saskaņā ar kontaminācijas kontroles stratēģiju. Lai nodrošinātu, ka analizēm regulāri tiek iegūti reprezentatīvi ūdens paraugi, paraugu ņemšanas programmās ar noteiktu intervālu ņem paraugus no visām izplūdes un lietošanas vietām.

V.2.8. Trauksmes līmeņa novirzes dokumentē un pārskata, un tas ietver izmeklēšanu, kuras mērķis ir noteikt, vai attiecīgā novirze ir atsevišķs (izolēts) notikums vai rezultāti liecina par nelabvēlīgu tendenci vai sistēmas darbības pasliktināšanos. Lai noteiktu iespējamo(-os) pamatcēloni(-ņus) un iespējamo ietekmi uz produkta kvalitāti un ražošanas procesiem, izmeklē katru rīcības robežvērtības novirzi.

V.2.9. Injekcijām paredzēta ūdens sistēmām ir tādas pastāvīga monitoringa sistēmas kā kopējā organiskā oglekļa (TOC) līmeņa un vadītspējas monitorings, jo tās ir labāks sistēmas vispārējās veiktspējas rādītājs nekā paraugu ņemšana punktos. Sensorus izvieto, balstoties uz riska analīzi.

V.2.10. Ražošanā izmantotais ūdens atbilst attiecīgās farmakopejas aktuālajai monogrāfijai.

### V.3. **Tvaiks, ko izmanto par tiešas sterilizācijas līdzekli**

V.3.1. Tīrā tvaika ģeneratora padeves ūdens ir attiecīgi attīrīts. Tīrā tvaika ģeneratorus projektē, kvalificē un ekspluatē tā, lai nodrošinātu, ka saražotā tvaika kvalitāte atbilst noteiktajiem ķīmisko vielu un endotoksīnu līmeņiem.

V.3.2. Par tiešas sterilizācijas līdzekli izmantotam tvaikam ir piemērota kvalitāte, un tas nesatur piedevas tādā līmenī, kas varētu būt par produkta vai aprīkojuma kontaminācijas cēloni. Attiecībā uz ģeneratoriem, kas piegādā tīru tvaiku, kurš paredzēts materiālu vai produktu skarošu virsmu (piem., autoklāvā sterilizētu porainu ilglietojuma vienību) tiešajai sterilizācijai, tvaika kondensāts atbilst attiecīgās farmakopejas spēkā esošās monogrāfijas prasībām attiecībā uz injekcijām paredzētu ūdeni (tvaika kondensāts nav obligāti jātestē mikrobioloģiski). Ir ieviests arī piemērots paraugu ņemšanas grafiks, kas nodrošina, ka regulārām analizēm tiek iegūts reprezentatīvs tīrs tvaiks. Citus sterilizācijā izmantotā tīrā tvaika kvalitātes aspektus periodiski novērtē, ņemot vērā validētus parametrus, tajā skaitā – ja vien nav pamatots citādi – nekondensējamās gāzes, sausuma vērtību (sausuma frakcija) un pārkarsēšanas vērtību.

### V.4. **Gāzes un vakuuma sistēmas**

V.4.1. Gāzēm, kas tieši saskaras ar produkta vai primārās taras virsmām, ir pienācīga ķīmiskā, daļiņu satura un mikrobioloģiskā kvalitāte. Visus attiecīgos parametrus, arī eļļas un ūdens saturu, norāda, ņemot vērā gāzes lietojumu un veidu, gāzes ražošanas sistēmas konstrukciju, un attiecīgā gadījumā tie atbilst pašreizējai attiecīgās farmakopejas monogrāfijai vai produkta kvalitātes prasībai.

- V.4.2. Aseptiskos procesos izmantotās gāzes izmantošanas vietā filtrē caur sterilizācijas kvalitātes filtru<sup>(13)</sup> (ar maksimālo nominālo poru izmēru, kas nepārsniedz 0,22 μm). Ja filtru izmanto pa sērijām (piem., tādas gāzes filtrēšanai, ko izmanto aseptiski iepildītu produktu gāzes aizsargslāņa veidošanai) vai par produktu taras ventilācijas filtru, veseluma testa rezultātus pārskata sērijas sertifikācijas/izlaides procesā. Visus pārvades cauruļvadus vai caurules, kas atrodas posmā aiz galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra, sterilizē. Ja procesā izmanto gāzes, izmantošanas vietā periodiski veic gāzes mikrobioloģisko uzraudzību.
- V.4.3. Ja potenciālu risku produktam rada atpakaļplūsma no vakuuma vai spiediena sistēmām, ievieš mehānismu(-us), kas tikmēr, kamēr vakuuma vai spiediena sistēma ir izslēgta, novērš atpakaļplūsmu.
- V.5. **Apsilde, dzesēšana un hidrauliskās sistēmas**
- V.5.1. Galvenās aprīkojuma vienības, kas saistītas ar hidrauliskajām, apsildes un dzesēšanas sistēmām, ja iespējams, novieto ārpus iepildes telpas. Veic attiecīgas kontroles, kas ierobežo tādu izšķakstīšanos vai šķērskontamināciju, kura ir saistīta ar sistēmas šķidrumiem.
- V.5.2. Ievieš piemērotas sistēmas, kas nodrošina, ka visas tādas noplūdes no sistēmām, kas produktam varētu radīt risku, tiek atklātas (piem., ar noplūžu indikatoru sistēmu).

## VI IEDAĻA

### DARBINIEKI

- VI.1. Ražotājs nodrošina, ka ir pietiekams skaits darbinieku, kas ir attiecīgi kvalificēti, apmācīti un pieredzējuši sterilu produktu ražošanā un testēšanā, un visās attiecīgajās ražošanas tehnoloģijās, ko izmanto ražotnes ražošanas darbībās.
- VI.2. Tirtelpās uzturas tikai minimālais nepieciešamais darbinieku skaits. Maksimālo operatoru skaitu tirtelpās noteic un dokumentē. Lai neapdraudētu sterilitātes nodrošināšanu, maksimālo operatoru skaitu, kas drīkst atrasties tirtelpā, pienācīgi ņem vērā tādu darbību laikā kā sākotnējā kvalificēšana un aseptiska procesa simulēšana.
- VI.3. Visus darbiniekus, arī tos, kas veic tīrīšanu, apkopi un monitoringu, un darbiniekus, kas piekļūst tirtelpām, regulāri apmāca par aspektiem, kas attiecas uz sterilu produktu ražošanu / aseptisku ražošanu, tajā skaitā par gērbšanos, par mikrobioloģijas un higiēnas pamatelementiem, īpašu uzmanību pievēršot darba praksei tirtelpās, kontaminācijas kontrolei, aseptiskām darba metodēm un sterilu produktu aizsardzībai (operatoriem, kas iet B kategorijas tirtelpās un/vai ienāk A kategorijas zonās), un iespējamām sekām ārstētajiem dzīvniekiem, ja produkts nav sterils / neatbilst prasītajām kvalitātes specififikācijām. Apmācības līmenis ir atkarīgs no tā, cik kritiska ir attiecīgā funkcionālā loma un no zonas, kurā darbinieki strādā.
- VI.4. Darbiniekus ar piekļuvi A un B kategorijas zonām apmāca par aseptisku gērbšanos un aseptisku uzvedību. Atbilstību aseptiskās gērbšanās procedūrām apstiprina, pirms darba pienākumu izpildes sākšanas veicot novērtējumu, un periodiski (vismaz reizi gadā) novērtē no jauna. Novērtēšana ietver gan vizuālu, gan mikrobioloģisku novērtēšanu (kurā izmantotas tādas monitoringa vietas kā cimdoti pirksti, apakšdelmi, krūšu daļa un kapuce (sejas maska / piere)).

<sup>(13)</sup> Šajā pielikumā "sterilizācijas kvalitātes filtrs" ir filtrs, kurš, kad tas pienācīgi validēts, no šķidruma vai gāzes spēj filtrēt noteiktus problemātiskus mikroorganismus un ar kuru iegūst sterilu efluentu. Parasti šādiem filtriem poru izmērs ir 0,22 μm vai mazāks.

- VI.5. A un B kategorijas zonās, kurās tiek vai tiks veiktas aseptiskas darbības, bez uzraudzības drīkst iekļūt tikai attiecīgi kvalificēti darbinieki, kas izturējuši ģērbšanās novērtējumu un veiksmīgi piedalījušies aseptiskā procesa simulācijā.

Nekvalificētiem darbiniekiem ieeja B kategorijas tīrtelpās vai ekspluatācijā esošā A kategorijas zonā ir liegta. Vajadzības gadījumā izņēmuma gadījumos ražotāji rakstiskā procedūrā apraksta procesu, kā B un A kategorijas zonās var ievest nekvalificētus darbiniekus. Nekvalificētos darbiniekus darbību laikā uzrauga un viņu darbību ietekmi uz zonas tīrību novērtē ražotāja pilnvarota persona. Šo personu piekļuvi novērtē un reģistrē.

- VI.6. Ievieš darbinieku diskvalificēšanas procesu, kas balstās uz aspektiem, kuri novēroti pastāvīgajā novērtēšanā un/ vai nelabvēlīgu tendenču noteikšanā darbinieku monitoringa programmā un/ vai pēc dalības neveiksmīgā aseptiskā procesa simulācijā. Pēc diskvalificēšanas veic atkārtotu apmācību un atkārtotu kvalificēšanu, un tikai pēc tam operatoram ļauj turpmāk iesaistīties aseptiskās darbībās. Attiecībā uz operatoriem, kas piekļūst B kategorijas tīrtelpām vai veic darbības A kategorijas zonā, atkārtotā kvalificēšanā ieteicams iekļaut dalību sekmīgā aseptiskā procesa simulācijā.

- VI.7. Būtiski ir ievērot augstus personīgās higiēnas un tīrības standartus. Ja attiecīgais darbinieks ir paziņojis par veselības stāvokli, kas var radīt pārmērīgu mikrobioloģisku apdraudējumu, vai ja šāds veselības stāvoklis ir pamanīts citādā veidā, piekļuvi tīrtelpai liedz. Attiecīgās procedūrās dokumentē veselības stāvokļus un darbības, kas jāveic attiecībā uz darbiniekiem, kuri var radīt pārmērīgu mikrobioloģisku apdraudējumu.

- VI.8. Darbinieki, kas ir iesaistīti darbā ar materiāliem, kuri ir iegūti no cilvēka / dzīvnieku valsts materiāliem, ar mikroorganismu kultūrām vai to pārstrādē (izņemot pašreizējā ražošanas procesā izmantotus/-as no cilvēka iegūtus / dzīvnieku valsts materiālus vai mikroorganismu kultūras), vai citās darbībās, kam var būt nelabvēlīga ietekme (piem., mikrobiāla kontaminācija) uz kvalitāti, tīrajās zonās neienāk, ja vien nav ievērotas un dokumentētas skaidri noteiktas un rezultatīvas dekontaminācijas un piekļuves procedūras.

- VI.9. Tīrtelpās nav atļauti rokaspulksteņi, kosmētika, rotaslietas, citi personīgie priekšmeti, piemēram, mobilie tālruņi un citi nebūtiski priekšmeti. Tīrtelpās izmantotas elektroniskas ierīces, piem., mobilie tālruņi un planšetdatori, ko ražotājs piegādā tikai izmantošanai tīrtelpās, var būt pieņemamas, ja to konstrukcija atļauj lietošanas vides kategorijai atbilstošu tīrīšanu un dezinfekciju. Šādu ierīču izmantošanu un dezinfekciju iekļauj kontaminācijas kontroles stratēģijā.

- VI.10. Ģērbšanos un roku mazgāšanu pirms iekļuves tīrtelpās veic saskaņā ar rakstiskām procedūrām, kas izstrādātas, lai līdz minimumam samazinātu tīrtelpu apģērba kontamināciju un/ vai kontaminantu pārneši uz tīrajām zonām.

- VI.11. Apģērbs un tā kvalitāte atbilst attiecīgajam darba zonas procesam un kategorijai. To valkā tā, lai produktu pasargātu no kontaminācijas. Ja vajadzīgā veida apģērbam operators ir jāaizsargā no produkta, gādā arī, ka netiek pazemināta produkta aizsardzība pret kontamināciju.

Apģērba gabalu tīrību un veselumu vizuāli pārbauda tieši pirms un pēc ģērbšanās. Tērpa veselumu pārbauda arī izejot. Pirms izmantot sterilizētu apģērbu un acu aizsegus, pārbauda, vai tie ir sterilizēti, vai tos izmanto ar specifikācijās noteikto turēšanas ilgumu un vai iepakojums nav bojāts. Atkalizmantojami apģērba gabali (arī acu aizsegi) jānomaina, ja tiek konstatēti bojājumi, vai tos nomaina noteiktā biežumā, ko noteic kvalificēšanas testos. Apģērba gabalu kvalificēšanā ņem vērā visas nepieciešamās apģērba gabala testēšanas prasības, tajā skaitā apģērba gabalu bojājumus, ko nevar identificēt vizuālā apskatē vien.

VI.12. Tālāk ir sniegts to apģērba gabalu apraksts, kas parasti nepieciešami katrai tīrības kategorijai.

a) B kategorija (arī piekļuve A zonai / darbību veikšana A zonā):

- pirms ģērbšanās valkā piemērotu apģērbu, kas īpaši paredzēts lietošanai zem sterilizēta tērpa,
- uzvelkot sterilizēto apģērbu, valkā attiecīgi sterilizētus neiepūderētus gumijas vai plastmasas cimdus,
- sterilas galvassegas nosedz visus matus (arī sejas apmatojumu) un, ja tās atšķiras no pārējās tērpa daļas, to galus iebāž sterilā tērpa kakla daļā,
- valkā sterilu sejas masku un sterilus acu aizsegus (piem., aizsargbrilles), lai nosegtu un aptvertu visu sejas ādu un novērstu pilienu un daļiņu izdalīšanos,
- valkā attiecīgi sterilizētus apavus (piem., virszābakus),
- bikšu staras iespiež apavu iekšpusē, un apģērba piedurknes iespiež otrā pāri sterilu cimdū, ko uzvelk uz cimdū pāra, kuru valkā, valkājot aizsargtērpu,
- aizsargapģērbs līdz minimumam samazina šķiedru vai daļiņu biršanu un aiztur no ķermeņa birstošas daļiņas. Apģērba gabalu kvalificēšanā novērtē daļiņu biršanu un daļiņu aizturēšanas efektivitāti,
- apģērbu iepakoj un saloka tā, lai operatori tērpu varētu uzvilkt, nesaskaroties ar apģērba gabala ārējo virsmu, un lai apģērba gabals nesaskartos ar grīdu.

b) C kategorija:

- mati, bārdas un ūsas ir nosegtas,
- valkā pie plaukstu locītavām savilkto viendaļīgu vai divdaļīgu tērpu ar biksēm un augstu apkakli un attiecīgi dezinficētus apavus vai virszābakus; tērps un apavi līdz minimumam samazina šķiedru un daļiņu biršanu,
- veicot darbības, kas rada kontaminācijas risku, C kategorijas zonās var būt nepieciešams papildu apģērbs, tai skaitā cimdi un sejas maska.

c) D kategorija:

- mati, bārdas un ūsas ir nosegtas,
- valkā vispārēju aizsargtērpu un attiecīgi dezinficētus apavus vai virszābakus,
- veic attiecīgus pasākumus, lai izvairītos no ārēju kontaminantu iekļuves tīrajā zonā,
- veicot darbības, kas rada kontaminācijas risku, D kategorijas zonās var būt nepieciešams papildu apģērbs, tai skaitā cimdi un sejas maska.

VI.13. Lai nodrošinātu tērpa tīrības saglabāšanos, pārgērbšanās tīrtelpas apģērbā notiek attiecīgas tīrības kategorijas ģērbtuvēs. Pārgērbšanās telpās, kas ved tieši uz B un C kategorijas telpām, neienes āra apģērbu, arī zeķes (izņemot personīgo apakšveļu). Turklāt pirms ienākšanas B un C kategorijas pārgērbšanās telpās valkā viendaļīgu vai divdaļīgu tīrtelpām paredzētus kombinezonus, kas visā garumā sedz rokas un kājas, un tīrtelpām paredzētas zeķes, kas sedz pēdas. Tīrtelpām paredzētie tērpi un zeķes nedrīkst radīt pārgērbšanās zonas vai (ražošanas) procesu kontaminācijas risku.

- VI.14. Katrs operators, kas iekļūst B vai A kategorijas zonā, katrā iekļūšanas reizē uzvelk tīrus, sterilizētus piemērota izmēra aizsargapģērbus (arī acu aizsegus un maskas). Maksimālo laiku, cik ilgi maiņas laikā drīkst valkāt sterilizētu tērpu, pirms tas jānomaina, noteic kā apģērba kvalificēšanas daļu.
- VI.15. Darbību laikā cimdus regulāri dezinficē. Ja apģērba gabali un cimdi ir bojāti un produktam rada kontaminācijas risku, tos tūlīt nomaina.
- VI.16. Atkārtoti lietojamu tīrās zonas apģērbu mazgā veļas mazgāšanas kompleksā, kas no ražošanas darbībām ir pienācīgi norobežots, izmantojot kvalificētu procesu, kurš nodrošina, ka atkārtotā veļas mazgāšanas procesā apģērbs netiek bojāts vai kontaminēts ar šķiedrām vai daļiņām. Izmantotie veļas mazgāšanas kompleksi nerada kontaminācijas vai šķērskontaminācijas risku. Pēc mazgāšanas un pirms iepakojšanas apģērba gabalus vizuāli pārbauda, pārliecinoties, vai tie nav bojāti un ir vizuāli tīri. Apģērbu pārvaldības procesus noteic kā apģērbu kvalificēšanas programmas daļu, un tie ietver maksimālo veļas mazgāšanas reižu un sterilizācijas ciklu skaitu.
- VI.17. Tādas darbības tīrajās zonās, kas nav kritiski svarīgas ražošanas procesiem, samazina līdz minimumam, it īpaši aseptisku darbību laikā. Lai nepieļautu daļiņu pārmērīgu biršanu un organismu izdalīšanos, darbinieki pārvietojas lēni, kontrolēti un metodiski. Operatori, kas veic aseptiskas darbības, vienmēr izmanto aseptiskus paņēmienus, lai novērstu gaisa plūsmu izmaiņas, kas kritiskajā zonā var ienest zemākas kvalitātes gaisu. Turklāt tiek ierobežota pārvietošanās blakus kritiskajai zonai un novērsti šķēršļi vienvirziena (pirmējā gaisa) plūsmai.

## VII IEDAĻA

### RAŽOŠANA UN SPECIFISKĀS TEHNOLOĢIJAS

#### VII.1. Termināli sterilizēti produkti <sup>(14)</sup>

- VII.1.1. Lai ierobežotu mikrobiālās un daļiņradītas kontaminācijas un kontaminācijas ar endotoksīniem/pirogēniem risku, sastāvdaļas un materiālus sagatavo vismaz D kategorijas tīrtelpā, nodrošinot, ka produkts ir piemērots sterilizācijai. Tomēr, ja produktam ir augsts vai neparasts mikrobiālās kontaminācijas risks (piem., produkts aktīvi veicina mikroorganismu augšanu, pirms iepildīšanas ilgstoši jāglabā vai netiek apstrādātas galvenokārt slēgtos traukos), preparatīvās formas sagatavošanu veic vismaz C kategorijas vidē. Arī ziedes, krēmus, suspensijas un emulsijas pirms terminālās sterilizācijas sagatavo vismaz C kategorijas vidē.

Atkāpjoties no augstāk minētās prasības gatavošanu veikt vismaz C kategorijas vidē, izņēmuma gadījumos, piem., ja ražošanā rodas pulveris/putekļi, ko ar saprātīgiem līdzekļiem novērst nav iespējams, produktu, kas termināli jāsterilizē, drīkst gatavot D kategorijas vidē. Lai īstenotu darbu D kategorijas vidē šajā izņēmuma gadījumā, ražotājs veic riska novērtējumu un piemēro piemērotus pasākumus, lai nodrošinātu, ka nav nelabvēlīgas ietekmes uz produkta kvalitāti. To dokumentē kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu.

- VII.1.2. Primārā iepakojuma taru un elementus tīra, izmantojot validētus procesus, lai nodrošinātu, ka kontaminācija ar daļiņām, endotoksīniem/pirogēniem un mikrobioloģiskā kontaminācija tiek pienācīgi kontrolēti.

<sup>(14)</sup> Šajā pielikumā "termināla sterilizācija" ir tāda letāla sterilizācijas līdzekļa vai apstākļu piemērošana gala tarā iepildītam produktam, kurā sasniedz iepriekš noteiktu sterilitātes nodrošināšanas līmeni  $10^{-6}$  vai par to zemāku (t. i., teorētiskā varbūtība, ka sterilizētajā vienībā vai uz tās ir viens dzīvotspējīgs mikroorganisms, līdzinās  $1 \times 10^{-6}$  vai to nesasniedz).

- VII.1.3. Terminālai sterilizācijai paredzētu produktu iepildi veic vismaz C kategorijas vidē. Tomēr, ja produkts ir pakļauts neparastam vides kontaminācijas riskam (piemēram, iepilde notiek lēni, tarai ir plats kakliņš vai pirms noslēgšanas nevar nebūt atklāta videi īsāku laiku par dažām sekundēm), produktu iepilda A kategorijas vidē ar vismaz C kategorijas apkārtējo vidi, ja vien netiek īstenoti papildu pasākumi, kas nodrošina, ka tas nelabvēlīgi neietekmē produkta kvalitāti, un tādā gadījumā iepilde notiek vismaz D kategorijas vidē.
- VII.1.4. Lai pirms iepildes gatavā produkta tarā samazinātu mikrobioloģiskās kontaminācijas un daļiņu līmeni, lielapjoma šķīduma pārstrāde, ja iespējams, ietver filtrēšanas posmu ar filtru, kas aiztur mikroorganismus, un noteic maksimālo ilgumu starp sagatavošanu un iepildi.
- VII.1.5. Dažādu kategoriju vidē veicamo darbību piemēri ir sniegti 3. tabulā.

3. tabula

**Darbību un kategoriju piemēri sagatavošanas un pārstrādes darbībām ar terminālu sterilizāciju**

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A kategorija | Produktu iepilde, ja ir neparasts/augsts mikrobiālās kontaminācijas risks, izņemot ja saskaņā ar VII.1.3. iedaļu var pamatot zemākas kategorijas izmantošanu.                                                                                                                                                                       |
| C kategorija | <p>Šķīdumu sagatavošana, ja ir neparasts/augsts mikrobiālās kontaminācijas risks, ja vien nevar saskaņā ar VII.1.1. iedaļas otro daļu pamatot D kategorijas vides izmantošanu.</p> <p>Produktu iepilde (ja vien netiek prasīta A kategorija), ja vien nevar saskaņā ar VII.1.3. iedaļu pamatot D kategorijas vides izmantošanu.</p> |
| D kategorija | Šķīdumu un sastāvdaļu sagatavošana vēlākai iepildei.                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**VII.2. Aseptiska sagatavošana un pārstrāde**

- VII.2.1. Aseptisko procesu dokumentē kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu. Konkrētāk, identificē un novērtē ar aseptisko procesu saistītos riskus un visas ar to saistītās prasības, un noteic attiecīgas kontroles, arī šo kontroļu pieņemšanas kritērijus, monitoringa prasības un to rezultativitātes pārbaudi. Šo risku kontroles metodes un procedūras ir skaidri aprakstītas un ieviestas. Pieņemtos atlikušos riskus oficiāli dokumentē.
- VII.2.2. Ražotnes piesardzības pasākumus mikrobiālās un daļiņradītas kontaminācijas un kontaminācijas ar endotoksīniem/pirogēniem samazināšanai apraksta kontaminācijas kontroles stratēģijā un īsteno aseptiskās vides sagatavošanā, visos pārstrādes posmos (arī posmos pirms un pēc nefasēta produkta sterilizācijas) un līdz brīdim, kad produkts ir hermētiski noslēgts gala tarā. Tirtelpās līdz minimumam samazina tādu materiālu klātbūtni, kas var radīt daļiņas un šķiedras.
- VII.2.3. Ja iespējams, izmanto tādu aprīkojumu kā IPBS, izolatori vai citas sistēmas, lai mazinātu vajadzību pēc kritiskas iejaukšanās <sup>(15)</sup> A kategorijas vidē un līdz minimumam samazinātu kontaminācijas risku. Var apsvērt arī, vai tiešas kritiskas cilvēka iejaukšanās novēršanas labad process nav jārobotizē vai jāautomatizē (piem., sausās termiskās sterilizācijas tunelis, automatizēta ievietošana liofilizatorā, sterilizācija uz vietas).
- VII.2.4. Dažādu kategoriju vidē veicamo darbību piemēri ir sniegti 4. tabulā.

<sup>(15)</sup> Šajā pielikumā "kritiska iejaukšanās" ir iejaukšanās kritiskajā zonā.

## 4. tabula

**Darbību un kategoriju piemēri aseptiskas sagatavošanas un pārstrādes darbībām**

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A kategorija | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Iepildes iekārtas aseptiska montāža.</li> <li>— Aseptiskos apstākļos veidoti savienojumi (kur ir atklātas sterilizētas produktu skarošas virsmas) posmā aiz galīgā sterilizācijas klases filtra. Kad vien iespējams, šos savienojumus sterilizē ar tvaiku uz vietas.</li> <li>— Aseptiska maisījumu gatavošana un sajaukšana.</li> <li>— Sterila nefasēta produkta, taras un noslēgšanas elementu papildināšana.</li> <li>— Neaizsargātu (piem., neiepakotu) priekšmetu izņemšana no sterilizatoriem un atdzesēšana.</li> <li>— Vēl neiepakotu sterilu primārā iepakojuma elementu novietošana uz aseptiskas iepildes līnijas un transportēšana pa to.</li> <li>— Aseptiska iepilde, tādas taras kā ampulu hermētiska noslēgšana, flakonu aizvēršana, vaļēju vai daļēji noslēgtu flakonu pārvietošana.</li> <li>— Liofilizatora piepildīšana.</li> </ul> |
| B kategorija | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Apkārtējā atbalsta vide A kategorijai (ja darbības nenotiek izolatorā).</li> <li>— Tāda no apkārtējās vides aizsargātu aprīkojuma, elementu un palīgaprīkojuma transportēšana pa konveijeru vai novietošana, kas paredzēta nogādāšanai A kategorijas vidē.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| C kategorija | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Filtrējamo šķīdumu sagatavošana, arī paraugu ņemšana un dispensēšana.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| D kategorija | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Aprīkojuma tīrīšana.</li> <li>— Darbs ar elementiem, aprīkojumu un piederumiem pēc tīrīšanas.</li> <li>— Tīrīto elementu, aprīkojuma un piederumu montāža HEPA filtrētā gaisa plūsmā pirms sterilizācijas.</li> <li>— Slēgtu un sterilizētu, vienreizlietojamu sistēmu montāža, izmantojot būtībā sterila savienojuma ierīces <sup>(1)</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

(<sup>1</sup>) Šajā pielikumā "būtībā sterila savienojuma izveides ierīce" ir ierīce, kas samazina kontaminācijas risku savienošanas procesā; šādu savienojumu var izveidot vai nu mehāniski, vai saplūdinot.

VII.2.5. Attiecībā uz produktiem, kuru galīgo sastāvu nevar filtrēt, par piemērotiem uzskata šādus pasākumus:

- visu aprīkojumu, kas nonāk saskarē ar produktiem, sastāvdaļām un elementiem, pirms lietošanas sterilizē,
- visas izejvielas vai starpposma ražošanas resursus sterilizē un pievieno aseptiski,
- nefasētus šķīdumus vai starpposma ražošanas resursus sterilizē.

VII.2.6. Tāda sterilizēta aprīkojuma, sastāvdaļu un palīgaprīkojuma, kas tieši vai netieši skar produktu, iepakojumu, montāžu un sagatavošanu uzskata par aseptisku procesu un veic A kategorijas vidē ar B kategorijas apkārtējo vidi. Produkta iepildes līnijas uzstādīšanu un iepildes procesu uzskata par aseptisku procesu un veic A kategorijas vidē ar B kategorijas apkārtējo vidi. Ja izmanto izolatoru, apkārtējā vide atbilst šā pielikuma III.3.3. iedaļai.

VII.2.7. Tādu produktu formu kā ziedes, krēmi, suspensijas un emulsijas sagatavošanu un iepildi veic A kategorijas vidē ar B kategorijas apkārtējo vidi, ja produkts un elementi saskaras ar vidi un produkts pēc tam netiek filtrēts (caur sterilizācijas kvalitātes filtru) vai netiek pēc tam termināli sterilizēts. Ja izmanto izolatoru vai IPBS, apkārtējā vide atbilst šā pielikuma III.3.3. iedaļai.

- VII.2.8. Aseptiskos savienojumus veic A kategorijas vidē ar B kategorijas apkārtējo vidi, ja vien pēc tam tos nesterilizē uz vietas, vai neveic, izmantojot būtībā sterila savienojuma ierīces, kas līdz minimumam samazina jebkādu iespējamu kontamināciju no tuvākās vides. Būtībā sterila savienojuma ierīces ir projektētas tā, lai samazinātu kontaminācijas risku. Ja izmanto izolatoru, apkārtējā vide atbilst šā pielikuma III.3.3. iedaļai.

Attiecīgi novērtē aseptiskos savienojumus un pārbauda to efektivitāti.

- VII.2.9. Aseptiskas manipulācijas (arī tāda savienojuma ierīces, kas nav būtībā sterils) samazina līdz minimumam, izmantojot inženiertehniskus projektēšanas risinājumus, piemēram, iepriekš samontētu un sterilizētu aprīkojumu. Kad vien iespējams, produktu tieši skarošas caurules un skarošu aprīkojumu samontē iepriekš un sterilizē uz vietas.

- VII.2.10. Izveido sarakstu ar atļautajām un kvalificētajām iejaukšanās darbībām (gan procesā paredzētajām<sup>(16)</sup>, gan korigējošām), kas var notikt ražošanā. Procesā paredzēto un korigējošo iejaukšanās darbību veidu un to, kā tās veikt, vispirms izvērtē saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem un aseptiskā procesa simulācijas rezultātiem, un pastāvīgi atjaunina.

Iejaukšanās darbības rūpīgi izstrādā tā, lai nodrošinātu, ka vides, procesa un produkta kontaminācijas risks tiek faktiski samazināts līdz minimumam, arī ņemot vērā jebkādu ietekmi uz gaisa plūsmām un kritiskajām virsmām<sup>(17)</sup>, un produktiem. Kad vien iespējams, izmanto inženiertehniskus risinājumus, lai operatoru iesaisti iejaukšanās darbībās samazinātu līdz minimumam. Vienmēr jāievēro aseptiskas metodes, arī sterilu instrumentu izmantošana manipulācijām.

Neatļautas/nekvalificētas iejaukšanās darbības veic tikai ārkārtas apstākļos, pienācīgi ņemot vērā ar iejaukšanās darbību saistītos riskus un saņemot kvalitātes struktūrvienības atļauju. Turklāt informāciju par veikto iejaukšanās darbību protokolē, to rūpīgi novērtē kvalitātes nodaļa un pienācīgi ņem vērā sērijas izlaidē.

- VII.2.11. Iejaukšanās darbības un apturēšanas notikumus fiksē sērijas protokolā. Katru līnijas apturēšanas notikumu vai iejaukšanās darbību pietiekamā apmērā dokumentē sērijas protokolos, norādot attiecīgo laiku, notikuma ilgumu un iesaistītos operatorus.

- VII.2.12. Pēc iespējas līdz minimumam samazina katras aseptiskās sagatavošanas un pārstrādes daļas ilgumu, un noteic validētus maksimālos laikus, tajā skaitā:

- turēšanas ilgumu starp aprīkojuma, elementu un taras tīrīšanu, žāvēšanu un sterilizāciju,
- sterilizēta aprīkojuma, elementu un taras turēšanas ilgumu pirms lietošanas un iepildes/montāžas laikā,
- attiecībā uz tādu dekontaminētu vidi kā IPBS vai izolators, turēšanas ilgumu pirms lietošanas,
- laiku no produkta gatavošanas sākuma līdz sterilizācijai vai filtrēšanai caur filtru, kas aiztur mikroorganismus (attiecīgā gadījumā), līdz aseptiskās iepildes procesa beigām. Katram produktam maksimālo pieļaujamo laiku noteic, ņemot vērā tā sastāvu un glabāšanas metodi,
- sterilizētā produkta turēšanas ilgumu pirms iepildes,
- aseptiskās pārstrādes laiku, un
- iepildes laiku.

<sup>(16)</sup> Šajā pielikumā "procesā paredzētās iejaukšanās darbības" ir iejaukšanās darbības, kas ir neatņemama aseptiskā procesa sastāvdaļa un ir nepieciešamas uzstādīšanai, parastai darbībai vai monitoringam (piem., aseptiska montāža, taras papildināšana, vides paraugu ņemšana), un kas ir paredzētas attiecīgajās standarta ekspluatācijas procedūrās / darba instrukcijās.

<sup>(17)</sup> Šajā pielikumā "kritiska virsma" ir virsma, kas var tieši saskarties ar produktu vai kā citādi tieši ietekmēt produkta vai tā taras vai noslēgšanas elementu sterilitāti / kontaminācijas neesību.

- VII.2.13. Aseptiskās darbības (arī aseptisko procesu simulāciju) regulāri pārbauda darbinieki ar īpašām zināšanām par aseptisku pārstrādi, lai pārbaudītu šādu darbību pareizu izpildi, arī operatora izturēšanos tūrtelpā, un lai novērstu nepiemērotu praksi, ja tāda tiek atklāta.

### VII.3. Nobeiguma darbības

- VII.3.1. Atvērtu primārā iepakojumu taru uztur A kategorijas vides apstākļos ar attiecīgajai tehnoloģijai piemērotu attiecīgu apkārtējo vidi, kā aprakstīts III.3.3. iedaļā. Uz daļēji noslēgtiem flakoniem vai iepriekš iepildītām šļircēm attiecas arī VII.7.6. iedaļā sniegtie papildu apsvērumi.

- VII.3.2. Gala taru noslēdz ar pienācīgi validētām metodēm.

- VII.3.3. Ja gala taru noslēdz saplūdinot (piem., izmantojot pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas (*Blow-Fill-Seal*) vai formēšanas-iepildes-noslēgšanas (*Form-Fill-Seal*) tehniku, maza un liela tilpuma parenterāli ievadāma produkta maisījumus, stikla vai plastmasas ampulas), noteic kritiskos parametrus un mainīgos lielumus, kas ietekmē hermētiskā noslēguma veselumu, un darbību laikā tos faktiski kontrolē un monitorē.

Stikla ampulām, pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas vienībām un maztilpuma tarai ( $\leq 100$  ml), kas noslēgti saplūdinot, veic 100 % veseluma testēšanu, izmantojot validētas metodes. Attiecībā uz saplūdinot noslēgtu lieltilpuma taru ( $> 100$  ml) var būt pieņemama samazināta paraugu ņemšana, ja tas ir zinātniski pamatoti un balstās uz datiem, kas apliecina esošā procesa konsekvenci un augstu procesa kontroles līmeni. Vizuāla pārbaude nav pieņemama veseluma testēšanas metode.

- VII.3.4. Ja izmantotās sistēmas nav saplūdināšana, izmantojot validētas metodes, ņem produkta paraugus un pārbauda neskartību. Testēšanas biežumu noteic, balstoties uz zināšanām par izmantoto taru un noslēgšanas sistēmām un pieredzi ar tām. Paraugu ņemšanas plāns ir zinātniski pamatots un balstās uz tādu informāciju kā datiem par piegādātāja pārvaldību, iepakojuma elementu specifikācijām un zināšanām par ražošanas procesu.

- VII.3.5. Vakuumā hermētiski noslēgtai tarai testē to, vai kādā attiecīgā pirms sertifikācijas/izlaides iepriekš noteiktā laikā un glabāšanas laikā tā tur vakuumu.

- VII.3.6. Taras noslēgšanas neskartības validēšanā ņem vērā visas pārvadāšanas vai nosūtīšanas prasības, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt taras neskartību (piem., dekompresija vai galējas temperatūras).

- VII.3.7. Ja flakona vāciņu uzspiešanas aprīkojums var radīt lielu daudzumu dzīvotnespējīgu daļiņu, pret daļiņradītu kontamināciju veic tādus pasākumus kā aprīkojuma novietošana fiziski nodalītā stacijā, kas aprīkota ar pietiekamu gaisa ekstrakcijas sistēmu.

- VII.3.8. Aseptiski iepildītu produktu flakonu noslēgšanu var veikt kā aseptisku procesu, izmantojot sterilizētus vāciņus, vai kā tīru procesu ārpus aseptiskās pārstrādes zonas. Ja izmanto pēdējo minēto iespēju, flakonus A kategorijas vides apstākļos aizsargā līdz izejas vietai no aseptiskās pārstrādes zonas, un pēc tam noslēgtos flakonus ar A kategorijas gaisa padevi<sup>(18)</sup> aizsargā līdz vāciņa uzspiešanai. A kategorijas gaisa padeves apkārtējā atbalsta vide atbilst vismaz D kategorijas prasībām.

Ja noslēgšana ir manuāls process, to veic A kategorijas vides apstākļos vai nu pienācīgi konstruētā izolatorā, vai A kategorijas vidē ar B kategorijas apkārtējo vidi.

<sup>(18)</sup> Šajā pielikumā "A kategorijas gaisa padeve" ir caur filtru izplūdis gaiss, kas kvalificēts par tādu, kurš daļiņu kopskaita ziņā spēj radīt A kategorijas kvalitātes gaisu, bet par kuru nav prasības nepārtraukti monitorēt kopējo daļiņu skaitu vai nodrošināt atbilstību A kategorijas dzīvotnespējīgu organismu monitoringa robežvērtībām.

- VII.3.9. Ja aseptiski iepildīta produkta noslēgšanu veic kā tīru procesu ar A kategorijas gaisa padeves aizsardzību, pirms noslēgšanas izbrāķē flakonus, kam aizbāžņu trūkst vai tie ir necentrēti. Izmanto attiecīgi kvalificētas, automatizētas metodes aizbāžņa augstuma noteikšanai.
- VII.3.10. Ja noslēgšanas stacijā ir nepieciešama cilvēka iejaukšanās, izmanto attiecīgus tehnoloģiskus un organizatoriskus pasākumus, kas novērstu tiešu saskari ar flakoniem un līdz minimumam samazinātu kontamināciju. Nepieciešamo apstākļu nodrošināšanai var noderēt IPBS un izolatori.
- VII.3.11. Visu taru, kur iepildīti parenterāli ievadīti produkti, pārbauda atsevišķi, lai konstatētu ārēju kontamināciju vai citus defektus. Kvalificēšanā un balstoties uz risku un vēsturiskajām zināšanām, noteic defektu klasifikāciju, arī to kritiskumu. Faktori, kas jāņem vērā, cita starpā ietver defekta iespējamo ietekmi uz ārstēto dzīvnieku un ievadīšanas ceļu. Izveido defektu bibliotēku, kas aptver visus zināmos defektu veidus, un to izmanto ražošanas un kvalitātes nodrošināšanas darbinieku apmācībai.

Kritiskus defektus identificē uzreiz, nevis vēlāk tad, kad ņem paraugus no pieņemamas taras un to pārbauda. Ja kritisks defekts tiek konstatēts pēc tam, tiek iedarbināta izmeklēšana, jo tas liecina par iespējamu sākotnējā pārbaudes procesa kļūdu.

Sērijas, kam salīdzinājumā ar parasto defektu skaitu ražošanas procesā (uz parasto datu un tendenču datu pamata) ir neparasts defektu līmenis, izmeklē.

- VII.3.12. Ja pārbaudes veic manuāli, nodrošina piemērotus un kontrolētus apgaismojuma un apkārtējās vides apstākļus. Pārbaudzi biežumu pienācīgi kontrolē un kvalificē. Operatori, kas veic pārbaudi, vismaz reizi gadā piedalās vizuālās pārbaudes kvalificēšanā (lietojot redzes korekcijas lēcas, ja tādas parasti tiek lietotas). Kvalificēšanu veic, izmantojot attiecīgus ražotāja defektu bibliotēkas komplektu paraugus un ņemot vērā vissliktākos scenārijus (piem., pārbaudes laika, līnijas ātruma, – ja produktu operatoram pievada ar konveijera sistēmu, – taras lieluma vai noguruma ziņā), un tā ietver arī redzes pārbaudes. Darba apstākļi ir piemēroti tam, lai uzmanības novēršanu samazinātu līdz minimumam, un operatora noguruma mazināšanai līdz minimumam izmanto biežus attiecīga ilguma pārtraukumus.
- VII.3.13. Ja izmanto automatizētas pārbaudes metodes, procesu validē, lai atklātu zināmus defektus (kas var ietekmēt produkta kvalitāti vai drošumu). Automatizēto metožu veikspēja ir līdzvērtīga manuālās pārbaudes metodēm vai labāka par tām. Izmantojot reprezentatīvus defektus, pirms palaišanas un regulāri visā sērijas ražošanā pārbauda aprīkojuma veikspēju.
- VII.3.14. Pārbaudes rezultātus fiksē uzskaitē, un norāda defektu veidu un skaita tendences. Pamatojoties uz statistikas principiem, noteic arī izbrāķēšanas līmeņu tendences saistībā ar dažādiem defektu veidiem. Ja novēro nelabvēlīgas tendences, novērtē ietekmi uz tirgū esošajām sērijām.

## VII.4. Sterilizācija

### VII.4.1. Vispārīgās prasības

- VII.4.1.1. Ja iespējams, gatavo produktu validētā un kontrolētā sterilizācijas procesā sterilizē termināli, jo tā gūst lielāku sterilitātes nodrošinājumu, nekā validētā un kontrolētā sterila filtrācijas procesā un/vai aseptiskā pārstrādē. Ja produkta termināla sterilizācija nav iespējama, apsver, vai neizmanto terminālu pēcseptiskās pārstrādes termisko apstrādi <sup>(19)</sup> kombinācijā ar aseptisku procesu, kas sniegtu labāku sterilitātes nodrošinājumu.

<sup>(19)</sup> Šajā pielikumā "termināla pēcseptiskās pārstrādes termiskā apstrāde" ir tāds termināls mitrās termiskās apstrādes process, ko izmanto pēc aseptiskas pārstrādes, par kuru ir pierādīts nodrošināts sterilitātes līmenis  $\leq 10^{-6}$ , bet kurā nav izpildītas prasības par sterilizāciju ar ūdens tvaiku (piemēram,  $F_0 \geq 8$  min). Tā var būt lietderīga arī tādu vīrusu iznīcināšanai, ko var nebūt izdevies likvidēt filtrācijā.

- VII.4.1.2. Sterilizācijai izmantotā aprīkojuma un cikla/programmas izvēle, konstrukcija un atrašanās vieta balstās uz zinātniskiem principiem un datiem, kas apliecina sterilizācijas procesa atkārtojamību un uzticamību. Visus parametrus definē un kritiskos parametrus kontrolē, monitorē un protokolē.
- VII.4.1.3. Visus sterilizācijas procesus validē. Validēšanas testos ņem vērā produkta sastāvu, glabāšanas apstākļus un maksimālo laiku starp sterilizējamā produkta vai materiāla sagatavošanas sākumu un sterilizāciju. Pirms īstenot sterilizācijas procesu, ar fizikāliem mērījumiem un, ja nepieciešams, ar bioloģiskiem indikatoriem <sup>(20)</sup> validē tā piemērotību produktam un aprīkojumam un cik iedarbīgi tas panāk vēlamās sterilizācijas apstākļus visās katra veida sterilizējamo vienību kopuma daļās. Lai sterilizācija būtu rezultatīva, procesu izstrādā ar drošību, ka vajadzīgā apstrāde notiks visam produktam un aprīkojuma un elementu virsmām.
- VII.4.1.4. Īpašu uzmanību pievērš gadījumiem, kad pieņemtā produkta sterilizācijas metode nav aprakstīta farmakopejas pašreizējā izdevumā vai tiek izmantota produktam, kas nav vienkāršs ūdens šķīdums. Ja iespējams, izraudzītā metode ir termiska sterilizācija.
- VII.4.1.5. Visiem sterilizācijas procesiem noteic validētas sterilizējamo vienību ievietošanas shēmas, un izvietojuma shēmas periodiski no jauna validē. Kā vispārējā sterilizējamā kopuma validēšanas stratēģijas daļu aplūko arī maksimālo un minimālo sterilizējamo kopumu.
- VII.4.1.6. Sterilizācijas procesa derīgumu pārskata regulāros intervālos, balstoties uz risku. Par visnelabvēlīgākajām uzskatīto izvietojuma shēmu termiskās sterilizācijas ciklus no jauna validē vismaz reizi gadā. Citas izvietojuma shēmas validē tādā attiecīgā biežumā, ko pamato kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu.
- VII.4.1.7. Visiem sterilizācijas procesiem noteic un ievēro parastos darbības parametrus, piem., fizikālos parametrus un ievietošanas shēmas.
- VII.4.1.8. Ievieš mehānismus, kā atklāt tādus sterilizācijas ciklus, kas neatbilst validētajiem parametriem. Izmeklē katru neveiksmīgu sterilizāciju vai katru sterilizāciju, kas atšķiras no validētā procesa (piem., ar tādiem garākiem vai īsākiem posmiem kā karsēšanas cikli).
- VII.4.1.9. Kā papildu metodi sterilizācijas procesa validēšanas atbalstam izmanto piemērotus bioloģiskus indikatorus, kas izvietoti piemērotās vietās. Bioloģiskos indikatorus glabā un izmanto saskaņā ar ražotāja norādījumiem. Ja validēšanas atbalstam un/vai sterilizācijas procesa (piem., ar etilēnoksidu) monitoringam izmanto bioloģiskus indikatorus, katrā sterilizācijas ciklā testē pozitīvas kontroles indikatorus. Turklāt, ja izmanto bioloģiskus indikatorus, veic stingrus piesardzības pasākumus, lai izvairītos no mikrobiālas kontaminācijas pārņemšanas uz ražošanas procesu vai citiem testēšanas procesiem. Bioloģisko indikatoru rezultātus vien nedrīkst izmantot par citu kritisku parametru un procesa konstrukcijas elementu aizstājējiem.
- VII.4.1.10. Svarīgi ir nodrošināt bioloģisko indikatoru uzticamību. Tādēļ piegādātāji ir kvalificēti, un pārvadāšanas un glabāšanas apstākļus kontrolē, lai nodrošinātu, ka nepazeminās to kvalitāte. Pirms jaunas bioloģisko indikatoru sērijas/virssērijas izmantošanas pārbauda sērijas/virssērijas indikatororganisma populāciju, tīrību un identitāti. Citiem kritiski svarīgiem parametriem, piem., D vērtībai <sup>(21)</sup> vai Z vērtībai <sup>(22)</sup>, parasti var izmantot kvalificētā piegādātāja izsniegto sērijas sertifikātu.

<sup>(20)</sup> Šajā pielikumā "bioloģiski indikatoru" ir mikroorganismu populācija, kas piemērotā barotnē (piem., šķīdumā, traukā vai uz noslēgšanas elementa) ir inokulēta un novietota sterilizatorā vai kopā ar sterilizējamajām vienībām, vai noteiktās vietās telpā, lai noteiktu fizikāla vai ķīmiska procesa iedarbīgumu sterilizācijas vai dezinfekcijas ciklā. Pārbaudes mikroorganismu izraugās un validē, balstoties uz tā izturību pret konkrēto procesu. Bioloģiskā indikatora kvalitāte ir atkarīga no ienākošās virssērijas D vērtības, mikrobioloģisko organismu skaita un tīrības.

<sup>(21)</sup> Šajā pielikumā "D vērtība" ir sterilizācijas parametra vērtība (ilgums vai absorbētā deva), kas vajadzīga, lai samazinātu dzīvotspējīgo mikroorganismu skaitu līdz 10 % no sākotnējā skaita.

<sup>(22)</sup> Šajā pielikumā "Z vērtība" ir temperatūras starpība, kas izraisa bioloģisko indikatoru D vērtības desmitkārtīgas izmaiņas.

VII.4.1.11. Produktus, aprīkojumu un sastāvdaļas, kam nav bijis sterilizācijas procesa, ar piemērotiem līdzekļiem skaidri nošķir no tiem, kam sterilizācijas process ir bijis. Aprīkojumu, ko izmanto produktu pārvietošanai, piemēram, grozus vai paplātes, citas aprīkojuma vienības un/vai elementus, skaidri marķē (vai izseko elektroniski), norādot produkta nosaukumu un sērijas numuru un sniedzot norādi par to, vai tas ir sterilizēts. Ja tas lietderīgi, drīkst izmantot tāds indikatorus kā autoklāva lente vai apstarošanas indikatori, lai norādītu, vai sērija (vai apakšsērijas materiāls, elements, aprīkojums) ir sterilizēta(-i). Jānorāda, ka šie indikatori tikai liecina, ka ir noticis sterilizācijas process, bet neliecina par produkta sterilitāti vai nepieciešamā sterilitātes nodrošināšanas līmeņa sasniegšanu.

VII.4.1.12. Par katru sterilizācijas ciklu ir pieejami sterilizācijas protokoli. Katram ciklam ir unikāls identifikators. Šos protokolus pārbauda un uzskata sērijas sertifikācijas/izlaides procedūras daļu.

VII.4.1.13. Vajadzības gadījumā materiālus, aprīkojumu un elementus sterilizē ar konkrētajam materiālam piemērotām validētām metodēm. Pēc sterilizācijas nodrošina attiecīgu aizsardzību, kas novērš atkārtotu kontamināciju.

Ja sterilizētus priekšmetus neizmanto tūlīt pēc sterilizācijas, tos glabā pienācīgi hermētiski slēgtā iepakojumā un noteic maksimālo turēšanas ilgumu. Ja tas pamatoti, ar vairākiem sterila iepakojuma slāņiem iepakotas sastāvdaļas nav jāglabā tūlītējā, ja sterilās pakas neskartība un konfigurācija ir tādi, ka operatori priekšmetus viegli dezinficēt pārvietošanā uz A kategorijas vidi (piem., izmantojot vairākus sterilus pārklājumus, ko katrā pārvietošanā no zemākas kategorijas vides uz augstākas kategorijas vidi var noņemt). Ja aizsardzību panāk, priekšmetu ieliekot hermētiski noslēgtā iepakojumā, šo iepakojuma procesu veic pirms sterilizācijas.

VII.4.1.14. Sterilizētus materiālus, aprīkojumu, elementus un palīgaprīkojumu hermētiski noslēgtā iepakojumā uz A kategorijas vidi pārvieto, izmantojot attiecīgas validētas metodes (piemēram, gaisa slūžas vai pārejas lūkas), hermētiski slēgto iepakojumu turklāt dezinficējot no ārpuses. Var apsvērt arī, vai neizmantojot ātrās pārvietošanas porta <sup>(23)</sup> tehnoloģiju. Pierāda, ka ar izmantotajām metodēm rezultatīvi kontrolē iespējamo A un B kategorijas zonu kontaminācijas risku, un pierāda arī, ka dezinfekcijas procedūra jebkādu kontamināciju uz iepakojuma rezultatīvi samazina līdz pieņemamam līmenim, lai attiecīgo priekšmetu varētu pārvietot uz B un A kategorijas zonām.

VII.4.1.15. Ja materiālus, aprīkojumu, elementus un palīgaprīkojumu sterilizē hermētiski noslēgtā iepakojumā vai tarā, iepakojumu kvalificē tā, lai līdz minimumam samazinātu daļiņradītas, mikrobiālas, endotoksīnu/pirogēnu radītas vai ķīmiskas kontaminācijas risku un lai tas saderētu ar izraudzīto sterilizācijas metodi. Iepakojuma hermētiskās noslēgšanas procesu validē. Validēšanā ņem vērā sterilās aizsargbarjeras sistēmas neskartību, maksimālo turēšanas ilgumu pirms sterilizācijas un sterilizētajiem priekšmetiem noteikto maksimālo glabāšanas laiku. Katram sterilizētajam priekšmetam pirms lietošanas pārbauda sterilās aizsargbarjeras sistēmas neskartību.

VII.4.1.16. Attiecībā uz materiāliem, aprīkojumu, sastāvdaļām un palīgaprīkojumu, kas ne tieši, ne netieši neskar produktu un kas ir nepieciešami aseptiskai pārstrādei, bet ko nevar sterilizēt, ievieš rezultatīvu un validētu dezinfekcijas un pārvietošanas procesu. Pēc dezinfekcijas šos priekšmetus aizsargā, lai novērstu atkārtotu kontamināciju. Vides monitoringa programmā iekļauj šos un arī citus priekšmetus, kas ir potenciāli kontaminācijas ceļi.

#### VII.4.2. Termiskā sterilizācija

VII.4.2.1. Katru termiskās sterilizācijas ciklu vai nu elektroniski, vai papīra formātā fiksē protokolā, izmantojot aprīkojumu ar piemērotu precizitāti un precīzumspēju. To kontroles un monitoringa instrumentu klāstā, ar kuriem izmantotajā sistēmā atklāj validētajām cikla parametru prasībām neatbilstošus ciklus un šādus ciklus pārtrauc vai izbrāķē, ir drošības pasākumi un/vai dublēšanas risinājumi (piem., ar neatkarīgām kontroles un monitoringa sistēmām savienotas dubleksas/dubultas zondes).

<sup>(23)</sup> Šajā pielikumā "ātrās pārvietošanas sistēma/ports" ir sistēma, ko izmanto priekšmetu pārvietošanai uz IPBS vai izolatoriem un kas līdz minimumam samazina risku kritiskajai zonai. Kā piemēru var minēt ātrās pārvietošanas konteineru ar alfa/beta portu.

- VII.4.2.2. Kontrolei un/vai reģistrēšanai izmantoto temperatūras zonžu novietojumu noteic validēšanā, ņemot vērā sistēmas konstrukciju un tā, lai pareizi reģistrētu un atspoguļotu parastos cikla apstākļus. Validēšanas testos pierāda sistēmas kontroles un reģistrācijas zonžu atrašanās vietu piemērotību un ietver šo zonžu darbības un atrašanās vietas verifikāciju, kas notiek, validēšanai izmantojot neatkarīgu monitoringa zondi, kas atrodas vienā un tajā pašā vietā.
- VII.4.2.3. Viss sterilizējamais kopums vajadzīgo temperatūru sasniedz pirms sterilizācijas laika mērīšanas sākuma. Sterilizācijas ciklos, ko kontrolē, izmantojot standartzondi, kas novietota pie sterilizējamo vienību kopuma, īpašu uzmanību pievērš tam, lai nodrošinātu, ka sterilizējamo vienību zondes temperatūra tiek kontrolēta noteiktā temperatūras diapazonā pirms cikla sākuma.
- VII.4.2.4. Pēc termiskās sterilizācijas cikla augstās temperatūras posma pabeigšanas veic piesardzības pasākumus, lai novērstu sterilizēto vienību kopuma kontamināciju dzesēšanā. Jebkuru dzesēšanas šķidrumu vai gāzi, kas nonāk saskarē ar produktu vai sterilizēto materiālu, sterilizē. Papildu prasības, kas jāpiemēro, ja ir atļauta parametriskā izlaide, ir noteiktas IX pielikumā.
- VII.4.3. *Mitrā termiskā sterilizācija*
- VII.4.3.1. Mitro termisko sterilizāciju var veikt ar tvaiku (tiešā vai netiešā saskarē), vai ar tādām citām sistēmām kā pārkarsēta ūdens sistēmas (ar kaskādes vai iegremdēšanas cikliem), ko var izmantot tarai, kuru citas sterilizācijas cikla konfigurācijas var sabojāt (piem., pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas procesā iegūta tara, plastmasas maisiņi).
- VII.4.3.2. Sterilizējamās vienības, kas nav produkti hermētiski noslēgtā tarā, ir sausas un iepakotas aizsargbarjeras sistēmā, kura nodrošina gaisa izvadišanu un tvaika iekļūšanu un novērš atkārtotu kontamināciju pēc sterilizācijas. Visas sterilizatorā ievietotās vienības pēc izņemšanas no sterilizatora ir sausas. Sterilizējamo vienību sausumu apstiprina, veicot vizuālu pārbaudi sterilizācijas procesā.
- VII.4.3.3. Attiecībā uz porainu ilglietojuma vienību sterilizācijas cikliem procesa monitoringam izmanto un reģistrē laiku, temperatūru un spiedienu. Katru sterilizēto vienību inspicē, pārliecinoties par nebojātību, par iepakojuma materiāla neskartību un pārbaudot mitrumu. Jebkuru vienību, par kuru konstatēts, ka tā neatbilst paredzētajam mērķim, izņem no ražošanas zonas un veic izmeklēšanu.
- VII.4.3.4. Autoklāviem, kas spēj izpildīt priekšvakuuma sterilizācijas ciklus, visā sterilizācijas periodā reģistrē kameras noteiktā temperatūru. Ja tas lietderīgi, drīkst izmantot arī sterilizējamo vienību zondes, bet vadības sistēma joprojām tiek saistīta ar sterilizējamo vienību kopuma validēšanu. Sistēmu "tvaicēšana uz vietas" temperatūru reģistrē attiecīgajās kondensāta novadišanas vietās visā sterilizācijas laikā. Porainu materiālu sterilizācijas ciklu validēšana ietver stabilizācijas laika<sup>(24)</sup>, ekspozīcijas ilguma, spiediena un temperatūras korelācijas un minimālās/maksimālās temperatūras diapazona aprēķinu ekspozīcijas laikā. Šķidrumu sterilizācijas ciklu validēšana ietver temperatūru, laiku un/vai  $F_0$  vērtību<sup>(25)</sup>. Kritiskajiem pārstrādes parametriem piemēro noteiktas robežvērtības (arī attiecīgas pielāides), un tos apstiprina kā sterilizācijas validēšanas un parastā cikla pieņemšanas kritēriju daļu.
- VII.4.3.5. Periodiski (parasti reizi nedēļā) veic sterilizatora hermētiskuma testus, ja ciklā ietilpst vakuuma fāze un ja sistēmā pēc sterilizācijas tiek atjaunots spiediens, kas ir zemāks par sterilizatora apkārtējās vides spiedienu.

<sup>(24)</sup> Šajā pielikumā "stabilizācijas laiks" ir laiks, kas paiet no sterilizācijas temperatūras sasniegšanas standarta mērījumu punktā līdz sterilizācijas temperatūras sasniegšanai visos sterilizējamo vienību kopuma punktos.

<sup>(25)</sup> Šajā pielikumā " $F_0$  vērtība" ir letalitāte, kas izteikta kā ekvivalents laiks minūtēs atsauces temperatūrā, ko process nodrošina sterilizējamajām vienībām, attiecībā uz mikroorganismiem, kam ir attiecīgā teorētiskā  $z$  vērtība.

- VII.4.3.6. Ja sterilizācijas procesā notiek gaisa caurpūte (piem., porainām autoklāvā apstrādājamām vienībām, liofilizatoru kamerās), pirms sterilizācijas un tās laikā nodrošina pietiekamu gaisa izvadīšanu. Saistībā ar autoklāviem tas ietver gaisa izvadīšanas testa ciklu (parasti to veic katru dienu) vai gaisa detektoru sistēmas izmantošanu. Sterilizējamo vienību kopumu izvieto tā, lai nodrošinātu efektīvu gaisa izvadīšanu un ūdens brīvu notecēšanu, lai novērstu kondensāta uzkrāšanos.
- VII.4.3.7. Deformāciju un bojājumus, kas var rasties tādai elastīgai termināli sterilizētai tarai, kas ražota, izmantojot pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas un formēšanas-iepildes-noslēgšanas tehnoloģijas, novērš ar attiecīgu cikla konfigurāciju un kontroli (piemēram, nosakot pareizu spiedienu, karsēšanas un dzesēšanas ātrumu un sterilizējamo vienību ievietošanas shēmas).
- VII.4.3.8. Ja sterilizācijai izmanto sistēmas "tvaicēšana uz vietas" (piem., attiecībā uz stacionāriem cauruļvadiem, tvertnēm un liofilizatora kamerām), šāda sistēma ir attiecīgi projektēta un validēta, lai nodrošinātu, ka vajadzīgā apstrāde notiek visām sistēmas daļām. Lai nodrošinātu, ka visas zonas tiek faktiski un reproducējami sterilizētas, sistēmas parastajā lietošanā attiecīgajās vietās monitorē temperatūru, spiedienu un laiku. Sākotnējā un kārtējā validēšanā pierāda, ka šīs vietas ir reprezentatīvas un korelē ar vislētāk uzsilstošajām vietām. Kad sistēma ir sterilizēta, veicot sterilizāciju ar tvaicēšanu uz vietas, tā līdz lietošanai saglabā atbilstību prasībām par neskartību un, ja to prasa attiecīgās darbības, tajā uztur pozitīvu spiedienu vai tā ir aprīkota ar sterilizācijas ventilācijas filtru.
- VII.4.3.9. Sterilizējamo šķidrumu sterilizācijas ciklos, kuros par siltumnesēju izmanto pārkarsētu ūdeni, uzkarsētais ūdens konsekventi sasniedz visus vajadzīgos saskares punktus. Sākotnējās kvalificēšanas testos iekļauj visa sterilizējamo vienību kopuma temperatūras kartēšanu. Aprīkojums tiek regulāri pārbaudīts, lai nodrošinātu, ka sprauslas (kur pievada ūdeni) nav nosprostotas un notekās nav netīrumu.
- VII.4.3.10. Sterilizējamo šķidrumu sterilizācijas validēšana pārkarsēta ūdens autoklāvā ietver visa sterilizējamo šķidrumu kopuma temperatūras kartēšanu un siltuma iekļūšanas dziļuma un reproducējamības testus. Visas sterilizējamo vienību daļas vienmērīgi sakarst un sasniedz noteiktajam laikam vēlamo temperatūru. Regulārās temperatūras monitoringa zondes korelē ar kvalificēšanas procesā noteiktajām visnelabvēlīgākajām vietām.
- VII.4.4. *Sausā termiskā sterilizācija*
- VII.4.4.1. Sausajā termiskajā sterilizācijā izmanto augstu gaisa vai gāzes temperatūru, lai sterilizētu produktus vai izstrādājumus. Tas ir īpaši noderīgs sterilizācijas veids grūti likvidējamu termiski noturīgu kontaminantu, piemēram, endotoksīnu/pirogēnu, termiskai likvidēšanai. Kad process tiek veikts parastajos ekspluatācijas apstākļos un noteiktajās robežās, laika un temperatūras kombinācija, kādai produkts, sastāvdaļas vai aprīkojums tiek pakļauti, nodrošina pietiekamu un reproducējamu letalitātes un/vai endotoksīnu/pirogēnu inaktivācijas/likvidēšanas līmeni. Procesu var veikt krāsnī vai nepārtrauktā tuneļa procesā, piem., attiecībā uz stikla taras sterilizāciju un depirogenizāciju.
- VII.4.4.2. Sausās termiskās sterilizācijas / depirogenizācijas tuneļus konfigurē tā, lai nodrošinātu, ka A kategorijas sterilizācijas zonas neskartību un darbības rādītājus aizsargā gaisa plūsma, uzturot attiecīgas spiedienu starpības un gaisa plūsmu caur tuneli. Novērtē gaisa spiedienu starpību profilus. Lai nodrošinātu apsildes profila saglabāšanu, novērtē jebkuru gaisa plūsmas izmaiņu ietekmi. Viss tunelim pievadītais gaiss plūst cauri vismaz HEPA filtram, un veic periodiskus testus (vismaz divas reizes gadā), lai pierādītu gaisa filtra veselumu. Turklāt attiecīgi sterilizē vai dezinficē visas tuneļa daļas, kas nonāk saskarē ar sterilizētiem elementiem.

Kritiskie procesa parametri, ko ņem vērā validēšanas un/vai parastās pārstrādes laikā, cita starpā ir šādi:

- lentes ātrums vai aiztures laiks sterilizācijas zonā,
- temperatūra – minimālā un maksimālā,

- siltuma iekļūšanas dziļums materiālā/izstrādājumā,
  - siltuma sadale/viendabīgums,
  - gaisa plūsmas, ko noteic ar gaisa spiedienu starpības profiliem, kas korelēti ar siltuma sadales un iekļūšanas dziļuma testiem.
- VII.4.4.3. Ja kāda elementa vai kādu produktu skaroša aprīkojuma /materiāla depirogenizācijas procesā izmanto termisku procesu, veic validēšanas testus, lai pierādītu, ka process nodrošina piemērotu  $F_h$  vērtību<sup>(26)</sup> un rezultātā endotoksīnu koncentrācija samazinās vismaz par  $3 \log_{10}$ . Ja tas tiek panākts, nav papildu prasības pierādīt sterilizāciju.
- VII.4.4.4. Validēšanā izmanto taru, kas papildināta ar endotoksīnu, un veic pilnīgu taras salīdzināšanu. Tara attiecībā uz parasti apstrādātajiem materiāliem (attiecībā uz iepakojuma materiālu sastāvu, porainību, izmēriem, nominālo tilpumu) ir reprezentatīva. Pierāda arī endotoksīnu kvantificēšanu un atgūstamības rezultativitāti.
- VII.4.4.5. Sausās termiskās sterilizācijas krāsnis parasti izmanto, lai sterilizētu vai depirogenizētu primārā iepakojuma elementus, izejvielas vai aktīvās vielas, bet tās var izmantot arī citiem procesiem. Ja vien iepakojumu nesaglabā neskartu, visā sterilizācijas un pēcsterilizācijas turēšanā tajās uztur pozitīvu spiedienu attiecībā pret zemākas kategorijas tīrajām zonām. Viss krāsnij pievadītais gaiss plūst caur HEPA filtru. Kritiskie procesa parametri, ko ņem vērā kvalificēšanas un/vai parastās pārstrādes laikā, cita starpā ir šādi:
- temperatūra,
  - saskares periods/laiks,
  - spiediens kamerā (pārspiediena uzturēšanai),
  - gaisa plūsmas ātrums,
  - gaisa kvalitāte krāsnī,
  - siltuma iekļūšanas dziļums materiālā/izstrādājumā (lēni silstošas vietas),
  - siltuma sadale/viendabīgums,
  - sterilizējamo/depirogenizējamo izstrādājumu izvietojuma shēma un konfigurācija, tajā skaitā minimālais un maksimālais šādi apstrādājamo vienību apjoms.
- VII.4.5. *Sterilizācija apstarojot*
- VII.4.5.1. Sterilizāciju apstarojot galvenokārt izmanto karstumjutīgu materiālu un produktu sterilizācijai. Ultravioletā apstarošana nav pieņemama sterilizācijas metode. Īpašas prasības attiecībā uz sterilizācijas ar jonizējošo starojumu izmantošanu ir noteiktas VII pielikumā.
- VII.4.5.2. Validēšanas procedūras nodrošina, ka tiek ņemta vērā produkta un iepakojuma blīvuma izmaiņu ietekme.
- VII.4.6. *Sterilizācija ar etilēnoksīdu*
- VII.4.6.1. Šo metodi izmanto tikai tad, ja nav iespējams izmantot citu metodi. Procesā validēšanā pierāda, ka nav kaitīgas ietekmes uz produktu un ka degazēšanai paredzētie apstākļi un laiks ir piemēroti tam, lai panāktu etilēnoksīda gāzes atlikumu un reakcijas produktu daudzuma samazināšanos līdz noteiktām pieņemamām robežvērtībām, kas noteiktas attiecīgajam produktam vai materiālam.

<sup>(26)</sup> Šajā pielikumā "F<sub>h</sub> vērtība" ir letalitāte, kas izteikta kā ekvivalents laiks minūtēs atsauces temperatūrā, ko process nodrošina sterilizējamajām vienībām, attiecībā uz mikroorganismiem, kam ir attiecīgā teorētiskā z vērtība.

- VII.4.6.2. Būtiska nozīme ir gāzes nonākšanai tiešā saskarē ar mikroorganismu šūnām. Tādēļ jāveic piesardzības pasākumi, lai izvairītos no tādu mikroorganismu klātbūtnes, kas varētu atrasties tādos materiālos kā kristāli vai žāvētas olbaltumvielas. Procesu var būtiski ietekmēt arī iepakojuma materiālu veids, porainība un daudzums.
- VII.4.6.3. Pirms saskares ar gāzi materiālu mitrumu un temperatūru līdzsvaro ar procesam nepieciešamo mitrumu un temperatūru. Ja sterilizējamo vienību kopuma kondicionēšanai izmanto tvaiku, tam jābūt attiecīgas kvalitātes. Šai darbībai vajadzīgo laiku samēro ar vajadzību sāisināt laiku pirms sterilizācijas.
- VII.4.6.4. Katru sterilizācijas ciklu monitorē ar piemērotiem bioloģiskiem indikatoriem, izmantojot attiecīgu tādu testa vienību skaitu, kas izvietotas visā sterilizējamo vienību kopumā noteiktās vietās, par kurām validēšanā pierādīts, ka tās ir visnelabvēlīgākās.
- VII.4.6.5. Pie kritiskiem procesa parametriem, kas jāuzskata par sterilizācijas procesa validēšanas un parastā monitoringa daļu, pieder šādi:
- etilēnoksīda gāzes koncentrācija,
  - spiediens,
  - izmantotās etilēnoksīda gāzes daudzums,
  - relatīvais mitrums,
  - temperatūra,
  - saskares ilgums.
- VII.4.6.6. Pēc sterilizācijas sterilizējamo vienību kopumu aerē, lai etilēnoksīda gāze un/vai tā reakcijas produkti no iepakotā produkta tiktu desorbēti līdz iepriekš noteiktam līmenim. Aerācija var notikt sterilizatora kamerā un/vai atsevišķā aerācijas kamerā vai aerācijas telpā. Aerācijas fāzi validē kā vispārējā etilēnoksīda sterilizācijas procesa validēšanas daļu.
- VII.4.7. *Produktu, ko nevar sterilizēt gala tarā, sterilizācija filtrējot*
- VII.4.7.1. Šķidrumus vai šķidrumus, ko nevar sterilizēt gala tarā, sterilizē, filtrējot caur sterilu sterilizācijas kvalitātes filtru (kura nominālais poru izmērs nepārsniedz 0,22 μm un kurš ir pienācīgi validēts, iegūstot sterilu filtrātu), un pēc tam aseptiski iepilda iepriekš sterilizētā tarā. Izmantotais filtrs ir izraudzīts tā, lai būtu droši, ka tas sader ar produktu un atbilst tirdzniecības atļaujai.
- VII.4.7.2. Lai šķidrumam pirms galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra būtu nodrošināta zema un kontrolēta mikrobioloģiskā kontaminācija, piemērotus šādas kontaminācijas samazināšanas priekšfiltrus un/vai sterilizācijas kvalitātes filtrus drīkst izmantot vairākos ražošanas procesa punktos. Ņemot vērā iespējamus papildu riskus, ko salīdzinājumā ar citiem sterilizācijas procesiem rada sterila filtrācijas process, papildu filtrāciju caur sterilu sterilizācijas kvalitātes filtru, kas uzstādīts iespējami tuvu iepildes punktam, uzskata par daļu no vispārējās kontaminācijas kontroles stratēģijas.
- VII.4.7.3. Filtrēšanas sistēmas sastāvdaļu (arī priekšfiltru) izvēli un to savstarpējo savienojumu un izvietošanu filtrēšanas sistēmā pamato ar produkta kritiskajiem kvalitātes raksturlielumiem un dokumentē. Filtrēšanas sistēma līdz minimumam samazina šķiedru un daļiņu rašanos, neizraisa vai neveicina nepieņemamu piemaisījumu līmeni un tai nav īpašību, kas jebkā citādi maina produkta kvalitāti vai efektivitāti. Ar attiecīgo šķidrumu sader ar filtra īpašības, un filtrētais produkts tās neietekmē nelabvēlīgi. Novērtē produktu sastāvdaļu adsorbciju un filtra elementu ekstrakcijas/izdalīšanās līmeni.
- VII.4.7.4. Filtrēšanas sistēma ir konstruēta tā, lai:
- nodrošinātu darbību ar validētiem procesa parametriem,
  - uzturētu filtrāta sterilitāti,

- līdz minimumam samazinātu nepieciešamo aseptisko savienojumu skaitu posmā starp galīgo sterilizācijas kvalitātes filtru un produkta galīgās iepildes vietu,
  - pēc vajadzības nodrošinātu iespēju veikt tīršanas procedūras,
  - pēc vajadzības nodrošinātu iespēju veikt sterilizācijas procedūras, arī sterilizāciju uz vietas,
  - pēc vajadzības nodrošinātu iespēju testēt 0,22 µm galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra veselumu uz vietas, ieteicams, kā slēgtu sistēmu gan pirms, gan pēc filtrēšanas. Lai izvairītos no nelabvēlīgas ietekmes uz produkta kvalitāti, ieteicams izmantot metodes veseluma testēšanai uz vietas.
- VII.4.7.5. Šķidrumu sterilu filtrēšanu validē saskaņā ar attiecīgajām farmakopejas prasībām. Validēšanu var grupēt pēc dažādiem produkta stiprumiem vai veidiem, bet to veic visnelabvēlīgākajos apstākļos. Grupējuma pamatojumu pamato un dokumentē.
- VII.4.7.6. Ja filtra validēšanā iespējams, filtrēto produktu izmanto sterilizācijas kvalitātes filtra baktēriju aiztures testēšanai<sup>(27)</sup>. Ja produkts, ko paredzēts filtrēt, izmantošanai baktēriju aiztures testā nav piemērots, pamato, ka testā izmanto piemērotu aizstājējproduktu. Pamato arī baktēriju aiztures testā izmantoto pārbaudes mikroorganismu.
- VII.4.7.7. Filtrēšanas parametri, ko ņem vērā un noteic validēšanā, cita starpā ir šādi:
- a) mitrināšanas šķidrums, ko izmanto filtra veseluma testēšanai:
    - tā izvēles pamatā ir filtra ražotāja ieteikumi vai filtrējamais šķidrums. Noteic attiecīgu veseluma testa vērtības specifiskāciju,
    - ja sistēma tiek skalota vai veselums uz vietas tiek testēts ar šķidrumu, kas nav produkts, veic attiecīgus pasākumus, lai novērstu kaitīgu ietekmi uz produkta kvalitāti;
  - b) filtrēšanas procesa apstākļi, tajā skaitā:
    - šķidruma priekšfiltrācijas turēšanas ilgums un ietekme uz bioloģisko kontamināciju,
    - filtra kondicionēšana, vajadzības gadījumā ar šķidrumu,
    - maksimālais filtrēšanas ilgums / kopējais laiks, kurā filtrs ir saskarē ar šķidrumu,
    - maksimālais darba spiediens,
    - plūsmas ātrums,
    - maksimālais filtrācijas tilpums,
    - temperatūra,
    - laiks, kas nepieciešams, lai filtrētu zināmu lielapjoma šķidruma tilpumu, un spiedienu starpība, kas jāizmanto filtrā.

<sup>(27)</sup> Šajā pielikumā "baktēriju aiztures testēšana" ir tests, ko veic, lai validētu, ka filtrs spēj filtrēt baktērijas no gāzes vai šķidruma. Šo testu parasti veic, izmantojot standarta mikroorganismu, piemēram, *Brevundimonas diminuta* ar minimālo koncentrāciju 10<sup>7</sup> kolonijas veidojošās vienības/cm<sup>3</sup>.

- VII.4.7.8. Lai nodrošinātu, ka tiek ievēroti validētie filtrēšanas parametri, īsteno regulāras procesa kontroles. Kritisko procesa parametru rezultātus iekļauj sērijas protokolā, norādot arī minimālo laiku, kas nepieciešams, lai filtrētu zināmu lielapjoma šķidruma tilpumu, un spiedienu starpību filtrā. Visas ražošanā vērotās būtiskās atšķirības no kritiskajiem parametriem dokumentē un izmeklē.
- VII.4.7.9. Sterilizētā filtra mezgla veselumu pirms lietošanas pārbauda, veicot veseluma testēšanu (pirmslietošanas pēcsterilizācijas tests jeb *PUPSIT*), lai pirms lietošanas pārbaudītu, vai filtra sagatavošana nav izraisījusi bojājumus un nav zudis tā veselums. Tomēr ir atzīts, ka procesa ierobežojumu dēļ (piem., ja tiek filtrēts ļoti mazs šķidruma daudzums) *PUPSIT* pēc sterilizācijas veikt nav vienmēr iespējams. Tādos gadījumos drīkst izmantot alternatīvu pieeju, ja vien ir veikta visaptveroša riska novērtēšana un atbilstība ir nodrošināta ar attiecīgām kontrolēm, kas mazina veseluma prasībām neatbilstošas filtrēšanas sistēmas radīto risku.

Šādā riska novērtējumā cita starpā ņem vērā šādus aspektus:

- dziļas zināšanas par filtra sterilizācijas procesu un tā kontrole nolūkā nodrošināt, ka līdz minimumam tiek samazināta filtra sabojāšanas iespējamība,
- dziļas zināšanas par piegādes ķēdi un tās kontrole, arī attiecībā uz sterilizācijas kompleksiem, noteiktajiem pārvadāšanas nosacījumiem un sterilizētā filtra iepakojumu (kas novērš filtra bojājumus pārvadāšanā un glabāšanā),
- dziļas zināšanas par procesu, piemēram, par konkrēto produkta veidu, tajā skaitā kontamināciju ar daļiņām un to, vai pastāv risks ietekmēt filtra veseluma vērtības (piemēram, iespēja mainīt veseluma testēšanas vērtības un tādējādi novērst, ka pēc lietošanas veseluma testā atklājas, ka filtrs nav vesels), un tādu priekšfiltrēšanas vai pārstrādes posmu ieviešana pirms galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra, kas pirms sterilās filtrācijas likvidētu kontamināciju ar daļiņām.

Turklāt sterilizācijas kvalitātes filtram, ko izmanto šķidruma sterilizēšanai, pēc lietošanas un pirms filtra izņemšanas no korpusa veic nedestruktīvu veseluma testu. Veseluma testa procesu validē un testa rezultāti korelē ar validēšanā noteikto filtra mikroorganismu aizturēšanas spēju. Tiek izmantoti tādi testi kā burbulpunkta noteikšanas, difūzās plūsmas, ūdens iekļuves vai spiediena saglabāšanās tests.

- VII.4.7.10. Kritisko sterilo gāzu un ventilācijas vārstu filtru (kas ir tieši saistīti ar produkta sterilitāti) veselumu pārbauda, testējot tos pēc lietošanas, kamēr filtrs joprojām atrodas filtra mezglā vai korpusā.
- VII.4.7.11. Nekritisku gaisa vai gāzes ventilācijas filtru veselumu apstiprina un attiecīgos intervālos protokolē. Ja gāzes filtri darbojas ilgāku laiku, veselumu testē uzstādīšanā un pirms nomainīšanas. Maksimālo lietošanas ilgumu norāda kā specifikāciju un monitorē, pamatojoties uz riska analīzi (piem., attiecīgā gadījumā ņemot vērā maksimālo lietojumu skaitu un atļauto termiskās apstrādes / sterilizācijas ciklu skaitu).
- VII.4.7.12. Attiecībā uz gāzu filtrēšanu izvairās no filtra vai filtra aprīkojuma nejaušas samitrināšanas vai saslāpināšanas.
- VII.4.7.13. Ja sterilizējošās filtrēšanas process ir validēts kā sistēma, ko veido vairāki filtri, kuru uzdevums ir panākt konkrēta šķidruma sterilitāti, filtrēšanas sistēmu uzskata par vienu sterilizācijas mezglu un veseluma testu pēc lietošanas apmierinoši iztur visi sistēmas filtri.
- VII.4.7.14. Dublētā filtrēšanas sistēmā (ja otrs dublējošs sterilizācijas kvalitātes filtrs ir paredzēts kā rezerves filtrs, bet sterilizācijas process ir validēts kā tāds, kam vajadzīgs tikai viens filtrs), veic primārā sterilizācijas kvalitātes filtra pēc lietošanas veseluma testu, un ja tiek pierādīts, ka tas atbilst prasībām, dublējošā (rezerves) filtra pēc lietošanas veseluma tests nav nepieciešams. Tomēr ja primārā filtra pēc lietošanas veseluma tests ir nesekmīgs, pēc lietošanas veseluma testu (kopā ar izmeklēšanu un riska novērtēšanu) veic sekundārajam (dublējošam) filtram, lai noteiktu primārā filtra testa nesekmības iemeslu.

- VII.4.7.15. Mikrobioloģiskās kontaminācijas paraugus ņem no nefasēta produkta tieši pirms galīgās sterilās filtrēšanas. Ja izmanto dublētu filtrēšanas konfigurāciju, paraugus ņem posmā pirms pirmā filtra. Paraugu ņemšanas procedūras ir izstrādātas tā, lai neradītu kontamināciju.
- VII.4.7.16. Šķidrumu sterilizācijas kvalitātes filtrus pēc vienas sērijas pārstrādes nodod likvidēšanai, un vienu un to pašu filtru nepārtraukti neizmanto ilgāk par vienu darba dienu, ja vien šāda izmantošana nav validēta.
- VII.4.7.17. Ja kontaminācijas kontroles stratēģijā ir pienācīgi pamatota un validēta produkta kampaņveida ražošana, ražotājs:
- novērtē un dokumentē riskus, kas konkrēta šķidruma sterilās filtrēšanas procesā saistīti ar filtra lietošanas ilgumu;
  - veic un dokumentē lietderīgus validēšanas un kvalificēšanas testus, kuros pierāda, ka konkrētam sterilās filtrēšanas procesam un konkrētam šķidrumam filtra lietošanas ilgums nemazina nedz galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra veiktspēju, nedz filtrāta kvalitāti;
  - maksimālo validēto filtra lietošanas ilgumu dokumentē un ieviestās kontrolēs nodrošina, ka filtri netiek izmantoti ilgāk par maksimālo validēto lietošanas ilgumu. Glabā tādu kontroļu protokolus;
  - ievieš kontrolēs nodrošina, ka netiek lietoti filtri, kas kontaminēti ar šķidruma vai tīrīšanas līdzekļa atliekām vai atzīstami par bojātiem citu iemeslu dēļ.

## VII.5. **Formēšanas-iepildes-noslēgšanas (Form-Fill-Seal) <sup>(28)</sup> metode**

- VII.5.1. Formēšanas-iepildes-noslēgšanas iekārtas, ko izmanto termināli sterilizētiem produktiem, atbilst vides prasībām, kas noteiktas šā pielikuma VII.1.3. iedaļā, savukārt formēšanas-iepildes-noslēgšanas iekārtas, ko izmanto aseptiskā ražošanā, atbilst vides prasībām, kas noteiktas šā pielikuma 4. tabulā.
- VII.5.2. Formēšanas-iepildes-noslēgšanas procesā izmantoto iepakojuma plēvju kontamināciju samazina līdz minimumam, veicot attiecīgas kontroles attiecībā uz elementiem, padevi un apstrādi. Iepakojuma plēves ir kritiskas, tāpēc ievieš procedūras, kas nodrošina piegādāto plēvju atbilstību noteiktajām specifikācijām un attiecīgu kvalitāti, arī attiecībā uz materiāla biezumu un stiprību, un attiecīgā gadījumā uz mikrobiālo un daļiņradīto kontamināciju, drukātās informācijas neskartību un iepakojuma dizainu. Iepakojuma plēvju un ar tām saistīto elementu paraugu ņemšanas biežumu, mikrobioloģisko piesārņojumu un attiecīgā gadījumā endotoksīnu/pirogēnu līmeni noteic kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu.
- VII.5.3. Aprīkojuma ekspluatāciju, tai skaitā uzstādīšanu un iepildes, noslēgšanas un nogriešanas procesus, novērtē tā, lai varētu pienācīgi identificēt, validēt, kontrolēt un monitorēt procesa kritiskos parametrus.
- VII.5.4. Visas gāzes, kas skar produktu (piem., taras piepūšanai vai par produkta aizsargslāni izmantotas), pienācīgi filtrē iespējami tuvu lietošanas vietai. Saskaņā ar šā pielikuma V.4. iedaļu periodiski pārbauda arī izmantoto gāzu kvalitāti un gāzu filtrēšanas sistēmu darbības rezultativitāti.
- VII.5.5. Kontroles, kas jāidentificē tādā formēšanas-iepildes-noslēgšanas procesu kvalificēšanā, kas ir kontaminācijas kontroles stratēģijas daļa, cita starpā ietver šādus pasākumus:
- kritiskās zonas robežu noteikšana,
  - vides kontrole un monitorings gan attiecībā uz aparātu, gan apkārtējo vidi, kurā tā uzstādīta,

<sup>(28)</sup> Šajā pielikumā "formēšanas-iepildes-noslēgšanas" metode ir automatizēts iepildes process, kuru parasti izmanto produktiem, kam veikta termināla sterilizācija, un kurā primāro taru formē no plakana vienlaidu iepakojuma plēves rullī, produktu vienlaicīgi iepildot izveidotajā tarā un papildīto taru nepārtrauktā procesā hermētiski slēdzot. Formēšanas-iepildes-noslēgšanas procesos var izmantot vienas loksnes sistēmu (kur viens plakanas plēves rullis divreiz aptinas ap sevi, veidojot dobumu) vai divloksņu sistēmu (kur tiek savienoti divi plakanas plēves rullī, veidojot dobumu), bieži vien ar vakuuma veidņu vai spasiestu gāzu palīdzību. Izveidoto dobumu piepilda, noslēdz un sadala sekcijās. Plēves parasti ir izgatavotas no polimēra materiāla, folijas ar polimēra pārklājumu vai cita piemērota materiāla.

- ģērbšanās prasības darbiniekiem,
  - produkta iepildes līniju un filtrēšanas sistēmu veseluma testēšana (attiecīgā gadījumā),
  - sērijas ražošanas vai iepildes kampaņas ilgums,
  - iepakojuma plēvju kontrole, tajā skaitā visas prasības attiecībā uz plēvju dekontamināciju vai sterilizāciju,
  - vajadzības gadījumā aprīkojuma tīršana uz vietas un sterilizācija uz vietas,
  - iekārtu darbība, iestatījumi un trauksmes pārvaldība (attiecīgā gadījumā).
- VII.5.6. Procesa kritiskos parametrus formēšanas-iepildes-noslēgšanas procesam noteic aprīkojuma kvalificēšanā, un cita starpā tie ir arī šādi:
- validētajiem parametriem atbilstošu vienādu iepakojuma izmēru nodrošināšanas un nogriešanas iestatījumi,
  - validētu formēšanas temperatūras vērtību (arī iepriekšējas uzkarsēšanas un dzesēšanas temperatūras), formēšanas ilguma un spiediena iestatīšana, uzturēšana un monitorings,
  - validētu noslēgšanas temperatūras vērtību, noslēgšanas temperatūras vienveidības visā noslēdzošā elementa garumā, noslēgšanas laika un spiediena vērtību (ja piemērojams) iestatīšana, uzturēšana un monitorings,
  - vides un produkta temperatūra,
  - iepakojuma noslēdzošā elementa stiprības un vienveidības testēšana pa sērijām,
  - pareiza iepildes tilpuma, ātruma un viendabīguma iestatījumi,
  - tādi jebkādas papildu uzdrukas (sēriju kodēšanas), reljefspiedumu vai iespaidumu iestatījumi, kas nodrošina, ka netiek apdraudēta taras vienības neskartība,
  - iepildītas taras neskartības testēšanas metodes un parametri.
- VII.5.7. Ražošanā ievieš attiecīgas procedūras, pēc kurām verificēt, monitorēt un protokolēt formēšanas-iepildes-noslēgšanas procesa kritiskos parametrus un aprīkojuma darbību.
- VII.5.8. Darbības procedūrās apraksta, kā tiek atklātas un novērstas formēšanas un noslēgšanas problēmas. Izbrāķētu taru vai hermētiskas noslēgšanas problēmas fiksē uzskaitē vai protokolē un izmeklē.
- VII.5.9. Pamatojoties uz risku analīzi, izveido attiecīgas tehniskās apkopes procedūras, un tajās iekļauj rezultatīvai taras hermētiskai noslēgšanai kritiski svarīgo instrumentu tehniskās apkopes un inspicēšanas plānus. Visas konstatētās problēmas, kas norāda uz iespējamām bažām par produkta kvalitāti, dokumentē un izmeklē.
- VII.6. **Pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas (*Blow-Fill-Seal*) <sup>(29)</sup> metode**
- VII.6.1. Pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas iekārtas, ko izmanto termināli sterilizētu produktu ražošanā, uzstāda vismaz D kategorijas vidē. Apstākļi iepildes punktā atbilst vides prasībām, kas noteiktas šā pielikuma VII.1.3. iedaļā.

<sup>(29)</sup> Šajā pielikumā “pneimoveidošana-iepilde-noslēgšana” ir tehnoloģija, kurā taru veido no termoplastiskām granulām, kur produktu iepilda, un tās pēc tam noslēdz nepārtrauktā, integrētā un automātiskā procesā. Divi izplatītākie pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas mašīnu veidi ir atspoles tipa iekārta (ar plastmasas cauruli, ar nogriezumumu) un rotējošā tipa iekārta (ar plastmasas cauruli, bez nogriezumuma).

- VII.6.2. Ja aseptiskajai pārstrādei izmanto pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas iekārtas, piemēro tālāk minētās prasības.
- Atspoles tipa iekārtās, ko izmanto aseptiskai iepildei, plastmasas cauruļveida sagatave <sup>(30)</sup> ir atklāta videi, tāpēc to vietu kritiskās zonas, kurās notiek plastmasas cauruļveida sagataves ekstrūzija, pneimoveidošana un noslēgšana, atbilst A kategorijas vides apstākļiem. Turklāt iepildes vide ir veidota un tiek uzturēta tā, lai tā atbilstu A kategorijas vides apstākļiem attiecībā uz dzīvotspējīgu daļiņu un daļiņu kopskaita robežvērtībām gan miera stāvoklī, gan ekspluatācijas laikā.
  - Attiecībā uz rotējoša tipa iekārtām, ko izmanto aseptiskai iepildei, plastmasas cauruļveida sagatave pēc pneimoveidošanas nav saskarē ar vidi, tāpēc iepildes vide sagataves iekšienē tiek veidota un uzturēta tā, lai attiecībā uz dzīvotspējīgu daļiņu un daļiņu kopskaita robežvērtībām gan miera stāvoklī, gan ekspluatācijas laikā atbilstu A kategorijas vides apstākļiem.
  - Iekārtas uzstāda vismaz C kategorijas vidē ar nosacījumu, ka tiek izmantots A/B kategorijas apgērbs. To operatoru mikrobioloģisko uzraudzību (arī robežvērtību un monitoringa biežuma noteikšanu), kuri lieto A/B kategorijas apgērbus C kategorijas zonā, veic saskaņā ar riska pārvaldības principiem.
- VII.6.3. Sakarā ar to, ka ekspluatācijas laikā polimēru ekstrūzijas un griešanas rezultātā rodas daļiņas, kā arī sakarā ar to, ka pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas iekārtas kritiskās uzpildes zonas ir nelielas, iekārtas ekspluatācijas laikā kopējā daļiņu daudzuma monitorings nav jāveic. Tomēr ir pieejami dati, kas pierāda, ka iekārtas konstrukcija nodrošina, ka iepildes procesa vides kritiskās zonas ekspluatācijas laikā atbilst A kategorijas apstākļiem.
- VII.6.4. Pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas procesiem vides dzīvotspējīgo mikroorganismu monitorings balstās uz riska analīzi un tiek veikts saskaņā ar šā pielikuma VIII iedaļu. Ekspluatācijā visos kritiskās pārstrādes posmos, arī iekārtu montāžas laikā, veic dzīvotspējīgo mikroorganismu monitoringu, izņemot attiecībā uz rotējoša tipa iekārtām, kurām kritiskās iepildes zonas monitorings nav iespējams.
- VII.6.5. Vides kontroles un monitoringa programmā ņem vērā kustīgās daļas un sarežģītās gaisa plūsmu trajektorijas, kas rodas pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas procesā, un procesa lielās siltumjaudas ietekmi (piem., izmantojot gaisa plūsmu vizualizācijas testus un/vai citus līdzvērtīgus testus). Vides monitoringa programmās ņem vērā arī tādus faktorus kā gaisa filtru konfigurācija, gaisa filtru veselums, dzesēšanas sistēmu veselums, aprīkojuma konstrukcija un kvalifikācija.
- VII.6.6. Gaisu vai citas gāzes, kas ekstrudēšanā, formēšanā vai noslēgšanā saskaras ar taras kritiskajām virsmām, attiecīgi filtrē. Izmantotās gāzes kvalitāti un gāzes filtrēšanas sistēmu iedarbīgumu periodiski pārbauda saskaņā ar šā pielikuma V.4. iedaļu.
- VII.6.7. Polimēru granulu daļiņradīto un mikrobiālo kontamināciju novērš, attiecīgi projektējot, kontrolējot un uzturot polimēru granulu glabāšanas, paraugu ņemšanas un sadales sistēmas.
- VII.6.8. Validē ekstrūzijas sistēmas spēju formētajai tarai nodrošināt attiecīgu sterilitāti. Noteic un kontrolē paraugu ņemšanas biežumu, mikrobioloģisko kontamināciju un attiecīgā gadījumā endotoksīnu/pirogēnu līmeņus jēlpolimērā.
- VII.6.9. Iejaukšanās darbības, kuru gadījumā iepilde un/vai ekstrūzija, formēšana un noslēgšana jāpārtrauc un vajadzības gadījumā iepildes mašīnas no jauna jāsterilizē, ir skaidri definētas un aprakstītas iepildes procedūrā un attiecīgā gadījumā iekļautas aseptiskā procesa simulācijā.

<sup>(30)</sup> Šajā pielikumā "plastmasas cauruļveida sagatave" jeb parizons ir polimēra caurule, ko ekstrudējusi pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas iekārta un no kuras veido taru.

VII.6.10. Pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas iekārtu kvalificēšanā noteiktās kontroles atbilst ražotnes kontaminācijas kontroles stratēģijai. Citu vidū jāapsver šādi aspekti:

- kritiskās zonas robežu noteikšana,
- vides kontrole un monitorings gan attiecībā uz iekārtu, gan apkārtējo vidi, kurā tā uzstādīta,
- ģērbšanās prasības darbiniekiem,
- produkta iepildes līniju un filtrēšanas sistēmu veseluma testēšana (attiecīgā gadījumā),
- sērijas ražošanas vai iepildes kampaņas ilgums,
- polimēru granulu kontrole, tajā skaitā sadales sistēmas un kritiskās ekstrūzijas temperatūra,
- vajadzības gadījumā – iekārtu tīrīšana uz vietas un iekārtu sterilizācija uz vietas,
- iekārtu darbība, iestatījumi un trauksmes pārvaldība (attiecīgā gadījumā).

VII.6.11. Pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas iekārtu kritiskos procesa parametrus noteic iekārtu kvalificēšanā, un cita starpā tie ir arī šādi:

- produkta cauruļvadu un iepildes adatu (serdeņu) tīrīšana uz vietas un sterilizācija uz vietas,
- ekstrūzijas parametru, arī temperatūras, ātruma un ekstrūdera atveres iestatījumu attiecībā uz plastmasas cauruļveida sagataves biezumu iestatīšana, to uzturēšana un monitorings,
- veidnes temperatūras (arī dzesēšanas ātruma, ja tas nepieciešams produkta stabilitātei) iestatīšana, uzturēšana un monitorings,
- veidnētajai vienībai pievienoto papildu sastāvdaļu (piem., pudeļu vāciņu) sagatavošana un sterilizācija,
- ja nepieciešams – vides kontrole, tīrīšana, sterilizācija un monitorings kritiskajās ekstrūzijas, pārvietošanas un iepildes zonās,
- iepakojuma sienīņu biezuma testēšana sērijai taras kritiskajos punktos,
- pareiza iepildes tilpuma, ātruma un viendabīguma iestatījumi,
- jebkādas papildu uzdrukas (sēriju kodēšanas), reljefspiedumu vai iespaidumu iestatījumi, kas nodrošina, ka netiek apdraudēta taras vienības neskartība un pazemināta tās kvalitāte,
- pilnīgi visu iepildītās taras vienību neskartības testēšanas metodes un parametri,
- iestatījumi griezējiem vai sitņiem, ko izmanto plastmasas atkritumu aizvākšanai no vietas ap iepildītām taras vienībām (lejamatmales noņemšana).

VII.6.12. Ražošanā īsteno attiecīgas procedūras, kurās verificē, monitorē un protokolē kritiski svarīgos pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas procesa parametrus un iekārtu darbību.

VII.6.13. Darbības procedūrās apraksta, kā tiek atklātas un novērstas pneimoveidošanas, formēšanas un noslēgšanas problēmas. Izbrāķētās vienības vai noslēgšanas problēmas protokolē un izmeklē.

- VII.6.14. Ja pneimoveidošanas-iepildes-noslēgšanas process ietver elementu pievienošanu veidnētai tarai (piem., lieltelpuma parenterāli ievadāmu produktu pudelēm pievieno vāciņus), šos elementus pienācīgi dekontaminē un procesam pievieno, izmantojot tīru, kontrolētu procesu. Ievēro tālāk norādīto.
- a) Aseptiskos procesos elementus pievieno A kategorijas vides apstākļos, lai nodrošinātu kritisko virsmu sterilitāti, izmantojot iepriekš sterilizētus elementus.
  - b) Attiecībā uz produktiem, kam veikta termināla sterilizācija, terminālās sterilizācijas procesu validēšana visiem kritiski svarīgajiem produkta ceļiem starp elementu un veidnēto taru nodrošina sterilitāti, arī vietām, kas sterilizēšanā netiek samitrinātas.
  - c) Izveido un validē tādas testēšanas procedūras, kas nodrošina elementu un veidnēto taras vienību faktisku noslēgšanu.
- VII.6.15. Balstoties uz riska analīzi, izveido attiecīgas tehniskās apkopes procedūras, tajā skaitā taras hermētiskai noslēgšanai, neskartībai un sterilitātei būtisku elementu tehniskās apkopes un pārbaudes plānus.
- VII.6.16. Taras formēšanas veidnes uzskata par kritisku aprīkojumu. Tāpēc, lai veidnes drīkstētu mainīt vai pārveidot, jānovērtē gatavā produkta taras neskartība, un attiecīgā gadījumā, ņemot vērā novērtējuma rezultātus, to atbalsta ar validāciju. Visas konstatētās problēmas, kas norāda uz iespējamām bažām par produkta kvalitāti, dokumentē un izmeklē.
- VII.7. **Liofilizācija** <sup>(31)</sup>
- VII.7.1. Liofilizācija ir kritiski svarīgs procesa posms, un visas darbības, kas var ietekmēt produkta vai materiāla sterilitāti, uzskata par aseptiskās pārstrādes paplašinājumu. Konkrētāk, liofilizācijas iekārtas un to procesus projektē tā, lai liofilizācijā nodrošinātu produkta vai materiāla sterilitātes uzturēšanu, laikā starp liofilizācijai paredzētā produkta iepildi un liofilizācijas procesa pabeigšanu novēršot mikrobiālo un daļiņradīto kontamināciju. Kontroles pasākumi ir daļa no kontaminācijas kontroles stratēģijas.
- VII.7.2. Liofilizatora un ar to saistītā aprīkojuma (piem., paplāšu, flakonu balstgredzenu) sterilizāciju validē, un starp sterilizācijas ciklu un lietošanu notiekošās turēšanas ilgumu pienācīgi pārbauda aseptiskā procesa simulācijā. Liofilizatoru regulāri sterilizē, ņemot vērā sistēmas konstrukciju. Atkārtotu sterilizāciju turklāt veic pēc apkopes vai tīrīšanas. Sterilizētus liofilizatorus un ar tiem saistīto aprīkojumu pēc sterilizācijas aizsargā no kontaminācijas.
- VII.7.3. Liofilizatorus un visas saistītās produktu pārvietošanas un iekraušanas/izkraušanas zonas projektē tā, lai pēc iespējas samazinātu operatora iejaukšanos. Liofilizatora sterilizācijas biežumu noteic, pamatojoties uz konstrukciju un riskiem, kas saistīti ar sistēmas kontamināciju lietošanā. Liofilizatorus, kas tiek piekrauti vai izkrauti manuāli, neizmantojot atdalīšanas barjertehnoloģiju, pirms katras piekraušanas sterilizē. Attiecībā uz liofilizatoriem, ko piekrauj un izkrauj automatizētas sistēmas vai ko aizsargā slēgtas barjersistēmas, sterilizācijas biežumu pamato un dokumentē kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu.
- VII.7.4. Pēc sterilizācijas un liofilizācijas laikā uztur liofilizatora neskartību. Filtru, ko izmanto liofilizatora neskartības uzturēšanai, sterilizē pirms katras sistēmas izmantošanas, un neskartības testēšanas rezultāti ir daļa no sērijas sertifikācijas/izlaides. Turklāt dokumentē vakuuma/hermētiskuma pastāvības testēšanas biežumu kamerā un norāda un pārbauda maksimāli pieļaujamo gaisa noplūžu apmēru liofilizatorā katra cikla sākumā.

<sup>(31)</sup> Šajā pielikumā "liofilizācija" ir fizikālķīmisks žāvēšanas process, kura mērķis ir sublimācijas ceļā atdalīt šķīdinātājus gan no ūdens, gan neūdens sistēmām, galvenokārt ar mērķi panākt produkta vai materiāla stabilitāti. Liofilizācija ir termina "sasalumužāvēšana" sinonīms.

- VII.7.5. Liofilizācijas paplātes regulāri pārbauda, lai pārlicinātos, ka tās nav deformētas vai bojātas.
- VII.7.6. Attiecībā uz iekraušanas (un izkraušanas, ja liofilizētais materiāls joprojām nav noslēgts un ir videi atklāts) projektu ņem vērā šādus aspektus, bet ne tikai:
- ievietošanas shēmu liofilizatorā specificē un dokumentē,
  - daļēji noslēgtas taras pārvietošana uz liofilizatoru vienmēr notiek A kategorijas apstākļos un tā, lai līdz minimumam samazinātu tiešu operatora iejaukšanos. Lai nodrošinātu daļēji noslēgtas taras pārvietošanai izmantotās sistēmas tīrības saglabāšanu, izmanto tādas tehnoloģijas kā konveijeru sistēmas vai portatīvas pārvietošanas sistēmas (piem., pārvietošanas ratiņus ar tīra gaisa vidi vai pārvietojamas vienvirziena gaisa plūsmas darba stacijas). Par alternatīvu, ja validēšana to apstiprina, daļēji noslēgtu flakonu aizsardzībai var izmantot arī paplātes, kas noslēgtas A kategorijas zonā (piem., ievietotas attiecīgi aizvērtās kastēs) un, kamēr atrodas B kategorijas zonā, netiek atvērtas,
  - ievietošanas zonas transportierīces un ventilācija nelabvēlīgi neietekmē gaisa plūsmas maršrūtus,
  - nenoslēgtu taru (piem., daļēji noslēgti flakoni) uztur A kategorijas apstākļos un parasti no operatoriem nodala, izmantojot fizisku barjer tehnoloģiju vai jebkādu citu piemērotus pasākumus,
  - ja aizbāžņu uzlikšana tarai nav pabeigta pirms liofilizatora kameras atvēršanas, no liofilizatora izņemtais produkts vēlākas apstrādes laikā joprojām ir A kategorijas vides apstākļos,
  - liofilizatora piekraušanā un izkraušanā izmantotie instrumenti (piem., paplātes, maiši, novietošanas ierīces, pincetes) ir sterili.
- VII.8. **Slēgtas sistēmas**
- VII.8.1. No blakus vides nākošas mikrobiālās, daļiņradītas un ķīmiskas kontaminācijas risku mazināt var slēgtu sistēmu izmantošana. Slēgtas sistēmas ir izstrādātas tā, lai samazinātu vajadzību pēc manuālām manipulācijām un ar tām saistītos riskus.
- VII.8.2. Visās aseptiskai pārstrādei izmantotās slēgtās sistēmās ļoti svarīgi ir nodrošināt produktu skarošo virsmu sterilitāti. Tāpēc, projektējot un izraugoties jebkādu slēgtu sistēmu, ko izmanto aseptiskai pārstrādei, nodrošina sterilitātes uzturēšanu. Sterilu aprīkojumu (piem., caurules/cauruļvadus), ko izmanto posmā aiz galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra, pievieno aseptiski (piem., izmantojot būtībā sterila savienojuma ierīces).
- VII.8.3. Ievieš attiecīgus pasākumus, kas nodrošina aseptiskos savienojumos izmantoto elementu neskartību. Līdzekļus, kā to panākt, noteic un ņem vērā kontaminācijas kontroles stratēģijā. Konkrētāk, ja pastāv risks, ka var tikt pazemināta produkta sterilitāte, apsver, vai neveikt attiecīgus sistēmas neskartības testus. Piegādātāja novērtējums ietver datu apkopojumu attiecībā uz iespējamiem atteices veidiem, kas var izraisīt sistēmas sterilitātes zaudēšanu.
- VII.8.4. Apkārtējo vidi, kurā atrodas slēgtas sistēmas, noteic, ņemot vērā sistēmas konstrukciju un veikto procesu. Aseptiskai pārstrādei un ja ir risks, ka var tikt apdraudēta sistēmas neskartība, sistēmu uzstāda A kategorijas vidē. Ja (piem., izmantojot spiediena testēšanu un/vai monitoringu) var pierādīt, ka sistēma visās lietošanas reizēs joprojām atbilst prasībām par neskartību, drīkst izmantot zemākas klasifikācijas zonu. Jebkādu pārvietošanu starp klasificētām zonām rūpīgi novērtē saskaņā ar šā pielikuma III.2. iedaļu. Slēgtas sistēmas atver (piem., nefasētu produktu ražošanas līnijas apkopei) materiāliem piemērotā klasificētā zonā (piem., C kategorija terminālās sterilizācijas procesiem vai A kategorija aseptiskai pārstrādei) vai tām veic papildu tīrīšanu un dezinfekciju (un aseptisku procesu gadījumā – sterilizāciju).

**VII.9. Vienreizlietojamās sistēmas <sup>(32)</sup>**

- VII.9.1. Vienreizlietojamās sistēmas sterilu produktu ražošanā drīkst izmantot kā atkalizmantojamu iekārtu un aprīkojuma alternatīvu. Vienreizlietojamās sistēmas var būt atsevišķi elementi vai sastāvēt no vairākiem elementiem, piemēram, maisiem, filtriem, caurulēm, savienotājiem, vārstiem, glabāšanas pudelēm un sensoriem. Vienreizlietojamās sistēmas izstrādā tā, lai samazinātu manipulāciju un sarežģītas manuālas iekļaušanās nepieciešamību.
- VII.9.2. Ar vienreizlietojamām sistēmām ir daži īpaši riski, kas jānovērtē kontaminācijas kontroles stratēģijās (kā daļa), citu starpā arī šādi:
- mijiedarbība starp produktu un to skarošu virsmu, (piemēram, adsorbcija vai izskalojamas vielas <sup>(33)</sup> un ekstrahējamas vielas <sup>(34)</sup>),
  - sistēmas trauslums salīdzinājumā ar stacionārām atkalizmantojamām sistēmām,
  - manuālo darbību skaita un sarežģītības (arī sistēmas pārbaudes un pārvietošanas) un veikto savienojumu skaita un sarežģītības palielināšanās,
  - montāžas sarežģītība,
  - pirmslietošanas un pēclietošanas veseluma testu veikšana sterilizācijas kvalitātes filtriem,
  - caurumu veidošanās un noplūžu rašanās risks,
  - iespēja kaitēt sistēmai ārējā iepakojuma atvēršanas brīdī,
  - daļiņradītas kontaminācijas risks.
- VII.9.3. Vienreizlietojamu sistēmu sterilizācijas procesus validē un pierāda, ka tiem nav nelabvēlīgas ietekmes uz sistēmas darbību.
- VII.9.4. Vienreizlietojamām sistēmām, kas ietver sterilizāciju, kritiski svarīgs izraudzīšanās un lietošanas aspekts ir šādu sistēmu piegādātāju novērtēšana. Tādēļ sterilām vienreizlietojamām sistēmām sterilitātes nodrošināšanu verificē piegādātāja kvalificēšanā, un saņemšanas brīdī pārbauda katras vienības sterilizācijas pierādījumus.
- VII.9.5. produkta adsorbciju un reaktivitāti ar produktu skarošām virsmām novērtē procesa apstākļos.
- VII.9.6. Izvērtē vienreizlietojamās sistēmās esošo ekstrahējamo vielu un izskalojamo vielu profilus un to ietekmi uz produkta kvalitāti, it īpaši tad, ja sistēma izgatavota no polimērbāzētiem materiāliem. Ekstrahējamo vielu profila datu izvērtēšanā novērtē katru sastāvdaļu. Attiecībā uz elementiem, par ko uzskata, ka tiem ir liels izskalojamu vielu risks, arī attiecībā uz tādiem, kas pārstrādātos materiālus spēj absorbēt, vai tādiem, kas ar materiāliem saskaras ilgāku laiku, ņem vērā izskalojamu vielu profila testos gūto novērtējumu, arī drošības apsvērumus. Simulētu pārstrādes apstākļu piemērošanā tie precīzi atspoguļo faktiskos pārstrādes apstākļus un ir zinātniski pamatoti.

<sup>(32)</sup> Šajā pielikumā “vienreizlietojamās sistēmas” ir sistēmas, kurās produktu skarošus elementus izmanto tikai vienreiz un ar kurām aizstāj atkalizmantojamās iekārtas un aprīkojumu, piemēram, nerūsējošā tērauda pārvietošanas līnijas vai nefasētu produktu taru.

<sup>(33)</sup> Šajā pielikumā “izskalojamas vielas” ir ķīmiskas vielas, kas normālos lietošanas vai glabāšanas apstākļos no pārstrādes aprīkojuma vai taras vienības virsmas, kas skar produktu, migrē uz attiecīgajā brīdī pārstrādāto produktu vai materiālu.

<sup>(34)</sup> Šajā pielikumā “ekstrahējamas vielas” ir ķīmiskas vielas, kas – ja tās galējos apstākļos pakļauj attiecīga šķīdinātāja iedarbībai – no ražošanas procesa iekārtas virsmas migrē uz pārstrādājamo produktu vai materiālu.

- VII.9.7. Vienreizlietojamas sistēmas konstruē tā, lai paredzētajos ekspluatācijas apstākļos to veselums saglabātos visu pārstrādes laiku. Vienreizlietojamo elementu strukturālajam veselumam uzmanība jāpievērš tad, ja tie parastā pārstrādē vai transportēšanā var nonākt ekstrēmos apstākļos (piem., sasalšana un atkušana), arī pārlicinoties, vai tādos apstākļos būtībā sterila savienojuma ierīces (gan laminētas, gan mehāniski hermetizētas) joprojām saglabā atbilstību veseluma prasībām.
- VII.9.8. Attiecībā uz vienreizlietojamām sistēmām pieņem un ievieš pieņemšanas kritērijus, kas atbilst produktam un procesu riskiem vai kritiskumam. Pēc saņemšanas katru vienreizlietojamo sistēmu pārbauda, lai būtu droši, ka tā ir ražota, piegādāta un nogādāta saskaņā ar apstiprināto specifikāciju. Pirms sistēmas lietošanas vizuāli pārbauda ārējo iepakojumu (piem., ārējo kastu, produktu maisiņu izskatu) un etiķešu apdrukas un caurlūko pievienotos dokumentus (piem., atbilstības sertifikātu un sterilizācijas apliecinājumu), un šīs pārbaudes dokumentē.
- VII.9.9. Kritiskas manuālas darbības ar vienreizlietojamām sistēmām, piemēram, to montāžu un savienojumu izveidi, pienācīgi kontrolē un pārbauda aseptiskā procesa simulācijā.

## VIII IEDAĻA

### VIDES UN PROCESA MONITORINGS

#### VIII.1. Vispārīgās prasības

- VIII.1.1. Katrā ražotnē ir ieviesta vides un procesa monitoringa programma, kuras uzdevums ir sekot kontrolēm, kas izstrādātas mikrobiālās un daļiņradītas kontaminācijas riska samazināšanai. Šo programmu, kas ir daļa no vispārējās kontaminācijas kontroles stratēģijas, parasti veido šādi elementi:
- vides monitorings – kopējais daļiņu daudzums,
  - vides un darbinieku monitorings – dzīvotspējīgās daļiņas,
  - temperatūra, relatīvais mitrums un citi specifiski raksturlielumi,
  - aseptiskā procesa simulācija (tikai aseptiski ražotiem produktiem).
- VIII.1.2. Katra monitoringa sistēmas elementa uzticamība, to aplūkojot atsevišķi, ir ierobežota. Tāpēc neviena iepriekš aprakstītā elementa iznākumu pašu par sevi vien nevar uzskatīt par aseptiskuma rādītāju. Tomēr visu programmas elementu rezultāti palīdz apstiprināt pārraudzītās sistēmas projekta, validācijas un ekspluatācijas uzticamību.
- VIII.1.3. Ar programmas palīdzību iegūto informāciju izmanto regulārai sēriju sertifikācijai/izlaidei un periodiskai novērtēšanai procesa pārskatīšanā vai izmeklēšanā. Šāda programma attiecas gan uz terminālu sterilizāciju, gan uz aseptiskiem procesiem, tomēr ir atzīts, ka atkarībā no produkta un procesa veida ietekmes kritiskums var atšķirties.

#### VIII.2. Vides un procesa monitorings

- VIII.2.1. Vides monitoringa programmai ir divējāds mērķis:
- nodrošināt pārliecību, ka tūrtelpas un tīrā gaisa aprīkojums joprojām nodrošina attiecīgas gaisa tīrības vidi saskaņā ar projektēšanas un regulatīvajām prasībām,
  - rezultatīvi atklāt novirzes no vides robežvērtībām, kas savukārt palaiž izmeklēšanu un produkta kvalitātes risku novērtēšanu.

Risku novērtējumus veic, lai izveidotu visaptverošu vides monitoringa programmu, arī lai noteiktu paraugu ņemšanas vietas, monitoringa biežumu, monitoringa metodes un inkubācijas apstākļus (piem., laiks, temperatūra, aerobi un/vai anaerobi). Risku novērtējumā it īpaši noteic kritiskās monitoringa vietas, proti, vietas, kurās mikroorganismu klātbūtne pārstrādes laikā spēj ietekmēt produkta kvalitāti (piem., A kategorijas aseptiskas pārstrādes zonas un B kategorijas zonas, kam ir tiešas saskares virsma ar A kategorijas zonu).

Risku novērtējumus veic, vadoties no procesa ievadresursu un gatavā produkta specifiskajām īpašībām, telpām, aprīkojuma, konkrēto procesu un posmu kritiskuma, iesaistītajām darbībām, parastajiem monitoringa datiem, kvalificēšanā iegūtajiem monitoringa datiem un zināšanām par tipisku mikrobiotu, kas izolēta no vides. Tāpēc, lai varētu izveidot vides monitoringa programmu, šie aspekti ir detalizēti jāpārzina. Ņem vērā arī tādu citu būtisku informāciju kā gaisa plūsmu vizualizācijas testi.

Risku novērtējumus regulāri pārskata, lai apstiprinātu ražotnes vides monitoringa programmas lietderību.

- VIII.2.2. Tirtelpu, tīra gaisa iekārtu un darbinieku parasto monitoringu ekspluatācijas laikā īsteno visos kritiskajos pārstrādes posmos, arī aprīkojuma uzstādīšanā.
- VIII.2.3. Tādus citus raksturlielumus kā temperatūra un relatīvais mitrums kontrolē diapazonos, kas atbilst prasībām attiecībā uz produktu/pārstrādi/darbiniekiem un palīdz uzturēt noteiktos tīrības standartus (piem., A vai B kategorija).
- VIII.2.4. A kategorijas vides monitoringā pierāda, ka kritisko darbību laikā tiek uzturēti aseptiskas pārstrādes apstākļi. Monitorē vietas, kas sterilā aprīkojuma virsmām, tarai, noslēgšanas elementiem un produktam rada vislielāko kontaminācijas risku. Monitoringa vietu izvēle un paraugu ņemšanas ierīču orientācija un novietojums ir piemēroti tam, lai no kritiskajām zonām iegūtu ticamus datus.
- VIII.2.5. Paraugu ņemšanas metodes ražošanas darbībām nerada kontaminācijas risku.
- VIII.2.6. Dzīvotspējīgu daļiņu un daļiņu kopskaita monitoringa rezultātu sakarā noteic attiecīgus trauksmes līmeņus un rīcības robežvērtības. Rīcības robežvērtības saistībā ar daļiņu maksimālo kopskaitu ir aprakstītas 5. tabulā, un rīcības robežvērtības saistībā ar dzīvotspējīgu daļiņu maksimālo kopskaitu ir aprakstītas 6. tabulā. Tomēr, pamatojoties uz datu tendencēm, procesa būtību vai saskaņā ar kontaminācijas kontroles stratēģiju, var būt nepieciešamas stingrākas rīcības robežvērtības. Pamatojoties uz tirtelpu kvalificēšanas testu rezultātiem, noteic gan dzīvotspējīgu daļiņu, gan daļiņu kopskaita trauksmes līmeņus, un tos periodiski pārskata, pamatojoties uz pastāvīgo tendenču datiem.
- VIII.2.7. Trauksmes līmeņus A kategorijai (tikai attiecībā uz kopējo daļiņu daudzumu), B, C un D kategorijai noteic tā, lai nelabvēlīgas tendences (piem., vairāki notikumi vai atsevišķi notikumi, kas liecina par vides kontroles pasliktināšanos) tiktu atklātas un novērstas.
- VIII.2.8. Monitoringa procedūrās noteic pieeju tendenču noteikšanai. Tendencēs ietver turpmāk minēto, bet ne tikai:
- augošs tādu noviržu skaits, kas pārsniedz rīcības robežvērtības vai trauksmes līmeņus,
  - cita citai sekojošas novirzes no trauksmes līmeņiem,
  - tādas regulāras, bet atsevišķas novirzes no rīcības robežvērtībām, kurām var būt kopīgs cēlonis (piem., atsevišķas novirzes, kas vienmēr vērojamas pēc plānotas profilaktiskās apkopes),
  - mikrobiotas veida un skaita izmaiņas un konkrētu mikroorganismu pārsvars. Īpašu uzmanību pievērš atgūtiem mikroorganismiem, kas var liecināt par kontroles zudumu, tīrības pasliktināšanos vai tādiem organismiem, kurus var būt grūti kontrolēt, piemēram, sporas veidojošiem mikroorganismiem un pelējuma sēnītēm.

VIII.2.9. Lai būtu iespējams rezultatīvi analizēt tendences, ekspluatācijā esošu C un D kategorijas tirtelpu monitoringu veic, pamatojoties uz kvalificēšanā ievāktiem un parastajā ekspluatācijā iegūtiem datiem. Prasības attiecībā uz trauksmes līmeņiem un rīcības robežvērtībām būs atkarīgas no veikto darbību veida. Rīcības robežvērtības drīkst būt stingrākas par 5. un 6. tabulā norādītajām.

VIII.2.10. Ja pārsniegtas rīcības robežvērtības, nepieciešams izmeklēt pamatcēloņus, novērtēt potenciālo ietekmi uz produktu (arī sērijām, kas ražotas laikā starp monitoringu un ziņošanu) un (pēc vajadzības) īstenot korigējošus un profilaktiskus pasākumus.

Ja trauksmes līmeņi ir pārsniegti, novērtēšanu un turpmākus pasākumus veic obligāti, tajā skaitā apsver, vai nav jāveic izmeklēšana un/vai korigējoši pasākumi vides turpmākas pasliktināšanās novēršanai.

Iepriekš minēto atspoguļo ekspluatācijas procedūrās.

### VIII.3. Vides monitorings – kopējais daļiņu daudzums

VIII.3.1. Izveido kopējā daļiņu daudzuma monitoringa programmu, kuras mērķis ir iegūt datus iespējamo kontaminācijas risku novērtēšanai un nodrošināt sterilu/aseptisku darbību vides uzturēšanu kvalificētā stāvoklī.

VIII.3.2. Katras klasificētās zonas gaisa daļiņu koncentrācijas vides monitoringa robežvērtības ir norādītas 5. tabulā.

5. tabula

#### Maksimāli pieļaujamā kopējā daļiņu koncentrācija monitoringa vajadzībām

| Kategorija | Kopējā daļiņu daudzuma maksimālās robežvērtības<br>$\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                         | Kopējā daļiņu daudzuma maksimālās robežvērtības<br>$\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                                         |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|            | miera stāvoklī                                                                       | ekspluatācijas stāvoklī                 | miera stāvoklī                                                                     | ekspluatācijas stāvoklī                 |
| 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                                                                            | nav iepriekš noteikts ( <sup>1)</sup> ) | 29 300                                                                             | nav iepriekš noteikts ( <sup>1)</sup> ) |

(<sup>1)</sup> D klasei tās nav iepriekš noteiktas ekspluatācijas robežvērtības. Ražotājs noteic ekspluatācijas robežvērtības, pamatojoties uz riska novērtējumu un attiecīgā gadījumā uz parastās ekspluatācijas datiem.

1. piezīme. Daļiņu robežvērtības, kas tabulā norādītas "miera" stāvoklim, sasniedz pēc īsa "attīrīšanas" perioda, kas noteikts kvalificēšanā (orientējoši – mazāk par 20 minūtēm) stāvoklī bez operatoru klātbūtnes pēc ekspluatācijas pabeigšanas.

2. piezīme. Makrodaļiņu, it īpaši  $\geq 5 \mu\text{m}$  lieluma daļiņu, gadījuma rakstura skaita rādījumus A kategorijas robežās var uzskatīt par kļūdainiem rādījumiem, ko izraisa elektroniskais troksnis, izkliedēta gaisma, nesakritības u. tml. Tomēr secīgi vai regulāri zema līmeņa skaitījumi var liecināt par iespējamu kontaminācijas notikumu, un tāpēc šāda situācija jāizmeklē. Šādi notikumi var liecināt par telpas gaisa padeves filtrēšanas sistēmas agrīnu atteici, aprīkojuma atteici vai par sliktu praksi mašīnas uzstādīšanā un parastā ekspluatācijā.

VIII.3.3. Attiecībā uz A kategorijas vidi daļiņu monitoringu veic visā kritiskās pārstrādes – arī aprīkojuma montāžas – laikā.

VIII.3.4. A kategorijas zonu monitorē nepārtraukti (attiecībā uz daļiņām, kā lielums ir  $\geq 0,5$  un  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) un ar piemērotu parauga plūsmas ātrumu (vismaz 28 litri (1 ft<sup>3</sup>) minūtē), lai tiktu fiksētas visas ievākušās darbības, pārejošie notikumi un jebkāda sistēmas stāvokļa pasliktināšanās. Katru atsevišķo parauga rezultātu sistēma regulāri korelē ar trauksmes līmeņiem un rīcības robežvērtībām tik bieži, lai varētu laikus identificēt jebkuru iespējamu pārsniegumu un uz to reaģēt. Pārsniedzot trauksmes līmeņus, tiek palaisti trauksmes signāli. Procedūrās noteic, kādas darbības jāveic, reaģējot uz trauksmi, tajā skaitā jāapsver, vai nav vajadzīgs papildu mikrobiālais monitorings.

- VIII.3.5. Līdzīgu sistēmu ieteicams izmantot B kategorijas zonās, tomēr paraugu ņemšanas biežumu drīkst samazināt. B kategorijas zonu monitorē tādā biežumā un ar tādu piemērotu parauga lielumu, kas nodrošina, ka programma tver jebkādu kontaminācijas līmeņa pieaugumu un sistēmas stāvokļa pasliktināšanos. Pārsniedzot trauksmes līmeņus, tiek palaisti trauksmes signāli.
- VIII.3.6. Monitoringa sistēmu izraugās, ņemot vērā visus riskus, ko rada ražošanā izmantotie materiāli (piem., tādi, kas saistīti ar dzīvīem organismiem, pulverveida produktiem vai radiofarmaceitiskiem produktiem), kuri var radīt bioloģisku, ķīmisku vai radiācijas izraisītu bīstamību.
- VIII.3.7. Ja notiekošo procesu dēļ vidē ir kontaminanti un tie var potenciāli bojāt daļiņu skaitītāju vai radīt bīstamību (piem., dzīvi organismi, pulverveida produkti un radiācija), monitoringa biežums un izmantotā stratēģija ir pietiekami tam, lai būtu droši, ka gan pirms saskares ar risku, gan pēc tās ir nodrošināta vides klasifikācija. Lai vajadzības gadījumā nodrošinātu visaptverošu procesa monitoringu, apsver iespēju intensificēt dzīvotspējīgo daļiņu monitoringu. Monitoringu turklāt attiecīgos intervālos veic simulēto darbību laikā. Noteiktā pieeja ir kontaminācijas kontroles stratēģijas daļa.
- VIII.3.8. Ar automatizētām sistēmām ņemto monitoringa paraugu lielums parasti ir atkarīgs no izmantotās sistēmas paraugu ņemšanas intensitātes. Nav nepieciešams, lai parauga apjoms būtu tāds pats kā tīrtelpu un tīra gaisa iekārtu oficiālai klasificēšanai. Monitoringa paraugu apjomus pamato.

#### VIII.4. **Vides un darbinieku monitorings – dzīvotspējīgas daļiņas**

- VIII.4.1. Veicot aseptiskas darbības, ir nepieciešams biežs mikrobiālais monitorings, kombinēti izmantojot tādas metodes kā sedimentācijas trauki, volumetriskā gaisa paraugu ņemšana, cimdus, tērpa un virsmas paraugu ņemšana (piem., ņemot uztriepes un izmantojot kontakttraukus). Konkrētāk:

- Lai atklātu potenciālus kontaminācijas incidentus, kas var ietekmēt tīrtelpās veiktās kontroles, dzīvotspējīgu daļiņu monitoringu tīrtelpās veic tad, kad tajās nenotiek parastas ražošanas darbības (piem., pēc dezinfekcijas, pirms ražošanas sākšanas, pēc sērijas ražošanas beigām un pēc apturēšanas perioda), un neizmantotās saistītās telpās. Incidenta gadījumā korigējošo pasākumu (piem., tīrīšanas un dezinfekcijas) rezultativitātes verificēšanai var izmantot papildu paraugu ņemšanas vietas.
- Visā kritiskās pārstrādes – arī aprīkojuma montāžas (aseptiskās uzstādīšanas) un kritiskā pārstrādes procesa – laikā, A kategorijas zonu gaisā veic pastāvīgu dzīvotspējīgu mikroorganismu gaisa monitoringu (piem., gaisa paraugi vai sedimentācijas trauki). Apsver, vai līdzīgu pieeju, balstoties uz risku, ko rada ietekme uz aseptisku pārstrādi, neīstenot B kategorijas tīrtelpām. Monitoringu veic tā, lai tiktu aptvertas visas intervences, pārejošie notikumi un jebkāda sistēmas stāvokļa pasliktināšanās un lai izvairītos no jebkāda riska, ko rada monitoringa darbību izraisītā iejaukšanās.

Izmantoto paraugu ņemšanas metodi pamato kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu un pierāda, ka tā nelabvēlīgi neietekmē A un B kategorijas gaisa plūsmu maršrutus. Darbības beigās monitorē tīrtelpas un aprīkojuma virsmas.

- VIII.4.2. Darbinieku monitoringā pamatojas uz riska novērtējumu, kurā uz veikto darbību un kritisko zonu tuvuma pamata izvērtē monitoringa vietas, veidu un biežumu. A un B kategorijas zonu darbinieku mikrobioloģiskais monitorings ir būtiski nepieciešams. Ja darbības ir manuālas (piem., aseptiska maisījumu gatavošana vai iepilde), pastiprinātu uzsvāru liek uz tērpu mikrobiālo monitoringu, un īstenotos monitoringa pasākumus pamato kontaminācijas kontroles stratēģijā.

- VIII.4.3. Monitorings ietver periodisku paraugu ņemšanu no darbiniekiem ražošanas procesā. Paraugus no darbiniekiem ņem tā, lai tas nepazeminātu ražošanas procesa kvalitāti. Īpašu uzmanību darbinieku monitoringam pievērš pēc viņu iesaistes kritiskas iejaukšanās gadījumā (monitoringā pārbauda vismaz cimdus, bet atkarībā no procesa var būt nepieciešams pārbaudīt arī citas tērpa daļas) un katru reizi izejot no B kategorijas tūrtelpas (cimdi un tērps).
- VIII.4.4. Ja cimdus monitoringu īsteno pēc kritiskas iejaukšanās, pirms turpināt darbību, nomaina ārējos cimdus. Ja pēc kritiskas iejaukšanās nepieciešams tērpu monitoringu, pirms turpmākām darbībām tūrtelpā tērpu nomaina.
- VIII.4.5. Ja monitoringu parasti īsteno ražošanas darbinieki, ir nepieciešama regulāra kvalitātes struktūrvienības uzraudzība.
- VIII.4.6. Ražotāji var apsvērt, vai nepieņemt tādas piemērotas alternatīvas monitoringa sistēmas kā ātrās metodes, lai ātrāk atklātu mikrobioloģiskās kontaminācijas problēmas un produktam samazinātu apdraudējumu. Šādas ātras un automatizētas mikrobiālā monitoringa metodes pieņem var pēc tam, kad validēšanā pierādīts, ka tās ir līdzvērtīgas vai pārākas par vispāratzītajām metodēm.
- VIII.4.7. Ir ieviestas procedūras piemērotu darbību novērtēšanai un interpretēšanai (vajadzības gadījumā), ņemot vērā paraugu ņemšanas rezultātus. Ir pieejami papildu dati par izraudzīto paraugu ņemšanas metožu atgūstamības rezultativitāti. Rīcības robežvērtības saistībā ar kontamināciju ar dzīvotspējīgām daļiņām ir norādītas 6. tabulā.

6. tabula

**Maksimālās rīcības robežvērtības attiecībā uz kontamināciju ar dzīvotspējīgām daļiņām**

| Kategorija | Gaisa paraugs<br>KVV /m <sup>3</sup> | Sedimentācijas<br>trauku (diametrs<br>90 mm) KVV 4<br>stundās <sup>(1)</sup> | Kontakttrauki<br>(diametrs 55 mm),<br>KVV uz trauku <sup>(2)</sup> | Cimdus nospiedumi,<br>tajā skaitā 5 pirksti<br>katrai rokai, KVV /<br>vienam cimdā |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| A          | koloniju nav <sup>(3)</sup>          |                                                                              |                                                                    |                                                                                    |
| B          | 10                                   | 5                                                                            | 5                                                                  | 5                                                                                  |
| C          | 100                                  | 50                                                                           | 25                                                                 | –                                                                                  |
| D          | 200                                  | 100                                                                          | 50                                                                 | –                                                                                  |

- <sup>(1)</sup> — Sedimentācijas traukus A un B kategorijas zonās ekspluatācijas laikā (tai skaitā aprīkojuma uzstādīšanā) tur nesegtus un atbilstoši prasībām ne vēlāk kā pēc 4 stundām maina (nesegtas turēšanas ilgumu noteic, balstoties uz validēšanu, tajā skaitā atgūstamības testiem, un tas nelabvēlīgi neietekmē izmantoto barotņu piemērotību).
- C un D kategorijas zonās ekspluatācijas ilgumu (ne ilgāk kā 4 stundas) un biežumu noteic, pamatojoties uz kvalitātes riska pārvaldības principiem.
- Atsevišķus sedimentācijas traukus nesegtus nedrīkst turēt vairāk kā 4 stundas.
- <sup>(2)</sup> Kontakttrauku robežvērtības attiecas uz aprīkojuma, telpu un tērpu virsmām A un B kategorijas zonās. Atkarībā no C un D kategorijas zonu funkcijas regulārs tērpu monitoringu šajās zonās parasti nav nepieciešams.
- <sup>(3)</sup> Attiecībā uz A kategoriju, ja veidojas jebkāda kolonija, veic izmeklēšanu.
1. piezīme. Iepriekšējā tabulā norādītie monitoringa metožu veidi ir piemēri, un drīkst izmantot citas metodes, ja vien ar tām informāciju no visa kritiskā procesa ir iespējams iegūt tur, kur produkts var kontaminēties (piem., aseptiskās līnijas uzstādīšanā, aseptiskā pārstrādē, iepildē un liofilizatora pildīšanā).
2. piezīme. Visā dokumentā piemēro robežvērtības, ko izsaka ar KVV. Ja tiek izmantotas atšķirīgas vai jaunas tehnoloģijas, kuru rezultāti atšķiras no KVV, ražotājs piemērotās robežvērtības zinātniski pamato un, ja iespējams, tās korelē ar KVV.

VIII.4.8. A un B kategorijas zonās atklātus mikroorganismus identificē līdz sugas līmenim un novērtē šo mikroorganismu iespējamo ietekmi uz produkta kvalitāti (katrai attiecīgajai sērijai) un vispārējo kontroles stāvokli. C un D kategorijas zonās atklāto mikroorganismu identifikāciju attiecīgā gadījumā (piemēram, ja ir pārsniegtas rīcības robežvērtības vai trauksmes līmeņi) vai pēc tādu mikroorganismu izolēšanas, kas var liecināt par kontroles zudumu vai tīrības līmeņa pazemināšanos, vai pēc tādu mikroorganismu izolēšanas, kurus var būt grūti kontrolēt, piemēram, sporas veidojošu mikroorganismu un pelējuma sēnīšu izolēšanas, un pietiekami bieži, lai pastāvīgi gūtu aktuālu priekšstatu par šo zonu tipisko mikrobiotu, uzskata par kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu.

#### VIII.5. **Aseptiskā procesa simulācija (pazīstama arī kā “barotnes iepilde”) <sup>(35)</sup>**

VIII.5.1. Attiecībā uz aseptisko pārstrādi ieviesto kontroli iedarbīguma periodiskā pārbaude ietver aseptisko procesu simulāciju, kurā produkta vietā izmanto sterilu barības vielu barotni un/vai surogātvielu. Barības vielu barotni un/vai surogātvielu izraugās, balstoties uz barotnes un/vai surogātvielas spēju aseptiskā procesā imitēt produkta fizikālās īpašības, kas apdraud produkta sterilitāti. Ja kādas ievadītas mikrobiālas kontaminācijas dzīvotspēju spēj netieši ietekmēt pārstrādes posmi (piem., aseptiski ražotas mīkstās zāļu formas, pulveri, cieti materiāli, mikrolodītes, liposomas un citi produkti, kur produktu atdzesē, karsē vai liofilizē), izstrādā alternatīvas procedūras, kas pēc iespējas precīzāk atveido attiecīgās darbības. Ja aseptiskā procesa simulācijas daļās izmanto surogātmateriālus, piemēram, bufervielas, surogātmateriāls nekavē potenciālas kontaminācijas koloniju veidošanos.

Aseptiskā procesa simulācija nav galvenais aseptiskā procesa vai tā aspektu validēšanas līdzeklis. Aseptiskā procesa rezultativitāte ir atkarīga no procesa projekta un procesa kontrolēm, apmācības un no monitoringa datu izvērtēšanas.

VIII.5.2. Aseptiska procesa simulācijā pēc iespējas precīzāk imitē parastu aseptisku ražošanas procesu un ietver visus kritiskos ražošanas posmus, konkrētāk:

- a) aseptiskā procesa simulācijā novērtē visas aseptiskās darbības, kas veiktas pēc procesā izmantoto materiālu sterilizācijas un dekontaminācijas cikliem līdz vietai, kur tara tiek noslēgta;
- b) attiecībā uz nefiltrējamiem produktiem novērtē visus papildu aseptiskos soļus;
- c) ja aseptisku ražošanu veic inertā atmosfērā, procesa simulācijā inerto gāzi aizstāj ar gaisu, ja vien nav paredzēta anaeroba simulācija;
- d) procesos, kuros nepieciešams pievienot sterilus pulverus, izmanto pieņemamu surogātmateriālu tajā pašā tarā, ko izmanto izvērtējamajā procesā;
- e) izvairās no atsevišķām individuālu aprīkojuma vienību darbības simulācijām (piem., procesiem, kuros notiek sterila pulvera žāvēšana, apvienošana, malšana un dalīšana alikvotās). Jebkādu atsevišķu simulāciju izmantošanu pamato dokumentētā pamatojumā un nodrošina, ka atsevišķo simulāciju kopums joprojām pilnībā aptver visu procesu;
- f) liofilizētiem produktiem procesa simulācijas procedūra atspoguļo visu aseptiskās pārstrādes ķēdi, tajā skaitā iepildi, pārvadāšanu, iekraušanu, reprezentatīvu izturēšanas ilgumu kamerā, izkraušanu un noslēgšanu noteiktos, dokumentētos un pamatotos apstākļos, kas atspoguļo sliktākā scenārija ekspluatācijas parametrus;

<sup>(35)</sup> Šajā pielikumā “aseptiska procesa simulācija” ir visa aseptiskā ražošanas procesa simulācija, kuras mērķis ir pārbaudīt, vai ražošanas process ir piemērots sterilitātes nodrošināšanai / kontaminācijas novēršanai ražošanā. Tas ietver visas darbības, kas saistītas ar parastu ražošanu, piemēram, aprīkojuma montāžu, produkta preparatīvās formas gatavošanu, iepildi, liofilizāciju un noslēgšanu, ja nepieciešams.

- g) liofilizācijas procesa simulācijā atdarina visus procesa aspektus, izņemot tos, kas var ietekmēt kontaminantu dzīvotspēju vai atgūstamību. Piemēram, izvairās no šķīduma viršanas temperatūras sasniegšanas vai faktiskas sasaldēšanas. Faktori, kas jāņem vērā, nosakot aseptiskā procesa simulācijas projektu, attiecīgā gadījumā ir šādi:

- gaisa, nevis slāpekļa vai citu procesa gāzu izmantošana vakuuma pārtraukšanai,
- maksimālā intervāla starp liofilizatora sterilizāciju un tā lietošanu atkārtošana,
- maksimālā laika starp filtrāciju un liofilizāciju atkārtošana,
- visnelabvēlīgāko situāciju kvantitatīvie aspekti, piem., ja kamera ir videi atvērta, vislielākais iekraujamo paplāšu skaits, ar ko atkārt vislielāko iekraušanas ilgumu.

VIII.5.3. Aseptiskā procesa simulācijā ņem vērā aseptiskās manipulācijas un iejaukšanās darbības, par ko ir zināms, ka tās notiek normālā ražošanā, kā arī sliktākajās situācijās, un:

- a) parastajam procesam raksturīgās un korigējošās iejaukšanās veic līdzīgā veidā un ar tādu pašu biežumu kā parastā aseptiskā procesa laikā;
- b) aseptiskā procesa simulācijas pasākumu iekļaušanu un biežumu noteic, pamatojoties uz novērtētajiem riskiem, kas apdraud produkta sterilitāti.

VIII.5.4. Aseptiskā procesa simulāciju neizmanto, lai pamatotu praksi, kas rada nevajadzīgus kontaminācijas riskus.

VIII.5.5. Aseptiskā procesa simulācijas plāna izstrādē būtiski ir šādi elementi:

- a) visnelabvēlīgāko apstākļu noteikšana, aptverot tādus attiecīgus mainīgos kā taras izmērs un līnijas ātrums, un to ietekmi uz procesu. Novērtējuma rezultātos izraudzītos mainīgos lielumus pamato;
- b) validēšanai izmantojamo taras/ noslēgšanas elementa kombināciju reprezentatīvo izmēru identificēšana. Ja procesa līdzvērtība ir zinātniski pamatota, var apsvērt, vai attiecībā uz dažādiem produktiem vienas un tās pašas taras un noslēgšanas elementa konfigurācijas validēšanai neizmanto braketēšanas vai matricēšanas pieeju;
- c) aseptiskā procesā nesegta produkta un aprīkojuma maksimālo atļauto turēšanas ilgumu identificēšana;
- d) tāda vienā taras vienībā iepildītā tilpuma identificēšana, ar ko pietiek, lai barotne noteikti saskartos ar visām aprīkojuma un elementu, kas produktu var tieši kontaminēt. Izmantotais tilpums nodrošina arī pietiekamu tilpumu, lai sekmētu potenciālo mikroorganismu augšanu un nodrošinātu, ka pārbaudes laikā var konstatēt duļķainību;
- e) jebkuras inertās gāzes, ko izmanto parastā aseptiskā ražošanas procesā, aizstāšana ar gaisu, ja vien nav paredzēta anaeroba simulācija. Šādā gadījumā uzskata par lietderīgu laiku pa laikam iekļaut anaerobās simulācijas kā vispārējās validēšanas stratēģijas daļu;
- f) izraudzītajā barības vielu barotnē spēj augt noteikta references mikroorganismu grupa, kā aprakstīts attiecīgajā farmakopejā, un no tās var iegūt piemēroti reprezentatīvus lokālus izolātus <sup>(36)</sup>;
- g) mikrobiālās kontaminācijas atklāšanas metode ir zinātniski pamatota, lai nodrošinātu, ka kontaminācija tiek ticami atklāta;

<sup>(36)</sup> Šajā pielikumā "lokālie izolāti" ir pietiekami reprezentatīvi ražotnes mikroorganismi, ko bieži atgūst, klasificētajā zonā/platībā (jo īpaši A un B kategorijas zonā) īstenojot vides monitoringu, darbinieku monitoringu vai gūstot pozitīvus rezultātus sterilitātes testā.

- h) procesa simulācija ir pietiekami ilga, lai pārbaudītu procesu, operatorus, kas veic iekļaušanās darbības, maiņu darba norisi un pārstrādes vides piemērotību;
- i) ja ražotājs izmanto atšķirīgas vai pagarinātas maiņas, aseptiskā procesa simulāciju izstrādā tā, lai tvertu faktorus, kas raksturīgi tām maiņām, kuras var izpausties kā produkta sterilitātes risks, piemēram, maksimālais ilgums attiecībā uz operatora atrašanos tīrtelpā;
- j) tādu normālu aseptiskas ražošanas pārtraukumu simulēšana, kuros process ir dīkstāvē (piem., darba maiņu norise, dozēšanas tvertņu uzpilde, papildu aprīkojuma pievienošana);
- k) nodrošināšana, ka vides monitorings tiek veikts tā, kā tas nepieciešams pastāvīgai ražošanai, un visā procesa simulācijas laikā;
- l) ja ražošana notiek kampaņveidā, piemēram, izmantojot barjertechnoloģijas vai ražojot sterilu aktīvo vielu, apsver, vai procesa simulāciju neizstrādāt un neveikt tā, lai simulētu riskus, kas saistīti gan ar ražošanas kampaņas sākumu, gan tās beigām un pierādītu, ka ražošanas kampaņas ilgums nerada risku;
- m) par papildu nodrošinājumu var izmantot "ražošanas beigu vai ražošanas kampaņas aseptiskā procesa simulācijas" izpildi; tomēr tāda pieceja nevar aizstāt parasto aseptiskā procesa simulāciju.

VIII.5.6. Ar sterilu aktīvo vielu sērijas lielumu pietiek, lai atspoguļotu parastu ekspluatāciju, simulējot darbību visnelabvēlīgākajā scenārijā un aptverot visas virsmas, kas var saskarties ar sterilo produktu. Turklāt visus simulācijā izmantotos materiālus (surogātvielas vai barotnes) izvērtē mikrobioloģiski. Ar simulācijas materiāliem var pietiekami nodrošināt simulējamā procesa novērtēšanas uzticamību, un tie nepazemina mikroorganismu atgūstamības pakāpi.

VIII.5.7. Aseptiskā procesa simulāciju veic kā sākotnējās validēšanas daļu, izdarot vismaz trīs secīgus apmierinošus simulācijas testus, kas aptver visas darba maiņas, kurās var notikt aseptiskais process. Turklāt aseptiskā procesa simulācija ir obligāta arī pēc jebkādam tādām būtiskām izmaiņām attiecībā uz ekspluatācijas praksi, telpām, pakalpojumiem vai aprīkojumu, kas spēj ietekmēt produkta sterilitātes nodrošinājumu (piem., HVAC sistēmas vai aprīkojuma modifikācija, procesa, maiņu skaita vai darbinieku skaita izmaiņas, vai pēc lielas kompleksa aptures). Turklāt katram aseptiskajam procesam, katrai iepildes līnijai un katrai maiņai aseptiskā procesa simulāciju (periodisku atkārtotu validēšanu) parasti atkārtoti divreiz gadā (aptuveni reizi sešos mēnešos). Katrs operators katru gadu piedalās vismaz vienā sekmīgā aseptiskā procesa simulācijā. Apsver, vai aseptiskā procesa simulāciju neveikt pēc pēdējās sērijas, kas ražota pirms apturēšanas, pirms ilgiem dīkstāves periodiem vai pirms līnijas ekspluatācijas beigām (t. i., galīgās izņemšanas no ražošanas procesa) vai līnijas pārvietošanas.

VIII.5.8. Ja darbība ir manuāla (piem., aseptiska maisījumu gatavošana vai iepilde), katra veida taru, taras noslēgšanas elementu un aprīkojuma kopumu sākotnēji validē, katram operatoram piedaloties vismaz trīs sekmīgās aseptiskā procesa simulācijās pēc kārtas, un no jauna validē katram operatoram vienā aseptiskā procesa simulācijā aptuveni reizi sešos mēnešos. Aseptiskā procesa simulācijā sērija ir tikpat liela kā parastā aseptiskā ražošanas procesā.

VIII.5.9. Ar aseptiska procesa simulācijai apstrādāto (iepildīto) taras vienību skaitu pietiek, lai faktiski imitētu visas darbības, kas ir reprezentatīvas aseptiskam ražošanas procesam. Iepildāmo taras vienību skaita pamatojumu aplūko kā kontaminācijas kontroles stratēģijas daļu. Parasti iepilda vismaz 5 000 līdz 10 000 taras vienību. Mazu sēriju (piem., tādu, kur nav pat 5 000 taras vienību) aseptiskā procesa simulācijai izmantoto taras vienību skaits ir vismaz vienāds ar ražošanas sērijas lielumu.

- VIII.5.10. Aseptiskā procesa simulācijā izmantotās iepildītās taras vienības pirms inkubācijas sakrata, rotē vai apgriež otrādi, lai nodrošinātu barotnes saskari ar visām taras iekšējām virsmām. Inkubē un novērtē visas aseptiskā procesa simulācijā izmantotās un neskartības prasībām atbilstošās taras vienības, arī vienības ar defektiem, kas būtiski neietekmē taras neskartību (piem., tara ar kosmētiskiem defektiem), vai vienības, kam ražošanas procesā veiktas nedestruktīvas kontrolpārbaudes.

Procesa simulācijā taras vienības, kas izbrāķētas un nav inkubētas, pielīdzina tam, kā ir ar parastā iepildes procesā izbrāķētām taras vienībām un tikai tad, ja standarta ekspluatācijas procedūrās, kas jāpiemēro ražošanai, ir norādīts, ka tādos pašos apstākļos (t. i., iejaukšanās veids, līnijas atrašanās vieta, konkrēts izņemto taras vienību skaits) taras vienības ir jāizņem. Barotnes iepildes iejaukšanās laikā nekādā gadījumā nedrīkst izņemt vairāk taras vienību nekā ražošanas laikā. Piemēri var būt tādas vienības, ko parastā ražošanā izbrāķē pēc sagatavošanās procesa vai pēc kāda konkrēta veida iejaukšanās.

- VIII.5.11. Ja ražošanas procesā ietilpst materiāli, kas saskaras ar produkta virsmu, bet pēc tam tiek izmesti (piem., produkta izskalojumi), izmesto materiālu simulē ar barības vielu barotni un aseptiskā procesa simulācijā inkubē, ja vien nevar skaidri pierādīt, ka šis atkritumu process produkta sterilitāti neietekmē.

- VIII.5.12. Aseptiskā procesa simulācijā iepildītās taras vienības inkubē caurredzamā tarā, lai vizuāli noteiktu mikroorganismu augšanu. Ja produkta tara nav caurredzama (piem., tumši brūns stikls vai necaurredzama plastmasa), lai palīdzētu atklāt kontamināciju, to vietā var izmantot caurspīdīgu taru ar identisku konfigurāciju. Ja aizstāšana ar caurredzamām identiskas konfigurācijas taras vienībām nav iespējama, izstrādā un apstiprina piemērotu mikroorganismu augšanas atklāšanas metodi. No kontaminētām taras vienībām izolētus mikroorganismus, ja iespējams, identificē līdz sugas līmenim, lai palīdzētu noteikt iespējamo kontaminanta avotu.

- VIII.5.13. Aseptiskā procesa simulācijā iepildītās taras vienības inkubē bez liekas kavēšanās, lai panāktu iespējami labāku potenciālās kontaminācijas atgūstamību. Inkubācijas apstākļu un ilguma izvēle ir zinātniski pamatota un validēta, lai nodrošinātu attiecīgu jutīguma līmeni mikrobiālas kontaminācijas noteikšanai.

- VIII.5.14. Pēc inkubācijas aseptiskā procesa simulācijā iepildītās taras vienības inspicē darbinieki, kas ir pienācīgi apmācīti un kvalificēti atklāt mikrobioloģisku kontamināciju. Šādu inspicēšanu veic apstākļos, kas atvieglo jebkāda mikrobiālas kontaminācijas identificēšanu. Turklāt iepildīto taras vienību paraugi iziet pozitīvu kontroli inokulācijā ar piemērotu references organismu klāstu un pietiekami reprezentatīviem lokāliem izolātiem.

- VIII.5.15. Mērķis ir nulles līmeņa mikroorganismu augšana. Ja konstatēta kaut viena kontaminēta taras vienība, uzskata, ka aseptiskā procesa simulācija ir neveiksmīga un veic šādas darbības:

- izmeklēšana ar mērķi noteikt visiespējamāko(-os) pamatcēloni(-ņus);
- attiecīgu koriģējošu pasākumu noteikšana un īstenošana;
- pietiekama skaita sekmīgu, secīgu aseptiskā procesa simulāciju (parasti vismaz 3) veikšana, lai pierādītu, ka procesā ir atjaunots kontrolēts stāvoklis;
- visu attiecīgo kopš pēdējās veiksmīgās aseptiskā procesa simulācijas izdarīto un ar aseptisko ražošanu saistīto protokolu tūlītēja pārbaude. Pārskatīšanas iznākumā ir ietverts riska novērtējums par iespējamiem pārkāpumiem sērijās, kas saražotas kopš pēdējās sekmīgās aseptiskā procesa simulācijas. Turklāt izmeklēšanas tvērumā ir arī visas pārējās sērijas, kas nav laistas tirgū. Visos lēmumos par to izlaides statusu ņem vērā izmeklēšanas rezultātus;
- visus produktus, kas attiecīgajā līnijā ražoti pēc neveiksmīgas procesa simulācijas, līdz problemātiskās procesa simulācijas sekmīgai atrisināšanai karantinē;

- f) ja pamatcēloņa izmeklēšana liecina, ka neveiksmīgā simulācija bijusi saistīta ar operatora darbību, veic pasākumus, lai iesaistītā operatora darbības līdz atkārtotai apmācībai vai atkārtotai kvalificēšanai ierobežotu;
  - g) ražošanu atsāk tikai pēc sekmīgas atkārtotas validēšanas pabeigšanas.
- VIII.5.16. Visas aseptiskā procesa simulācijas darbības pilnībā dokumentē, un tajās ir ietverta apstrādāto taras vienību (piem., iepildīto, inkubēto un neinkubēto taras vienību) salīdzināšana. Dokumentācijā iekļauj pamatojumu par iepildītajām un neinkubētajām taras vienībām. Protokolē visas aseptiskā procesa simulācijā veiktās iejaukšanās, tajā skaitā katras iejaukšanās sākuma un beigu laiku un iesaistīto(-ās) personu(-as). Visus mikrobiālā monitoringa datus un citus testēšanas datus fiksē aseptiskā procesa simulācijas sērijas protokolā.
- VIII.5.17. Aseptiska procesa simulācijas norisi priekšlaikus pārtrauc tikai apstākļos, kuros saskaņā ar rakstiskām procedūrām tādā pašā veidā būtu jārikojas ar komercsērijām. Šādos gadījumos veic un dokumentē izmeklēšanu.
- VIII.5.18. Ja konkrētais aseptiskais process nav ticis izmantots ilgāku laiku vai ja procesā, aprīkojumā, procedūrās vai vidē ir bijušas izmaiņas, kas var ietekmēt aseptisko procesu, vai ja tiek pievienota jauna produktu tara vai taras un noslēgšanas elementa kombinācija, aseptiskā procesa validēšanu atkārt.

#### IX IEDAĻA

#### KVALITĀTES KONTROLE

- IX.1. Ir tādi attiecīgi apmācīti darbinieki ar pieredzi mikrobioloģijā un sterilitātes nodrošināšanā un ar zināšanām par procesiem, lai būtu iespējams atbalstīt ražošanas darbību projektēšanu, vides monitoringa režīmu un jebkādu izmeklēšanu, kurā novērtē mikrobioloģiski saistītu notikumu ietekmi uz sterilo produktu drošumu.
- IX.2. Izejvielu, sastāvdaļu un elementu un produktu specifikācijās iekļauj prasības attiecībā uz mikroorganismu, daļiņu un endotoksīnu/pirogēnu robežvērtībām, ja, ņemot vērā monitoringa datus un vispārējo kontaminācijas kontroles stratēģiju, tās uzskata par vajadzīgām.
- IX.3. Visām gan aseptiski iepildītu, gan termināli sterilizētu produktu sērijām veic mikrobioloģiskās kontaminācijas testu, un testa rezultātus ņem vērā galīgajā sērijas pārbaudē. Mikrobioloģiskās kontaminācijas robežvērtības tieši pirms galīgā sterilizācijas kvalitātes filtra vai terminālās sterilizācijas procesa noteic, ņemot vērā paredzētās metodes rezultativitāti. Paraugus ņem tā, ka tie ir reprezentatīvi visnelabvēlīgākajam scenārijam (piem., turēšanas ilguma laika beigās). Ja attiecībā uz termināli sterilizētiem produktiem ir noteikti pārmērīgas sterilizācijas <sup>(37)</sup> parametri, piemērotos regulāros intervālos monitorē mikrobioloģisko kontamināciju.
- IX.4. Attiecībā uz produktiem, kam atļauta parametriskā izlaide, pirms sterilizācijas cikla sākšanas izstrādā iepildītā produkta papildu pirmssterilizācijas mikrobioloģiskās kontaminācijas monitoringa programmu un katrai sērijai veic mikrobioloģiskās kontaminācijas testu. Iepildīto taras vienību paraugu ņemšanas vietu izvēle posmā pirms sterilizācijas ir balstīta uz sliktāko scenāriju, un šīs vietas attiecībā uz sēriju ir reprezentatīvas. Visus mikrobioloģiskās kontaminācijas testēšanā atrastos mikroorganismus identificē un noteic to ietekmi uz sterilizācijas procesa rezultativitāti. Vajadzības gadījumā monitorē arī endotoksīnu/pirogēnu līmeni.
- IX.5. Gatavajam produktam izmantoto sterilitātes testu attiecīgajam produktam validē. Šis tests ir tikai pēdējais no vairāku tādu kritisku kontroles pasākumu kopuma, kuri nodrošina sterilitāti, un to nedrīkst izmantot, lai nodrošinātu tāda produkta sterilitāti, kas neatbilst attiecīgajiem konstrukcijas, procedūras vai validēšanas parametriem.

<sup>(37)</sup> Šajā pielikumā "pārmērīga sterilizācija" ir process, ar ko pietiek, lai vismaz 12 log<sub>10</sub> līmenī nodrošinātu tādu mikroorganismu samazinājumu, kuru minimālā D vērtība ir 1 minūte.

- IX.6. Sterilitātes testu veic aseptiskos apstākļos. Turklāt sterilitātes testēšanai ņemtie paraugi ir reprezentatīvi attiecībā uz visu sēriju, bet it īpaši to vidū ir paraugi no tām sērijas daļām, kas jāuzskata par visvairāk apdraudētajām, piemēram:
- attiecībā uz aseptiski iepildītiem produktiem paraugos iekļauj taru, kas ir iepildīta sērijas sākumā un beigās. Balstoties uz riska analīzi (piem., pēc kritiskas ievaukšanās), apsver, vai ņemt papildu paraugus,
  - attiecībā uz gala tarā termiski sterilizētiem produktiem ņemtie paraugi ir reprezentatīvi attiecībā uz visnelabvēlīgākajām vietām (piem., katra sterilizējamo vienību kopuma potenciāli vēsākās vai lēnāk sasilstošās daļas),
  - liofilizētu produktu paraugus ņem no dažādiem liofilizējamo vienību kopumiem.
- Piezīme. Ja ražošanas procesa rezultāts ir apakšsērijas (piem. termināli sterilizētu produktu apakšsēr.), paraugus ņem no katras apakšsērijas un testē katras apakšsērijas sterilitāti. Vajadzības gadījumā apsver, vai neveikt atsevišķu testēšanu saistībā ar citiem gatavā produkta testiem.
- IX.7. Ja sterilitātes testa rezultātu pirms izlaides iegūt nav iespējams, jo produkta glabāšanas laiks ir pārāk īss, zinātniski pamato un dokumentē papildu procesa kontroles un monitoringu un/vai alternatīvas testēšanas metodes, kas ieviestas, lai mazinātu identificētos riskus.
- IX.8. Nevien process (piem., apstrāde ar iztvaicētu ūdeņraža peroksīdu vai ultravioleto starojumu), ko izmanto sterilitātes paraugu ārējo virsmu dekontaminācijai pirms testēšanas, nelabvēlīgi neietekmē testa metodes jutību vai parauga ticamību.
- IX.9. Produkta testēšanā izmantoto barotni pirms lietošanas pārbauda saskaņā ar farmakopeju. Izmantojot zinātniski pamatotu un noteiktu references mikroorganismu grupu un iekļaujot pienācīgi reprezentatīvus lokālus izolātus, vides monitoringam un aseptisko procesu simulācijai izmantotās barotnes pirms lietošanas testē, lai pārliecinātos, ka tās veicina augšanu. Barotņu kvalitātes kontroles testēšanu parasti veic galalietotājs. Barotņu ārēju testēšanu vai piegādātāja veiktu testēšanu pamato un pienācīgi ņem vērā transportēšanas un nosūtīšanas nosacījumus.
- IX.10. Par klasificētajām zonām iegūtos vides monitoringa datus un datus par tendencēm pārbauda produkta sērijas sertifikācijā/izlaidē. Ir pieejama rakstiska procedūra, kurā aprakstīts, kādas darbības jāveic, vides monitoringa datiem liecinot par noteikto robežvērtību pārsniegšanas tendenci vai to pārsniegšanu. Attiecībā uz produktiem ar īsu glabāšanas laiku, ja dati par vidi ražošanas laikā nav pieejami, sniedz pārskatu par jaunākajiem datiem, kas pieejami. Turklāt var apsvērt, vai neizmantot ātrās/alternatīvas metodes.
- IX.11. Ja ražošanā izmanto ātras un automatizētas mikrobiālās metodes, šīs metodes attiecībā uz konkrētajiem produktiem vai procesiem validē.

## II PIELIKUMS

## BIOLOĢISKI UN IMUNOLOĢISKI PRODUKTI

## I. TVĒRUMS

- I.1. Šajā pielikumā aprakstītās papildu prasības piemēro, ražojot, kontrolējot un testējot bioloģiskas izcelsmes un imunoloģiskas veterinārās zāles, izņemot inaktivētas imunoloģiskas veterinārās zāles, kas ražotas no patogēniem un antigēniem, kuri iegūti no kādas epidemioloģiskās vienības dzīvnieka vai dzīvniekiem, un ko lieto šā dzīvnieka vai dzīvnieku ārstēšanai tajā pašā epidemioloģiskajā vienībā vai vienībā, kurai ar to ir apstiprināta kāda epidemioloģiska saikne.

Visā pielikumā atsauce uz “bioloģiskas izcelsmes veterinārām zālēm” vai “biozālēm” ir jāsaprot kā atsauce arī uz imunoloģiskām zālēm.

- I.2. Par biozālēm parasti neuzskata antibiotikas. Tomēr attiecībā uz šajā dokumentā aprakstītajām ražošanas procedūrām, ko izmanto šādu veterināro zāļu ražošanā, ražotājiem ieteicams ievērot šajā pielikumā aprakstītās prasības.

- I.3. Ražošanas darbības, kas parasti ir šā pielikuma tvērumā, ilustrē 1. tabula.

1. tabula

| Materiāla veids un avots                                      | Produkta piemērs                                                       | Ražošanas posmi, uz kuriem attiecas šis pielikums, ir iezīmēti pelēki LRP (labas ražošanas prakses) prasības virzienā no agrākiem ražošanas posmiem (piem., vākšana) līdz beigu posmiem (preparatīvās formas gatavošana, iepilde) pastiprinās. Agrākos ražošanas posmos jāievēro vismaz LRP principi. |                                                           |                                                          |                                         |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Avots: cilvēks                                                | no urīna iegūti fermenti, hormoni                                      | materiāla ievākšana <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    | sajaukšana un/vai sākotnējā apstrāde                      | izolēšana un attīrīšana                                  | preparatīvās formas gatavošana, iepilde |
| Avots: augi vai dzīvnieki (ģenētiski nemodificēti/neredīgēti) | heparīni, insulīns, fermenti, proteīni, alergēnu ekstrakts, imūnserumi | augu vai dzīvnieku valsts materiāla ievākšana <sup>(2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                          | griešana, sajaukšana un/vai sākotnējā apstrāde            | izolēšana un attīrīšana                                  | preparatīvās formas gatavošana, iepilde |
| Vīrusi vai baktērijas / fermentēšana/ šūnu kultūra u. tml.    | virālas vai bakteriālas vakcīnas; fermenti, proteīni                   | MCB, WCB, MSL, WSL izveide un uzturēšana <sup>(3)</sup>                                                                                                                                                                                                                                               | šūnu kultūra un/vai fermentēšana                          | attiecīgā gadījumā inaktivēšana; izolēšana un attīrīšana | preparatīvās formas gatavošana, iepilde |
| Biotehnoloģijas: fermentēšana/ šūnu kultūra                   | rekombinanti produkti, monoklonālas antivielas, alergēni, vakcīnas     | MCB un WCB, MSL un WSL izveide un uzturēšana <sup>(4)</sup>                                                                                                                                                                                                                                           | šūnu kultūra un/vai fermentēšana                          | izolēšana, attīrīšana, modificēšana                      | preparatīvās formas gatavošana, iepilde |
| Avots: (ģenētiski modificēti/rediģēti) dzīvnieki              | rekombinanti proteīni                                                  | pirmējā un darba (ģenētiski modificēta/rediģēta materiāla) banka                                                                                                                                                                                                                                      | ievākšana, griešana, sajaukšana un/vai sākotnējā apstrāde | izolēšana, attīrīšana, modificēšana                      | preparatīvās formas gatavošana, iepilde |

| Materiāla veids un avots                     | Produkta piemērs                          | Ražošanas posmi, uz kuriem attiecas šis pielikums, ir iezīmēti pelēki LRP (labas ražošanas prakses) prasības virzienā no agrākiem ražošanas posmiem (piem., vākšana) līdz beigu posmiem (preparatīvās formas gatavošana, iepilde) pastiprinās. Agrākos ražošanas posmos jāievēro vismaz LRP principi. |                                           |                                                            |                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Avots: augi (ģenētiski modificēti /rediģēti) | rekombinanti proteīni, vakcīnas, alergēni | pirmējā un darba (ģenētiski modificēta/rediģēta materiāla) banka                                                                                                                                                                                                                                      | audzēšana, ražas novākšana <sup>(2)</sup> | sākotnējā ekstrakcija, izolēšana, attīrīšana, modificēšana | preparatīvās formas gatavošana, iepilde |

<sup>(1)</sup> Ievēro LRP principus.

<sup>(2)</sup> To, cik lielā mērā jāpiemēro LRP principi, sk. IV iedaļā.

<sup>(3)</sup> To, cik lielā mērā jāpiemēro LRP principi, sk. VI iedaļā.

<sup>(4)</sup> To, cik lielā mērā jāpiemēro LRP principi, sk. VI iedaļā. Paredzams, ka darba šūnu banka tiks uzturēta LRP vidē.

<sup>(5)</sup> Attiecībā uz augu izcelsmes izejvielām jāpiemēro labas lauksaimniecības un ievākšanas prakses (GACP) standarti.

- I.4. Šīs regulas prasības visam ražošanas procesam piemēro tad, ja no brīža, kad aktīvo vielu iegūst vai izolē no bioloģiska avota, līdz gatavā produkta saražošanai process ir nepārtraukts (piem., veterināras zāles, kas sastāv no šūnām, vakcīnām uz vīrusu bāzes vai fāģiem).

## II. DARBINIEKI

- II.1. Darbinieki (arī tie, kas nodarbojas ar tīrīšanu un apkopi), kas strādā zonās, kurās ražo un testē bioloģiskus produktus, saņem sākotnēju un periodisku ražotajiem produktiem un savu attiecīgo uzdevumu specifikai atbilstošu pārkvalifikāciju, arī par produkta, personāla un vides aizsardzības pasākumiem un vajadzības gadījumā – apmācību mikrobioloģijā.
- II.2. Darbinieki ir aizsargāti pret iespējamu inficēšanos ar ražošanā izmantotajiem bioloģiskajiem aģentiem. Attiecībā uz bioloģiskiem aģentiem, par kuriem zināms, ka cilvēkiem tie izraisa slimību, veic pietiekamus pasākumus, kas darbiniekiem, kuri strādā ar aģentu vai ar eksperimenta dzīvniekiem, novērstu inficēšanos. Vajadzības gadījumā piedāvā attiecīgu vakcināciju un veselības uzraudzību, ņemot vērā ražotā produkta (piem., BCG vakcīnas <sup>(1)</sup>), produktu, kas paredzēti trakumsērgas vīrusa, brucellu vai leptospiru apkarošanai, vai tuberkulīna produktu) specifiskās īpašības un personāla uzdevumus.
- II.3. Ja attiecīgie darbinieki deklarē veselības stāvokli, kas var negatīvi ietekmēt produkta kvalitāti, vai tas tiek konstatēts kā citādi, piekļuvi ražošanas vai kontroles zonai liedz.
- II.4. Ja tas nepieciešams šķērskontaminācijas iespējas samazināšanai, – balstoties uz kvalitātes riska pārvaldības principiem, visiem darbiniekiem (arī kvalitātes kontroles, apkopes un uzkopšanas personālam) piemēro pārvietošanās ierobežojumus <sup>(2)</sup>. Kopumā no zonām, kurās ir saskare ar dzīvjiem mikroorganismiem, ģenētiski modificētiem organismiem / organismiem ar rediģētu genomu, toksīniem vai dzīvniekiem, darbinieki nedrīkst pārvietoties uz zonām, kur rīkojas ar citiem produktiem vai atšķirīgiem organismiem. Ja šāda pārvietošanās ir neizbēgama, īsteno pienācīgus, ar riskiem samērīgus kontaminācijas kontroles pasākumus.

<sup>(1)</sup> *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcīna.

<sup>(2)</sup> Uzskata, ka kontaminācijas riskam nav pakļauti darbinieki, kas ienāk izolētā zonā, kurā organismi iepriekšējās divpadsmit stundās nav apstrādāti atvērta cikla darbībā, ja vien attiecīgais organisms nav bioloģisks aģents, kura attiecīgās slimības attiecīgajā valstī vai ģeogrāfiskajā teritorijā nav, vai tāds bioloģisks aģents, pret kura attiecīgo slimību attiecīgajā valstī vai ģeogrāfiskajā teritorijā ir vērsti profilaktiski pasākumi vai tur īsteno izskaušanas programma.

- II.5. Ir ieviesti pasākumi, ar kuriem pietiek, lai pārvadāšanas darbinieki bioloģiskus aģentus neizvestu ārpus ražošanas ceha. Atkarībā no bioloģiskā aģenta veida pie šādiem pasākumiem var piederēt pilnīga apģērba maiņa un obligāts dušas apmeklējums pirms ražošanas zonas atstāšanas.

### III. Telpas un aprīkojums

#### III.1. Telpas

- III.1.1. Telpas ir projektētas tā, lai riski produktam un riski videi būtu kontrolēti. To var panākt, izmantojot ierobežotas, tīras vai kontrolētas zonas. Konkrētāk:

- Ar dzīviem bioloģiskiem aģentiem, kas ir ļoti patogēniski, rīkojas (arī veicot kvalitātes kontroles operācijas, pētniecības un diagnostikas pakalpojumus u. tml.) izolētās zonās. Izolācijas līmeni pielāgo aģenta patogenitātei.
- Neskarot izolācijas pasākumus, kas var būt vajadzīgi attiecībā uz noteiktiem bioloģiskiem organismiem, kā paredzēts a) apakšpunktā, bioloģisku aģentu ražošana parasti var notikt kontrolētās zonās, ja vien to veic pilnīgi slēgtās un sterilizētās iekārtās un visus attiecīgos savienojumus izveido saskaņā ar I pielikuma prasībām.
- Ar inaktivētiem bioloģiskiem aģentiem rīkojas tīrajās zonās. Tīrās zonas izmanto arī, rīkojoties ar neinficētām šūnām, kas izolētas no daudzšūnu organismiem, un vajadzības gadījumā ar filtrācijā sterilizētām barotnēm.
- Atvērta cikla darbības ar tādiem produktiem vai tādiem elementiem, ko pēc tam nesterilizē, attiecīgā gadījumā veic saskaņā ar I pielikuma prasībām.
- Izņemot apvienošanu un tai sekojošas iepildes darbības (vai tad, ja izmanto slēgtas sistēmas), noteiktā laikā kādā zonā rīkojas tikai ar vienu bioloģisko aģentu.
- Tādas ražošanas darbības kā šūnu uzturēšana, barotņu gatavošana, darbs ar vīrusu kultūrām u. tml., kas ļoti ticami izraisīs kontamināciju, veic atsevišķās zonās, ja vien nav iespējams ieviest piemērotus organizatoriskus un tehniskus pasākumus, kas kontamināciju novērstu.
- Ja vien nav iespējams ieviest piemērotus organizatoriskus un tehniskus pasākumus, kas novērstu kontamināciju, ražošanas zonas, kur rīkojas ar bioloģiskiem aģentiem, kuri ir īpaši izturīgi pret dezinfekciju (piem., ar sporas veidojošām baktērijām), nodala un atvēlē tikai šim konkrētajam mērķim, līdz bioloģiskie aģenti tikuši inaktivēti.

- III.1.2. To, kādā līmenī ražošanas telpu vidē tiek kontrolēta kontaminācija ar daļiņām un mikrobioloģiskā kontaminācija, kontaminācijas kontroles stratēģijā pielāgo atkarībā no aktīvās vielas, starpprodukta vai gatavā produkta un ražošanas posma, ņemot vērā potenciālo izejvielu kontaminācijas līmeni un riskus produktam. Attiecīgā gadījumā saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem vides monitoringa programmu papildina, iekļaujot konkrētu mikroorganismu (t. i., saimniekorganismu, raugu, pelējumu, anaerobu u. tml.) klātbūtnes noteikšanas metodes.

- III.1.3. Ražošanas un glabāšanas infrastruktūru, procesus un vides klasifikāciju projektē tā, lai novērstu produkta kontamināciju. Ja procesi nav slēgti un tāpēc produkts (piem., piedevu, barotņu, buferšķidrumu, gāzu pievienošanas laikā) saskaras ar tiešo telpas vidi, ievieš pietiekamus kontroles pasākumus, arī inženiertehniskus un vides kontroles pasākumus. Piemēro attiecīgos I pielikumā aplūkotos elementus, arī elementus, kas attiecas uz vajadzīgajām vides klasēm un saistītajām kontrolēm.

- III.1.4. Gaisa apmaiņas mezglus projektē, būvē un uztur tā, lai līdz minimumam samazinātu starp dažādām ražošanas zonām notiekošas šķērskontaminācijas risku, lai attiecīgā gadījumā nodrošinātu attiecīgu izolāciju, un var būt, ka kādā zonā tiem jābūt specifiskiem. Balstoties uz kvalitātes riska pārvaldības principiem, apsver, vai neizmantojot sistēmas ar vienreizējas ieejas ventilāciju.

- III.1.5. Sterilu produktu apstrādei izmanto pozitīvā spiediena zonas, savukārt specifiskās zonās punktā, kur ir saskare ar patogēniem, izolācijas nolūkos ir pieļaujams negatīvs spiediens. Ja negatīva spiediena zonas vai biodrošības boksus izmanto īpaši riskantu materiālu (piem., patogēnu) aseptiskai apstrādei, tām/tiem apkārt izveido attiecīgas kategorijas tīrzonu ar pozitīvu spiedienu. Šis spiediena kaskādes ir skaidri noteiktas un pastāvīgi monitorētas ar attiecīgiem trauksmes iestatījumiem.
- III.1.6. Ventilācijas vārstu filtri ir hidrofobi un validēti plānotajam darbmūžam ar attiecīgos intervālos veiktu integritātes testēšanu, kas balstās uz pienācīgiem kvalitātes riska pārvaldības principiem.
- III.1.7. Ja kontaminācijas risku dēļ tas vajadzīgs, aprīkojuma lūkas un ģērbtuves ir aprīkotas ar bloķēšanas mehānismu vai citu piemērotu sistēmu, kas novērš vairāku durvju vienlaicīgu atvēršanu. Ģērbtuves apgādā ar gaisu, kas filtrēts atbilstoši tiem pašiem standartiem kā darba zonā, un aprīko ar gaisa iesūces iekārtām, kas rada pietiekamu, no darba zonas gaisa cirkulācijas neatkarīgu gaisa cirkulāciju. Aprīkojuma lūkas parasti viedina tādā pašā veidā, bet pieņemamas var būt arī nevēdināmas vai tikai ar ieklūdes gaisu aprīkotas lūkas.
- III.1.8. Noteku sistēmas plāno tā, lai efluentus varētu rezultātīvi neitralizēt vai dekontaminēt un tādējādi līdz minimumam samazināt šķērskontaminācijas risku. Ievēro vietējos noteikumus, lai atbilstoši riskam, kas saistīts ar atkritummateriālu bioloģisko bīstamību, līdz minimumam samazinātu ārējās vides kontaminācijas risku.

#### *Izolācija*

- III.1.9. Izolācijas telpas plāno tā, lai būtu droši, ka tās var viegli dezinficēt, un tām ir šādas iezīmes:
- a) nav tiešas ventilācijas uz ārpusi;
  - b) ventilācija ar gaisu pie negatīva spiediena: gaisu izvelk caur HEPA filtriem un neizmanto recirkulāciju; tā ir pieļaujama tikai tajā pašā zonā, turklāt ar nosacījumu, ka tiek izmantota papildu HEPA filtrācija (parasti šis nosacījums izpildās, ja recirkulēto gaisu novirza caur attiecīgās zonas parastajiem gaisa padeves HEPA filtriem). Gaisa reciklēšana starp zonām ir pieļaujama tikai tad, ja tas tiek novadīts caur diviem izplūdes HEPA filtriem, no tiem pirmā filtra integritāte tiek nepārtraukti monitorēta, un šā filtra atteices gadījumam ir paredzēti attiecīgi pasākumi drošai izplūdes gaisa izvādīšanai.  
  
Ja negatīva spiediena zonas īpaši riskantu materiālu aseptiskā apstrādē izmanto izolācijas vajadzībām, tās kombinē ar attiecīgas kategorijas pozitīva spiediena tīrzonu ("spiediena burbuļa" vai spiediena samazināšanas gaisa slūžas). Šis spiediena kaskādes ir skaidri noteiktas un pastāvīgi monitorētas ar attiecīgiem trauksmes iestatījumiem;
  - c) atkāpjoties no b) apakšpunkta, gaisu no ražošanas zonām, kuras izmanto darbībām ar eksotiskiem organismiem <sup>(3)</sup>, izvada caur diviem virknē savienotiem HEPA filtru komplektiem, un gaisu no ražošanas zonām nēcirkulē;
  - d) ir ieviesta šķidru efluentu (arī sterilizatoru, biogeneratoru u. tml. kontaminētā kondensāta) savākšanas un dezinfekcijas sistēma. Turklāt cietos atkritumus, arī dzīvnieku līķus, attiecīgi dezinficē, sterilizē vai sadedzina. Kontaminētus filtrus izņem ar drošu metodi;
  - e) pārgērbšanās telpas plāno kā gaisa slūžas un attiecīgi izmanto un attiecīgā gadījumā aprīko ar mazgāšanās un dušas infrastruktūru. Gaisa spiedienu starpība ir tāda, lai starp darba zonu un ārējo vidi nebūtu gaisa plūsmas vai netiktu radīts ārpus zonas valkājamu virsdrēbju kontaminācijas risks;

<sup>(3)</sup> Šajā pielikumā "eksotisks organisms" ir bioloģisks aģents, kura izraisītā slimība attiecīgajā valstī vai ģeogrāfiskajā apgabalā nav novērota vai uz šo slimību attiecas attiecīgajā valstī vai ģeogrāfiskajā apgabalā īstenoti profilakses pasākumi vai izskaušanas programma.

- f) iekārtu pārvietošanai ir uzstādīta gaisa slūžu sistēma, kas ir izveidota tā, lai starp darba zonu un ārējo vidi nerastos kontaminēta gaisa plūsma vai gaisa slūžās nepastāvētu iekārtu kontaminācijas risks. Gaisa slūžu izmērs ir piemērots tam, lai varētu rezultatīvi dekontaminēt materiālus, kas tiek caur to pārvietoti. Var apsvērt, vai neierīkot durvju bloķēšanas mehānismu ar taimera ierīci, lai atvēlētu rezultatīvam dekontaminācijas procesam pietiekamu laiku;
- g) attiecīgā gadījumā atkritummateriālu drošai aizvākšanai un sterilu priekšmetu ienešanai izmanto barjersienā iebūvētu divdurvju autoklāvu.

III.1.10. Izolācijas pasākumi un procedūras, kas ieviestas, lai nodrošinātu operatora un vides drošību, nevar būt pretrunā ar pasākumiem un procedūrām, kas nepieciešamas, lai nodrošinātu produkta kvalitāti.

#### *Daudzproduktu ražotne*

III.1.11. Biozāļu ražošana daudzproduktu ražotnē ir pieņemama, ja pret šķērskontamināciju tiek īstenoti tādi attiecīgi pasākumi kā:

- pasākumi, kas novērš nesaistītu zonu vai nesaistītu iekārtu šķērskontamināciju (piem., vienreizlietojamu komponentu izmantošana un tādi inženiertehniski risinājumi kā slēgtas sistēmas),
- validētas tīrīšanas un dekontaminācijas procedūras pirms vēlākas citu produktu ražošanas, aptverot arī apsildes, ventilācijas un gaisa kondicionēšanas (HVAC) sistēmu,
- ražotajam mikroorganismam specifisks vides monitorings blakuszonās – ražošanas laikā un pēc tīrīšanas un dekontaminācijas. Pienācīgi ņem vērā riskus, ko rada noteikta monitoringa aprīkojuma izmantošana (piemēram, pa gaisu pārnēsātu daļiņu monitorings) zonās, kur rīkojas ar dzīvīem un/vai sporas veidojošiem organismiem,
- produktu, aprīkojuma, palīgiekārtu (piem., kalibrēšanai un validēšanai paredzētu) un vienreizlietojamu priekšmetu pārvietošanas/izņemšanas kontrole, kas paredzēta citu zonu, citu produktu vai atšķirīgu produkta ražošanas posmu kontaminācijas novēršanai (piem., lai novērstu inaktivētu vai toksoidus saturošu produktu kontamināciju ar produktiem, kas nav inaktivēti),
- kampaņveida ražošana.

Ja ražošana ietver vairāku mazu sēriju ražošanu no dažādām izejvielām, apsverot, vai vienlaicīga darbība būtu pieņemama, ņem vērā tādus faktorus kā donoru veselības stāvoklis un produkta pilnīgas zaudēšanas risks.

III.1.12. Attiecībā uz galadarbībām (preparatīvās formas gatavošana, iepilde un iepakojšana), vērtējot vajadzību pēc īpašām telpām, vērā ņem arī attiecīgā bioloģiskā produkta specifiskās īpašības un citu tajā pašā telpā apstrādātu produktu (arī nebioloģisku produktu) īpašības.

Citi galadarbību kontroles pasākumi var būt arī vajadzība īpaši kontrolēt pievienošanas secību, maisīšanas ātrumu, regulēt laiku un temperatūru, ierobežot atrašanos gaismā un noteikt izolācijas un tīrīšanas procedūras izšļakstīšanās vai izbārstīšanas gadījumiem.

### III.2. **Aprīkojums**

III.2.1. Aprīkojums, ko izmanto, rīkojoties ar dzīvīem organismiem un šūnām, arī paraugu ņemšanas aprīkojums, ir piemērots tam, lai novērstu apstrādes laikā notiekošu kontamināciju, atvieglotu dekontamināciju un (attiecīgā gadījumā) sterilizāciju un izvairītos no dažādu organismu vai produktu kļūdainas sajaukšanas.

Īpašu uzmanību pievērš kontroles pasākumiem, (piem., pienācīgai nefiksētu aprīkojuma daļu funkcijas identifikācijai), ar ko izvairās, ka tādas nefiksētas aprīkojuma daļas kā cauruļvadi, vārsti un filtri rada šķērskontamināciju.

- III.2.2. Aprīkojumam, ko izmanto bioloģisku aģentu vai produktu uzglabāšanai, jābūt piemērotam un izmantotam tā, lai novērstu jebkādu iespējamu kļūdainu sajaukšanu. Visi glabātie priekšmeti ir skaidri un nepārprotami marķēti un atrodas pret noplūdēm drošā tarā.
- III.2.3. Attiecīgā gadījumā aprīkojumu (piem., iekārtas, kam nepieciešama temperatūras regulēšana) aprīko ar reģistrēšanas un/vai signalizācijas sistēmām. Lai izvairītos no iekārtu sabojāšanās, ievieš profilaktiskās uzturēšanas sistēmu kopā ar reģistrēto datu tendenču analīzi.
- III.2.4. Slēgtas iekārtas, ko izmanto primārajai izolācijai, projektē un periodiski testē tā, lai novērstu bioloģisko aģentu nokļūšanu tuvākajā darba vidē. Gāzu ieplūdes un izplūdes atveres aizsargā tā, lai panāktu pienācīgu izolāciju, piem., izmantojot sterilizējošus hidrofobiskus filtrus. Materiālu ievada vai aizvāc, izmantojot sterilizējamu slēgtu sistēmu vai varbūt piemērotā laminārā gaisa plūsmā.
- III.2.5. Vajadzības gadījumā iekārtas pienācīgi sterilizē, izmantojot validētu metodi. Aprīkojumu, ko izmanto attīrīšanai, separācijai vai koncentrēšanai, sterilizē vai dezinficē vismaz tad, kad to izmanto atšķirīgiem produktiem. Iekārtas darbmūža noteikšanai izpēta sterilizācijas metožu ietekmi uz iekārtas efektivitāti un derīgumu.
- III.2.6. Vajadzības gadījumā izmanto CIP <sup>(4)</sup> un SIP <sup>(5)</sup> sistēmu ("sterilizācija uz vietas"). Fermentācijas trauku vārstus ir iespējams pilnīgi sterilizēt ar tvaiku.
- III.2.7. Liofilizatoru uzpildei ir vajadzīga attiecīga tīrzonā/izolēta zona. Liofilizatoru iztukšošana kontaminē tuvāko apkārtni. Tāpēc vienkameras liofilizatoru sakarā, pirms attiecīgajā zonā ievēd nākamo ražošanas sēriju, tūrtelpu dekontaminē, ja vien nākamajā sērijā nav paredzēts tas(-ie) pats(-ši) organisms(-i). Ja vien divpusēju liofilizatoru atvēršana nenotiek tīrajā zonā, tos pēc katra cikla sterilizē. Liofilizatorus sterilizē saskaņā ar I pielikumu. Ja darbs notiek kampaņveidā, tos sterilizē vismaz pēc katras kampaņas.

#### IV. DZĪVNIEKI

Uz dzīvnieku un dzīvnieku izcelsmes materiālu izmantošanu veterināro zāļu ražošanā attiecas šādas īpašas papildu prasības:

- bioloģiskas vielas un zāles atbilst Norādījumiem par dzīvnieku sūkļveida encefalopātijas ierosinātāju izplatīšanās ar cilvēkiem paredzētām vai veterinārām zālēm riska samazināšanai (jaunākajā redakcijā);
- dzīvnieku izcelsmes materiālu specifikācijās attiecīgi saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem ņem vērā tāds aspektus kā dzīvnieku vecums, svars un veselības statuss;
- attiecīgā gadījumā ievēro farmakopejas prasības, t. sk. nepieciešamību noteiktos posmos veikt specifiskus testus;
- izveido veselības programmu, kuras uzdevums ir monitorēt nejausmus faktorus/ierosinātājus, kas rada bažas (zoonozes, avotdzīvnieku slimības). Šādas programmas izveidei konsultējas ar ekspertiem. Konkrētāk, veicot riska un tā mazināšanas faktoru novērtējumu, ņem vērā ziņojumus no uzticamiem avotiem par slimību izplatību valstī. Pie šādiem avotiem pieder Pasaules Dzīvnieku veselības organizācijas (WOAH) <sup>(6)</sup> sagatavotā informācija un informācija par nacionāla un vietēja līmeņa veselības monitorēšanas un kontroles programmu(-ām);

<sup>(4)</sup> Šajā pielikumā "tīrīšana uz vietas" ir metode, kas parasti ir automatizēta un ko izmanto, lai attīrītu aprīkojuma, cauruļvadu, trauku un ar tiem saistīto piederumu iekšējās virsmas, tos neizjaucot.

<sup>(5)</sup> Šajā pielikumā "tvaicēšana uz vietas" ir metode, kas parasti ir automatizēta un ko izmanto, lai ar tvaiku sterilizētu iekārtu, cauruļvadu, tvertņu un saistīto piederumu iekšējo virsmu, neizjaucot pašu iekārtu.

<sup>(6)</sup> <https://www.woah.org/en/home>.

- e) avotdzīvniekiem/donordzīvniekiem radušos veselības pasliktināšanos izmeklē attiecībā uz šādu dzīvnieku un saskarē esošu dzīvnieku piemērotību turpmākai izmantošanai (ražošanā par izejvielu un izejmateriālu avotiem, kvalitātes kontrolē un drošuma testos). Lēmumus dokumentē.

Ir ieviesta retrospektīva procedūra, kā uzdevums ir nodrošināt informāciju lēmumu pieņemšanas procesam par to, vai bioloģiskā aktīvā viela vai produkts, kurā dzīvnieku valsts izejvielas vai izejmateriāli ir izmantoti vai iekļauti, joprojām ir piemērotas. Lai noteiktu pēdējo negatīva donormateriāla ievākumu, šajā lēmumu pieņemšanas procesā (attiecīgā gadījumā) drīkst atkārtoti testēt glabātus paraugus, kas no tā paša donordzīvnieka iegūti agrāk.

Avotdzīvnieku/donordzīvnieku ārstēšanai izmantoto terapijas līdzekļu izdalīšanās periodu dokumentē un no tā vadās, uz noteiktiem periodiem nosakot šo dzīvnieku izslēgšanu no programmas;

- f) īpašu uzmanību pievērš avotdzīvnieku / donordzīvnieku infekciju profilaksei un monitoringam, pievēršoties arī aspektiem, kas saistīti ar avotiem, kompleksiem, dzīvnieku turēšanu, biodrošības procedūrām, testēšanas režīmiem un pakaišu un barības kontroli. Ja jānodrošina atbilstība Eiropas farmakopejas monogrāfijas prasībām, tas īpaši svarīgi attiecībā uz dzīvniekiem, kas ir brīvi no norādītā patogēna (\*). Nosaka novietņu un veselības stāvokļa pārraudzību attiecībā uz citām dzīvnieku kategorijām (piem., veselīgiem ganāmpulkiem vai saimēm);
- g) kas attiecas uz produktiem, kas ražoti no dzīvniekiem, kuri ir ģenētiski modificēti vai genomiski rediģēti, attiecībā uz šādu dzīvnieku radīšanu no avotdzīvniekiem tiek saglabāta izsekojamība;
- h) bioloģisku aktīvo vielu un zāļu ražošanā un kontrolē izmantotu dzīvnieku novietnes ir nodalītas no ražošanas un kontroles zonām. Šādās novietnēs ir nodrošināti attiecīgi izolācijas un/vai tīrās zonas pasākumi, un tās ir nodalītas no citām dzīvnieku mītnēm. Īpaši svarīgi ir nodrošināt, lai pienācīgi izolētas būtu dzīvnieku novietnes, kurās ir izmitināti dzīvnieki, ko izmanto kvalitātes kontrolē, kurā tiek izmantoti patogēni bioloģiski aģenti;
- i) ražošanas vietā dzīvniekus, bioloģiskos aģentus un ar tiem veiktos testus pienācīgi identificē, lai novērstu jebkādu sajaukšanas risku un kontrolētu visus apzinātos apdraudējumus;
- j) īsteno piemērotus pasākumus, lai nodrošinātu no kautuvēm iegūtu dzīvnieku izcelsmes materiālu kvalitāti un izsekojamību. Konkrētāk, līgums / piegādes nolīgums ar kautuvi ietver pasākumus, kas vajadzīgi, lai nodrošinātu iegūto materiālu izsekojamību, un attiecīgu higiēnas un citu nepieciešamu kontroles pasākumu īstenošanu kautuvē;
- k) pienācīgas kontroles (kas balstās uz kvalitātes riska pārvaldības principiem) piemēro visā piegādes ķēdē un veterināro zāļu ražošanā izmantoto dzīvnieku vai dzīvnieku izcelsmes materiālu pārvadāšanas laikā, ietverot detalizētu dokumentāciju izsekojamības nodrošināšanai. Nodrošina izsekojamību, arī materiālu pārvietošanā starp sākotnējās ievākšanas, daļējās un galīgās attīrīšanas(-u) vietām, glabāšanas vietām, mežgliem, apvienotājiem un starpniekiem. Informāciju par šādiem pasākumiem protokolē, un visus pārkāpumus protokolē, izmeklē un attiecīgi rīkojas.

(\*) Šajā pielikumā "no noteiktiem patogēniem brīvi" ir no noteiktiem patogēniem brīvi dzīvnieki. Šādām saimēm vai ganāmpulkiem ir kopēja vide un savi aprūpētāji, kas nesaskaras ar grupām, kuras ir brīvas no nespēcificētiem patogēniem.

## V. IZEJVIELAS UN IZEJMATERIĀLI

- V.1. Bioloģisku izejvielu un izejmateriālu (piem., krioaiszarglīdzekļu, barotājšūnu, reaģentu, barotņu, bufervielu, serumu, fermentu, citokīnu un augšanas faktoru) avotu, izcelsmi un piemērotību skaidri nosaka rakstiskās specifikācijās. Specifikācijās iekļauj kvalitātes prasības, kas jāievēro, lai nodrošinātu materiālu piemērotību paredzētajam lietojumam un līdz minimumam samazinātu mainību (aptverot attiecīgus ražošanas un kontroles aspektus). Īpaši svarīga nozīme ir mikrobioloģiskajai kontrolei. Noteiktās specifikācijas atbilst tirdzniecības atļaujas nosacījumiem. Visos dažādajos ražošanas posmos izejvielas un izejmateriālus pienācīgi identificē.
- V.2. Ja izejvielu izlaidei nepieciešamā(-o) testa(-u) (piem., sterilitātes tests) rezultātu iegūšana aizņem ilgu laiku, izejvielas drīkst atļaut apstrādāt, pirms ir pieejami testa(-u) rezultāti, ja vien saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem tiek izprasts un novērtēts potenciāli nederīga materiāla izmantošanas risks un tā iespējamā ietekme uz citām sērijām. Šādos gadījumos gatavā produkta izlaide ir atkarīga no apmierinošiem rezultātiem šajos testos.
- V.3. Novērtē izejvielu un izejmateriālu kontaminācijas risku visā piegādes ķēdē, īpašu uzmanību pievēršot transmisīvās sūkļveida encefalopātijas (TSE) riskam. Ņem vērā arī materiālus, kas tieši saskaras ar ražošanas iekārtām vai produktu (piem., barotnes iepildes eksperimentos izmantotas barotnes un smērvielas, kas var saskarties ar produktu).
- V.4. Produkta un šķīdumu, bufervielu un citu piedevu sagatavošanas aizsardzībai īsteno kontroles stratēģiju, kas balstās uz 1. pielikumā izklāstītajiem principiem. Izejvielu un izejmateriālu kvalitātes un aseptiska ražošanas procesa kontrolei ir īpaši svarīga nozīme attiecībā uz produktiem, kuriem nav iespējams veikt galīgu sterilizāciju.
- V.5. Ja nepieciešama izejvielu un izejmateriālu sterilizācija, ja iespējams, veic termisku sterilizāciju. Vajadzības gadījumā bioloģisku materiālu inaktivēšanai var izmantot arī citas piemērotas metodes (piem., apstarošanu un filtrēšanu).
- V.6. Mikrobioloģiskās kontaminācijas (piem., ar dzīvu audu un šūnu ieguvī saistītās mikrobioloģiskās kontaminācijas) mazināšanai agrīnā ražošanas posmā parasti izvairās izmantot antibiotikas. Antibiotiku izmantošanu pienācīgi pamato. Šādos gadījumos antibiotikas no ražošanas procesa izņem tirdzniecības atļaujā norādītajā posmā.
- V.7. Visā piegādes ķēdē īsteno pienācīgus pasākumus, kas nodrošina veterināro zāļu ražošanā izmantoto dzīvnieku un cilvēku izcelsmes vielu izsekojamību.

Atsaukšanas procedūrās ņem vērā tādu informāciju par donoru (cilvēku vai dzīvnieku) veselību, kas kļuvusi pieejama pēc iepirkuma un kas ietekmē veterināro zāļu kvalitāti.

## VI. SĒJMATERIĀLU UN ŠŪNU BANKU SISTĒMA

- VI.1. Lai nepieļautu atkārtotu subkultūru vai vairāku paaudžu dēļ radušos nevēlamu īpašību noplūdi, mikrobu kultūrā, šūnu kultūrā vai embriju un dzīvnieku pavairošanā iegūtu bioloģisku vielu un produktu ražošanai jābalstās uz pirmējā sējmateriāla un darba sējmateriāla (\*) un/vai attiecīgu šūnu banku (\*\*) sistēmas.

(\*) Šajā pielikumā "pirmējais sējmateriāls" ir mikroorganisma kultūra, ko tarā sadala no viena nefasēta apjoma un apstrādā kopā ar vienu darbību tādā veidā, lai būtu nodrošināta vienveidība un stabilitāte un novērsta kontaminācija.

Šajā pielikumā "darba sējmateriāls" ir mikroorganisma kultūra, kas iegūta no pirmējā sējmateriāla un paredzēta izmantošanai ražošanā.

(\*\*) Šajā pielikumā "pamatšūnu banka" ir šūnu kultūra, ko pa taru sadala vienā darbībā, apstrādā kopā un glabā tādā veidā, lai būtu nodrošināta vienveidība un stabilitāte un novērsta kontaminācija.

Šajā pielikumā "darba šūnu banka" ir šūnu kultūra, kas iegūta no pamatšūnu bankas un ko paredzēts izmantot ražošanas šūnu kultūru gatavošanā. Tādā pašā nozīmē izmanto nosaukumus "ģenētiski modificēta darba banka / darba banka ar rediģētu genomu", tikai ne attiecībā uz augiem vai dzīvniekiem, kas ir ģenētiski modificēti vai kuru genoms ir rediģēts.

- VI.2. Paaudžu skaits (duplikācijas, pasāžas) starp sējmateriālu vai šūnu banku, aktīvo bioloģisko vielu un gatavo produktu atbilst tirdzniecības atļaujas specifikācijām.
- VI.3. Produkta cikla pārvaldībā sējmateriālus un šūnu bankas, arī pirmējās paaudzes un darba paaudzes, veido apstākļos, kuru piemērotību var pierādīt, arī kontrolētā vidē, kas ir piemērota tam, lai sējmateriāli, šūnu bankas un darbinieki, kas ar tiem rīkojas, būtu aizsargāti. Turklāt sējmateriāla un šūnu bankas izveides laikā vienā un tajā pašā zonā vai vienas un tās pašas personas nedrīkst tajā pašā laikā apstrādāt kādu citu dzīvu vai infekciozu materiālu (piem., vīrusus, šūnu līnijas vai šūnu celmus).
- VI.4. Posmos pirms pirmējā sējmateriāla bankas vai pamatšūnu bankas izveides, kuros drīkst piemērot vien LRP principus, ir jābūt pieejamai dokumentācijai, uz kā balstās izsekojamība kopš sākotnējās iegūšanas un attiecīgā gadījumā ģenētiskās attīstības; tas attiecas arī uz izstrādē izmantotām sastāvdaļām, kas spēj ietekmēt produkta drošumu (piem., biocilmes reaģenti). Attiecībā uz vakcīnām nodrošina atbilstību prasībām, kas noteiktas Eiropas Farmakošanas monogrāfijā par veterinārajām vakcīnām 01/2023:0062.
- VI.5. Kad pamatšūnu un darba šūnu bankas un pirmējais sējmateriāls un darba sējmateriāls ir izveidoti, ievēro karantīnas un izlaides procedūras, ieskaitot pienācīgu raksturojumu, arī testēšanu uz kontaminantiem. Minēto materiālu un banku pastāvīgo derīgumu lietošanai tālāk apliecina ar vēlāku produkta sēriju īpašību un kvalitātes konsekvenci. Sējmateriāla un banku stabilitātes un atgūstamības pierādījumus dokumentē un protokolos glabā tādā veidā, lai varētu novērtēt tendences.
- VI.6. Sējmateriālu un šūnu bankas glabā un izmanto tā, lai samazinātu kontaminācijas risku (piem., glabā slēgtās tvertnēs ar šķidro slāpekli tvaika fāzē) vai izmaiņu risku. Kontroles pasākumi attiecībā uz dažādu sējmateriālu un/vai šūnu glabāšanu vienā un tajā pašā zonā vai aprīkojumā novērš to sajaukšanu kļūdas dēļ un ņem vērā materiālu infekciozo dabu, nepieļaujot šķērskontamināciju.
- VI.7. Glabāšanas tvertnes hermētiski slēdz, skaidri marķē un glabā piemērotā temperatūrā. Glabā krājumu inventāra uzskaiti. Pastāvīgi reģistrē glabāšanas temperatūru un tad, ja tiek izmantots šķidrās slāpekļa, tā līmeni monitorē. Novirzes no noteiktajām robežvērtībām un veiktos koriģējošos un profilaktiskos pasākumus protokolē.
- VI.8. Lai samazinātu pilnīga zuduma risku, krājumus ieteicams sadalīt un sadalītos krājumus glabāt dažādās vietās. Kontrole šādās vietās nodrošina iepriekšējās iedaļās minētās garantijas.
- VI.9. Krājumu glabāšanas un apstrādes apstākļus pārvalda saskaņā ar tām pašām procedūrām un parametriem. Kad tvertnes ir izņemtas no sējmateriālu / šūnu banku pārvaldības sistēmas, tās pēc tam vairs nenovieto atpakaļ pie krājumiem.
- VII. RAŽOŠANA
- VII.1. Lai mazinātu ražošanas procesu mainību un uzlabotu reproducējamību, visos bioloģiskās izcelsmes veterināro zāļu ražošanas posmos īsteno kvalitātes riska pārvaldības principus. Īstenoto pasākumu rezultativitāti atkārtoti novērtē produkta kvalitātes pārskatīšanā.
- VII.2. Kritiskos ekspluatācijas (procesa) parametrus un citus ievadparametrus, kas ietekmē produkta kvalitāti, identificē, validē, dokumentē un pierāda, ka tie tiek uzturēti vajadzīgo parametru robežās.
- VII.3. Ražošanas procesā ieviestas izmaiņas atbilst 26. panta 3. punkta prasībām. Turklāt periodiski izvērtē ražošanas procesā ieviesto izmaiņu kumulatīvo ietekmi uz gatavā produkta kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu.

- VII.4. Ja izmanto izejvielas no dažādiem donoriem, veic pienācīgu kontroli, lai samazinātu šķērskontaminācijas vai kļūdainas sajaukšanas risku.
- VII.5. Bioloģiskus materiālus, ko nevar sterilizēt (piem., filtrējot), pārstrādā aseptiski, lai līdz minimumam samazinātu kontaminantu ieviešanu. Īsteno I pielikuma prasības attiecībā uz aseptisku ražošanu.
- VII.6. Tirdzniecības atļaujas noteikumos vai attiecīgā gadījumā farmakopejas monogrāfijās noteic, vai bioloģiskas izcelsmes veterināro zāļu ražošanā izmantotajām vielām un materiāliem drīkst būt kāds noteikts mikrobioloģiskās kontaminācijas līmenis un līdz kuram posmam tāds pieļaujams, vai tiem ir jābūt steriliem. Īsteno attiecīgas kontroles, kurās nodrošina specificēto robežvērtību ievērošanu.
- VII.7. Visos ražošanas posmos un kontrolēs īsteno attiecīgus pasākumus, kas novērš vai līdz minimumam samazina nevēlamas mikrobioloģiskās kontaminācijas un ar to saistīto metabolītu un endotoksīnu rašanos.
- VII.8. Pamatojoties uz kvalitātes riska pārvaldības principiem, īsteno kontroles stratēģiju izstrādājumu un materiālu ienešanai ražošanas zonās. Attiecīgā gadījumā īsteno šādus pasākumus:
- a) termiski stabilus izstrādājumus un materiālus, ko ienes tīrzonā / izolētajā zonā<sup>(10)</sup>, aseptisku procesu vajadzībām ieteicams pārvietot caur divpusēju autoklāvu vai krāsns skapi. Termolabilus izstrādājumus un materiālus pārvieto caur gaisa slūžām ar abpusēji bloķējamām durvīm, kur tiem veic iedarbīgas virsmas dezinfekcijas procedūras. Izstrādājumu un materiālu sterilizācija citā vietā ir pieņemama, ja vien tiek izmantoti vairāki iepakojumi, kas atbilst to posmu skaitam, pa kuriem iekļūst tīrajā zonā, un tie tiek ievietoti caur gaisa slūžām, ievērojot attiecīgus virsmas dezinfekcijas pasākumus;
  - b) pirms iekārtas, stikla traukus, produktu taras ārējās virsmas un citus tamlīdzīgus materiālus pārvieto no izolētas zonas, tos ar validētu metodi dezinficē. Uz šo zonu vai no tās pārvieto tikai minimāli nepieciešamo materiālu;
  - c) tādus šķidrus vai cietus atkritumus kā atkritumi pēc olu ievākšanas, vienreizlietojamās kultūru audzēšanas pudeles, nevajadzīgas kultūras vai bioloģiski aģenti pirms pārvietošanas projām no izolētas zonas ieteicams sterilizēt vai dezinficēt; Tomēr dažos gadījumos var būt lietderīgi izmantot tādas alternatīvas kā hermētiski noslēgtas tvertnes vai novadcaurules;
  - d) ja attiecīgas/kritiskas izejvielas (tādas kā barotnes un bufervielas) ražošanas procesā (piem., mainības apsvērumu dēļ) jāmēra vai jāsver, nelielus šo izejvielu krājumus noteiktu laiku, kas balstās uz noteiktiem kritērijiem (piem., sērijas ražošanas vai kampaņveida ražošanas ilgums), drīkst turēt ražošanas zonā.
- VII.9. Pierāda, ka kultūras barotņu augšanu veicinošās īpašības paredzētajam lietojumam ir piemērotas. Ja iespējams, barotni sterilizē uz vietas.
- VII.10. Materiālus vai kultūras fermentatoriem un citām tvertnēm pievieno un paraugus ievāc tādos rūpīgi kontrolētos apstākļos, kas novērš kontamināciju un – dzīvu mikroorganismu gadījumā – izkļūšanu. Kad notiek materiāla pievienošana vai paraugu ņemšana, pārliecinās vai tvertnes ir pareizi savienotas. Gāzes, barotnes, skābes vai sārmī, pretpu līdzekļi un citi materiāli, ko ievada sterilos biogeneratoros, vajadzības gadījumā ir sterili.
- VII.11. Var būt nepieciešams pastāvīgi monitorēt dažus tādu ražošanas procesus kā fermentēšanu (piem., pastāvīgi monitorēt tādu parametrus kā temperatūra, pH, pO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> un – attiecībā uz šūnu augšanu – barošanās vai oglekļa piegādes intensitāte), un tādi dati ietilpst sērijas protokolā. Īpašu uzmanību pievērš kvalitātes kontrolei, kas vajadzīga, ja izmanto nepārtrauktu kultūru.

<sup>(10)</sup> Šajā pielikumā "tīrā zona / izolētā zona" ir zona, kas veidota un darbojas tā, lai vienlaikus nodrošinātu gan tīrās zonas, gan izolētās zonas paredzētos mērķus.

- VII.12. Ražošanā pēc iespējas izvairās no pilieni veidošanās un putošanās vai tās iespējami samazina. Produktu centrifugēšanā un apvienošanā var veidoties areosoli. Tāpēc šādas darbības pienācīgi jāizolē, lai šķērskontaminācijas risku vai attiecīgā gadījumā riskus operatoriem vai videi samazinātu līdz minimumam.
- VII.13. Nejaušus izšļakstījumus, it īpaši tādus, kas satur dzīvus organismus, ātri novērš ar drošām metodēm. Attiecībā uz katru organismu vai radniecīgu organismu grupām ir pieejami validēti dekontaminācijas pasākumi. Ja ir iesaistīti dažādi vienas baktēriju sugas celmi vai ļoti līdzīgi vīrusi, dekontaminācijas procesu drīkst validēt ar vienu reprezentatīvu celmu, ja vien nav iemesla uzskatīt, ka to rezistence pret attiecīgo(-ajiem) aģentu(-iem) var nozīmīgi atšķirties.
- VII.14. Ražošanas un kontroles materiālus, arī papīra dokumentus, tādas acīmredzamas kontaminācijas kā izšļakstījumu vai aerosolu gadījumā vai potenciāli bīstamu organismu iesaistes gadījumā pietiekami dekontaminē vai informāciju uz ārpusi pārsūta ar citiem līdzekļiem.
- VII.15. Veic piesardzības pasākumus, ar ko inkubācijas laikā izvairās no kontaminācijas vai sajaukšanas kļūdas dēļ. Atsevišķus inkubatorus izmanto inficētām un atsevišķus – neinficētām tvertnēm; kopumā tāda pati pieeja ir arī dažādu organismu vai šūnu gadījumā. Inkubatori, kas satur vairāk nekā vienu organismu vai šūnu tipu, ir pieņemami tikai tad, ja ar attiecīgiem pasākumiem tvertnes hermētiski noslēdz, to virsmu dekontaminē un tos savstarpēji norobežo. Fermentatori un citas tvertnes ir rūpīgi un skaidri marķēti(-as). Inkubatoriem noteic īpašas tīrīšanas/dekontaminācijas procedūras.
- VII.16. Ja vīrusu inaktivē vai izņem ražošanas laikā, īsteno pasākumus, ar ko izvairās no riska, ka apstrādātie produkti tiek atkārtoti kontaminēti ar neapstrādātiem produktiem. Inaktivētu produktu tvertnes neatver un paraugus no tām neņem zonās, kurās ir dzīvi bioloģiski aģenti. Attiecībā uz steriliem produktiem un aseptisku ražošanu darbības veic saskaņā ar I pielikumu.
- VII.17. Dzīvu organismu inaktivācijas procesu validē. Attiecībā uz produktiem, kas tiek inaktivēti, pievienojot reaģentu (piem., vakcīnas ražošanas gaitā mikroorganismus), process nodrošina dzīvu organismu pilnīgu inaktivāciju un novērš jebkādu turpmāku kontamināciju no jebkādas aprīkojuma virsmas.
- VII.18. Ja kampaņveida ražošanas procesā un daudzproduktu vidē izmanto hromatogrāfijas iekārtas, piemērotu kontroles stratēģiju (uz riska pārvaldības principu pamata) īsteno attiecībā uz matricēm, korpusiem un saistītajām iekārtām. Atšķirīgos apstrādes posmos vienu un to pašu matrici atkārtoti izmantot nav ieteicams. Ja tā notiek, šādu atkalizmantošanu pamato ar attiecīgiem validēšanas datiem. Definē hromatogrāfijas kolonnu pieņemamības kritērijus, ekspluatācijas apstākļus, reģenerācijas metodes, darbmūžu un dezinfekcijas vai sterilizācijas metodes.
- VII.19. Prasības, kas jāpiemēro, izmantojot apstarotas iekārtas un materiālus, ir noteiktas VII pielikumā.
- VII.20. Iepildi veic iespējami drīz pēc saražošanas. Nefasētu produktu tara pirms iepildes ir hermētiski noslēgta, pienācīgi marķēta un tiek glabāta specifikētos temperatūras apstākļos.
- VII.21. Ja procesā starp galataras/iepakojumu iepildi un marķēšanu un iepakošanu ir kavēšanās, nosaka nemarķētas taras/iepakojuma glabāšanas kārtību, lai novērstu kļūdainu sajaukšanu un nodrošinātu apmierinošus glabāšanas apstākļus. Īpašu vērību pievērš termolabilitā vai gaismjutīgu produktu glabāšanai. Specifikācijā noteic glabāšanas temperatūru.
- VII.22. Ja gatavie produkti vai starpprodukti rada specifiskus riskus, ievieš sistēmu, kas nodrošina taras neskartību un noslēgšanu pēc iepildes, un izveido procedūras rīcībai noplūžu vai izšļakstījuma gadījumā. Procedūras ir ieviestas arī attiecībā uz iepildes un iepakošanas darbībām, lai produktam uzturētu attiecīgas specifikācijās noteiktas robežvērtības, piem., attiecībā uz darbību ilgumu un/vai vides temperatūru.

VII.23. Darbības ar dzīvus bioloģiskus aģentus saturošiem flakoniem (arī to noslēgšanas elementiem) veic tā, lai novērstu citu produktu kontaminēšanos vai dzīvu aģentu izkļuvi darba vidē vai ārējā vidē. Šādu risku pārvaldībā ņem vērā minēto organismu dzīvotspēju un to bioloģisko klasifikāciju.

VII.24. Nodrošina primārā iepakojuma materiālu piemērotību produkta īpašībām un glabāšanas nosacījumiem (piem., produkti, kas jāglabā īpaši zemā temperatūrā). Ja izmanto glabāšanu īpaši zemā temperatūrā, pārbauda etiķešu piemērotību tādai glabāšanai.

## VIII. KVALITĀTES KONTROLE

VIII.1. Bioloģisku produktu kontrolēs lielākoties jāizmanto bioloģiskās analīzes paņēmieni, ar kuriem parasti vērojama lielāka mainība nekā fizikālķīmiskā noteikšanā/analīzē, tāpēc īpašu uzmanību veltī ražošanas iekšējām kontrolēm. Attiecīgos ražošanas posmos veic iekšējus procesa kontroltestus, kuros kontrolē gatavā produkta kvalitātei svarīgos apstākļus. Kvalitātes kontrolei īpašu uzmanību pievērš tad, ja izmanto nepārtrauktu kultūru.

VIII.2. Var būt nepieciešams ražošanas procesā datus monitorēt pastāvīgi, piemēram, fermentēšanās laikā monitorēt fizikālos parametrus.

VIII.3. Var būt nepieciešams pietiekamā daudzumā un piemērotos glabāšanas apstākļos glabāt starpproduktu paraugus, lai kādas sērijas kontroli būtu iespējams atkārtot vai apstiprināt.

VIII.4. Ja starpproduktus var glabāt ilgāku laiku (dienas, nedēļas vai ilgāk), apsver, vai pastāvīgajā stabilitātes programmā neiekļaut gatavā produkta sērijas, kas gatavotas no materiāliem, kuri glabāti tik ilgi, cik ilgst attiecīgo ražošanas procesu maksimālie iekšējie periodi.

VIII.5. Pastāvīgās stabilitātes monitoringam var būt nepieciešami testi ar dzīvniekiem. Tādā gadījumā, ja alternatīvas testēšanas metodes nav pieejamas, – lai samazinātu dzīvnieku izmantošanu testēšanai, tās biežumu drīkst pielāgot, izmantojot uz riska analīzi balstītu pieeju. Drīkst izmantot arī braketēšanas vai matricēšanas pieeju, ja stabilitātes protokolā tās ir zinātniski pamatotas.

VIII.6. Kas attiecas uz šūnu produktiem, no antibiotikām brīvas šūnu kultūras vai šūnu bankas testē sterilitātes testos, lai pierādītu, ka nav kontaminācijas ar baktērijām un sēnītēm un lai attiecīgā gadījumā būtu iespējams atklāt izvēlīgus organismus.

VIII.7. Kas attiecas uz bioloģiskas izcelsmes zālēm ar īsu glabāšanas laiku (t. i., glabāšanas laiks 14 dienas vai mazāk), kuru sērijas jāsertificē, pirms pabeigti visu galaprodukta kvalitātes kontroles testi (piem., sterilitātes testi), ievieš piemērotu kontroles stratēģiju, kurā ņemtas vērā produkta un ražošanas procesa specifiskās īpatnības un izejvielu un izejmateriālu kontroles un īpašības. Ir vajadzīgs detalizēts izlaides procedūras apraksts, kur ietvertas arī dažādo ražošanas un analītisko datu novērtēšanā iesaistīto darbinieku atbildības jomas. Pastāvīgi novērtē kvalitātes nodrošināšanas sistēmas rezultativitāti, t. sk. glabā protokolus tādā veidā, kas ļauj izvērtēt tendences.

Ja galaprodukta testēšana īsā derīguma termiņā dēļ nav iespējama, var apsvērt, vai tādu līdzvērtīgu datu iegūšanai, ar kuriem būtu iespējama sākotnēja sērijas sertifikācija, neizmantojot alternatīvas metodes (piem., ātrās mikrobioloģiskās metodes). Sērijas sertifikācijas un izlaides procedūru var veikt divos vai vairākos posmos:

- sērijas apstrādes dokumentācijas, vides monitoringa rezultātu (ja tādi ir), visu noviržu no standarta procedūrām un pieejamo analīžu rezultātu novērtēšana (to veic norīkota persona),

- galīgo analītisko testu un pārējās galīgās sertifikācijas vajadzībām pieejamās informācijas novērtēšana, ko veic kvalificētā persona. Ir ieviesta procedūra, kurā aprakstīts, kādi pasākumi jāveic, ja testā tiek iegūti specifikācijai neatbilstoši rezultāti. Šādus gadījumus vispusīgi izmeklē un attiecīgos atkārtošanās novērtēšanai veiktos korigējošos un profilaktiskos pasākumus dokumentē.

## IX. ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ ATSEVIŠĶU VEIDU PRODUKTIEM

### IX.1. **Alerģēnu produkti**

Alerģēnu produktiem piemēro šādas papildu prasības:

- a) avotmateriālus apraksta tik detalizēti, piem., ar vispārpieņemto un zinātnisko nosaukumu, izcelsmi, dabu, piesārņotāju robežvērtībām, ievākšanas metodi, lai varētu nodrošināt to piegādes konsekvenci. No dzīvniekiem iegūtu materiālu avotam jābūt veselīgam. Pienācīga biodrošības kontrole ir ieviesta attiecībā uz alerģēnu ekstrakcijai izmantotām (piem., ērcīšu, dzīvnieku) kolonijām. Alerģēnus produktus glabā noteiktos apstākļos, kuros kvalitātes pazemināšanās samazināta līdz minimumam;
- b) ražošanas procesa posmus, arī priekšapstrādi, ekstrakciju, filtrēšanu, dialīzi, koncentrēšanu vai liofilizēšanu detalizēti apraksta un validē;
- c) apraksta modificēšanas procesus, ko izmanto modificētu alerģēnu ekstraktu (piem., alerģoīdu <sup>(1)</sup>), konjugātu) ražošanā. Apzina un kontrolē arī ražošanas procesa starpproduktus;
- d) alerģēnu ekstraktu maisījumus sagatavo no atsevišķiem ekstraktiem, kas iegūti no viena avota materiāliem. Katru atsevišķo ekstraktu uzskata par vienu aktīvo vielu.

Attiecībā uz rekombinantiem alerģēniem piemēro arī IV.4. iedaļas papildu prasības.

### IX.2. **Dzīvnieku imūnserumu produkti**

Attiecībā uz dzīvnieku imūnserumu produktiem piemēro šādas papildu prasības:

- a) īpašu uzmanību pievērš bioloģiskas izcelsmes antigēnu kontrolei, lai nodrošinātu to kvalitāti, vienveidīgumu un to, ka tie nav kontaminēti nejaušu faktoru (ierosinātāju) dēļ. Avotdzīvnieku imunizācijai izmantoto materiālu (piem., antigēni, haptēnu <sup>(2)</sup>) nesēji, adjuvanti, stabilizatori) sagatavošana un šādu materiālu glabāšanas apstākļi tieši pirms imunizācijas ir saskaņā ar dokumentētām procedūrām;
- b) imunizācijas, asins parauga ņemšanas un galvenā asins materiāla ņemšanas grafiki atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem;
- c) antivielu apakšfragmentu (piem., Fab vai F(ab')<sub>2</sub>) gatavošanas ražošanas apstākļi un visas turpmākās modifikācijas atbilst validētiem parametriem. Ja šādus fermentus veido vairākas sastāvdaļas, ir garantēta to pastāvīga vienveidība.

### IX.3. **Vakcīnas**

Attiecībā uz vakcīnām piemēro šādas papildu prasības:

- a) ja izmanto olas, garantē visu olu ražošanā izmantoto izcelsmes saimju veselības statusu (neatkarīgi no tā, vai tās ir saimes bez norādītā patogēna, vai veselīgas saimes);
- b) validē starpproduktu glabāšanas taras neskartību un turēšanas ilgumu;
- c) aktīvo vielu, adjuvantu un palīgvielu pievienošanas secība starpprodukta vai gatavā produkta sagatavošanas laikā atbilst specifikācijām;

<sup>(1)</sup> Alerģēni, kas ir ķīmiski modificēti, lai samazinātu IgE reaģētspēju.

<sup>(2)</sup> Zemas molekulmasas molekula, kas pati par sevi nav antigēniska, ja vien tā nav konjugēta ar "nesēja" molekulu.

- d) ja ražošanā vai testēšanā ir darbības ar organismiem, kam jāpiemēro augstāks biodrošības līmenis (piem., panzootiski vakcīnu celmi), saskaņā ar attiecīgajām nacionālajām prasībām ievieš attiecīgus lokalizācijas pasākumus. Verifikācijas vajadzībām ir nodrošināti attiecīgi apstiprinājumi.

#### IX.4. **Rekombinanti produkti**

Attiecībā uz rekombinantiem produktiem piemēro šādas papildu prasības:

- a) šūnu augšanas, proteīnu ekspresijas un attīrīšanas laikā procesa apstākļus uztur validētu parametru robežās, lai nodrošinātu konsekventu ražošanu, kurā piemaisījumi ir definētā diapazonā. Atkarībā no ražošanā izmantoto šūnu veida var būt nepieciešami papildu pasākumi, lai nodrošinātu virusoloģisko drošību. Ja ražošanā materiāls tiek ievākts vairākkārt, nepārtrauktās kultivēšanas laikam ir noteiktas robežas;
- b) attīrīšanas procesi, ko izmanto, lai atdalītu nevēlamus saimniekšūnu proteīnus, nukleīnskābes, ogļhidrātus, vīrusus un citus piemaisījumus, notiek ar noteiktām validētām robežvērtībām.

#### IX.5. **Monoklonālo antivielu produkti**

Attiecībā uz monoklonālo antivielu produktiem piemēro šādas papildu prasības:

- a) monoklonālās antivielas drīks ražot no hibrīdomām vai ar rekombinantās DNS tehnoloģiju. Lai garantētu produkta drošumu un kvalitāti, ievieš dažādām avotsūnām (arī barotājsūnām, ja tādas izmanto) un materiāliem, ko izmanto hibrīdomas / šūnu līnijas izveidei, piemērotus kontroles pasākumus; verificē, vai tajos netiek pārsniegtas apstiprinātās robežvērtības. Īpaši svarīga nozīme ir virusoloģiskajai drošībai. par piemērotības apliecinājumu drīkst pieņemt datus, kā avots ir produkti un ko ģenerējusi tā pati ražošanas tehnoloģiju platforma;
- b) definē un monitorē ražošanas un produkta parametrus (piem., temperatūra, Ph, blīvums, skābekļa saturs, šūnu dzīvotspēja u. tml.) ražošanas cikla beigās un ražošanas ciklu priekšlaicīgas pārtraukšanas parametrus;
- c) antivielu apakšfragmentu (piem., Fab, F(ab')<sub>2</sub>, scFv) sagatavošanas ražošanas apstākļi un jebkādas tālākas modifikācijas (piem., iezīmēšana ar radioaktīvo izotopu, konjugēšana, ķīmiska saistīšana) atbilst validētajiem parametriem.

#### IX.6. **Veterināras zāles, kas iegūtas no ģenētiski modificētiem dzīvniekiem / dzīvniekiem ar rediģētu genomu**

Veterinārām zālēm, kas iegūtas no ģenētiski modificētiem dzīvniekiem / dzīvniekiem ar rediģētu genomu, piemēro šādas papildu prasības:

- a) ražošanā izmantotos dzīvniekus skaidri identificē ar unikālu marķieri, un gadījumiem, kur tiek zaudēts primārais marķieris, ievieš papildu rezerves pasākumus;
- b) genealoģiju dokumentē no sākotnējiem dzīvniekiem līdz pat ražošanā izmantotajiem dzīvniekiem. Ģenētiski modificētā līnija / līnija ar rediģētu genomu tiks iegūta no viena ģenētiskā pamatcilmes dzīvnieka, materiālus, kas nāk no dažādām ģenētiski modificētām līnijām / līnijām ar rediģētu genomu, nedrīkst sajaukt;
- c) produkta ievākšanas apstākļi atbilst tirdzniecības atļaujas noteikumiem. Ievākšanas grafiku un to, ar kādiem nosacījumiem dzīvniekus no ražošanas procesa drīkst izņemt, īsteno saskaņā ar apstiprinātām procedūrām un pieņemamības robežvērtībām;
- d) īpašu uzmanību pievērš sēriju vienveidības pierādīšanai.

**IX.7. Veterināras zāles, kas iegūtas no ģenētiski modificētiem augiem / augiem ar rediģētu genomu**

Uz veterinārajām zālēm, kas iegūtas no ģenētiski modificētiem augiem / augiem ar rediģētu genomu, attiecas šādas papildu prasības.

- a) Var būt vajadzīgi īpaši papildu pasākumi, kas novērstu, ka pirmējās ģenētiski modificēto augu bankas / pirmējās augu ar rediģētu genomu bankas un darba ģenētiski modificēto augu bankas / darba augu ar rediģētu genomu bankas kontaminē svešas izcelsmes augu materiāli un attiecīgi nejauši faktori. Novēro gēna stabilitāti noteiktajos paaudžu skaitļos.
- b) Augi ir skaidri un unikāli identificēti. Lai starp kultūrām nodrošinātu ražas apjoma konsekvenci, visā kultūrā visā audzēšanas periodā verificē galveno augu īpašību, arī veselības statusa, esību.
- c) Kad vien iespējams, nosaka drošības pasākumus kultūraugu aizsardzībai, lai līdz minimumam samazinātu saskari ar mikrobioloģisku aģentu izraisītu kontamināciju un šķērskontamināciju ar neradniecīgiem augiem. ievieš pasākumus, kas liedz produktu kontaminēt ar tādiem materiāliem kā pesticīdi un mēslošanas līdzekļi; Izveido monitoringa programmu un visus rezultātus dokumentē. Visus incidentus izmeklē un noskaidro, kā tie ietekmē attiecīgās kultūras turpmāku izmantošanu ražošanas programmā.
- d) Definē, ar kādiem nosacījumiem augus drīkst izņemt no ražošanas. Attiecībā uz materiāliem (piem., saimniekauga proteīni), kas var traucēt attīrīšanas procesu, nosaka pieņemamības robežvērtības. Verificē, vai rezultāti nepārsniedz apstiprinātās robežvērtības.
- e) Dokumentē vides apstākļus (temperatūra, nokrišņu daudzums), kas no stādīšanas brīža līdz kultivēšanai un pēc tam līdz ievākšanai un ievāktu materiālu pagaidu glabāšanai spēj ietekmēt rekombinētā proteīna kvalitātes īpašības un ieguves apjomu. Izstrādājot šo apstākļu aprakstu, ņem vērā principus, kas ietverti tādos dokumentos kā Vadlīnijas par labu lauksaimniecības un ievākšanas praksi attiecībā uz augu izcelsmes zāļu izejvielām <sup>(13)</sup>.
- f) Īpašu uzmanību pievērš sēriju vienveidības pierādīšanai.

---

<sup>(13)</sup> EMEA/HMPC/246816/2005.

## III PIELIKUMS

## ĪPAŠAS PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ NOTEIKTĀM VETERINĀRAJĀM ZĀLĒM

Šajā pielikumā ir paredzētas papildu prasības un īpaši pielāgojumi šajā regulā noteiktajām prasībām, ko piemēro noteiktu veidu veterinārajām zālēm.

Ja vien nav noteikts citādi, šajā pielikumā ietvertās prasības piemēro papildus regulā noteiktajām prasībām. Pretrunu gadījumā noteicošās ir šajā pielikumā paredzētās īpašās prasības.

## I. DROGU VEIDA VETERINĀRĀS ZĀLES

I.1. Ņemot vērā drogu materiāla mainību, īpaši svarīga ir veterināro zāļu ražošanā izmantoto drogu materiālu (drogu vielu un drogu preparātu) kontrole.

I.2. Nodrošina, ka veterināro zāļu ražošanā izmantotajiem drogu materiāliem ir attiecīga kvalitāte. Sēkļu selekcijas, augu audzēšanas un ražas novākšanas apstākļi ir svarīgi drogu vielas kvalitātes aspekti, kas var ietekmēt gatavā produkta (kvalitātes) konsekvētumu.

I.3. 1. tabulā ir parādīta labas prakses piemērošana saistībā ar veterināro zāļu ražošanu.

1. tabula

| Darbība                                                                                                                              | Laba lauksaimniecības un ievākšanas prakse | Attiecīgi – LRP aktīvajām vielām, ko izmanto veterināro zāļu ražošanā, vai LRP veterinārajām zālēm | LRP veterinārajām zālēm |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Augu, aļģu, sēņu un ķērpju audzēšana, ievākšana un novākšana un eksudātu savākšana                                                   | piemēro                                    |                                                                                                    |                         |
| Augu, aļģu, sēņu un ķērpju sagriešana un žāvēšana un eksudātu žāvēšana <sup>(1)</sup>                                                | piemēro                                    | piemēro                                                                                            |                         |
| Augu izspiešana un destilācija <sup>(2)</sup>                                                                                        |                                            | piemēro                                                                                            |                         |
| Sasmalcināšana, eksudātu apstrāde, ekstrakcija no augiem, augu frakcionēšana, attīrīšana, drogu vielu koncentrēšana vai fermentācija |                                            | piemēro                                                                                            |                         |

| Darbība                                                                  | Laba lauksaimniecības un ievākšanas prakse | Attiecīgi – LRP aktīvajām vielām, ko izmanto veterināro zāļu ražošanā, vai LRP veterinārajām zālēm | LRP veterinārajām zālēm |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Tālāka apstrāde zāļu formā, arī iepakojšana gatavu veterināro zāļu veidā |                                            |                                                                                                    | piemēro                 |

- (<sup>1</sup>) Ražotāji šos pasākumus veic saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem. Sākotnējiem pasākumiem, kas notiek uz lauka, kā pamatots tirdzniecības atļaujā, piemēro labas lauksaimniecības un ievākšanas prakses standartus drogu izejvielām (GACP). Turpmākiem griešanas un žāvēšanas posmiem piemēro labu ražošanas praksi.
- (<sup>2</sup>) Attiecībā uz augu izspiešanu un [iegūtā materiāla] destilāciju, ja šīs darbības ir nepieciešamas kā ražas novākšanas daļa, lai produkta kvalitāte atbilstu apstiprinātajām specifikācijām, ir pieļaujams, ka tās notiek uz lauka, ja vien audzēšana notiek saskaņā ar GACP. Šo pieeju var pieņemt tikai izņēmuma gadījumos un ar nosacījumu, ka par to ir panākta vienošanās attiecīgajā tirdzniecības atļaujā. Par darbībām uz lauka nodrošina attiecīgu dokumentāciju, kontroli un validāciju saskaņā ar labas ražošanas principiem.

I.4. Veterināro zāļu ražošanā izmantotie drogu materiāli atbilst šādām prasībām:

- a) saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem noteic specifikācijas, un tajās iekļauj šādu informāciju:
- auga binomiālais zinātniskais nosaukums (ģints, suga, pasuga/šķirne un izveidotājs (piem., *Linnaeus*)); ja tas lietderīgi, sniedz arī tādu citu attiecīgu informāciju kā šķirnes nosaukums un ķīmiskais tips,
  - ziņas par auga avotu (izcelsmes valsts vai reģions un attiecīgā gadījumā audzēšanas apstākļi, ražas novākšanas laiks, ievākšanas procedūras, iespējamie izmantotie pesticīdi, iespējamā radioaktīvā kontaminācija u. tml.),
  - kāda(-as) auga daļa(-as) tiek izmantota(-as),
  - ja izmanto žāvētu augu – žāvēšanas sistēma,
  - drogu vielas apraksts un tās makroskopiskā un mikroskopiskā izmeklēšana,
  - piemēroti identifikācijas testi, tajā skaitā vajadzības gadījumā tādu sastāvdaļu, kam ir zināma terapeitiska iedarbība, vai marķieru identifikācijas testi. Ja diezgan ticams, ka drogu viela var tikt viltota/aizvietota ar citu, ir vajadzīgi īpaši diferencējoši testi. Identifikācijas vajadzībām ir pieejams autentisks references paraugs,
  - drogu vielu ūdens saturs, kam jābūt noteiktam saskaņā ar Eiropas farmakopeju,
  - sastāvdaļu, kam ir zināma terapeitiska iedarbība, vai attiecīgā gadījumā marķieru noteikšanas tests,
  - Eiropas farmakopejas metodēm atbilstošas (vai, ja tādu nav, kāda attiecīga validēta) iespējamās kontaminācijas ar pesticīdiem noteikšanas metodes/(-e) un kontaminācijas pieļaujamās robežvērtības, ja vien nav pamata rīkoties citādi,
  - attiecīgi sēnīšu un/vai mikrobālās kontaminācijas, t. sk. aflatoksīnu, citu mikotoksīnu un kaitēkļu invāzijas, noteikšanas testi un pieļaujamās robežvērtības,

- attiecīgi toksisko metālu un iespējamo kontaminantu un piejaukumu noteikšanas testi,
- attiecīgā gadījumā – svešķermeņu testi,
- jebkuri citi papildu testi saskaņā ar Eiropas farmakopejas vispārīgo monogrāfiju par drogu vielām vai attiecīgā gadījumā saskaņā ar speciālo monogrāfiju par konkrētu drogu vielu.

Norāda apstrādi (ja nepieciešama), ko izmanto, lai samazinātu sēnīšu / mikrobiālo kontamināciju vai citu invāziju.

Specifikācijās attiecīgā gadījumā iekļauj detalizētu informāciju par procesu, testiem un atlieku robežvērtībām;

- b) drogu materiālu piegādātāji ievēro labu lauksaimniecības un ievākšanas praksi. Drogu veida veterināro zāļu ražotājs veic piegādātāju revīziju saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem. Šādas revīzijas var veikt ārpuskalpojumu veidā.

I.5. Attiecībā uz veterināro zāļu ražošanā izmantotu drogu materiālu glabāšanas zonām veic šādus piesardzības pasākumus:

- a) īsteno iedarbīgus pasākumus, lai novērstu tādu kukaiņu, citu dzīvnieku vai mikroorganismu izplatīšanos, kas ievesti kopā ar drogu vielu, lai novērstu fermentāciju vai pelējuma veidošanos un novērstu šķērskontamināciju. Ievestu drogu vielu karantinēšanai un apstiprinātu drogu vielu glabāšanai izmanto nodalītas izolētas zonas;
- b) glabāšanas zonas tiek labi ventilētas, un tvertnes izvieto tā, lai nodrošinātu brīvu gaisa cirkulāciju;
- c) vajadzības gadījumā nosaka un monitorē īpašus apstākļus attiecībā uz gaisa mitrumu, temperatūru vai pretgaisma aizsardzību.

I.6. Drogu materiālu un drogu veida zāļu identitāti un kvalitāti nosaka saskaņā ar attiecīgajiem spēkā esošajiem Eiropas norādījumiem par drogu zāļu un tradicionālo drogu veida zāļu kvalitāti un specifiskajām vai attiecīgā gadījumā saskaņā ar specifisku attiecīgo Eiropas farmakopejas monogrāfiju prasībām.

I.7. Pārstrādes norādījumos apraksta tādas dažādas ar drogas vielu veiktas darbības kā tīrīšana, žāvēšana, smalcināšana un sijāšana, norādot arī žāvēšanas laiku un temperatūru, un apraksta izmantotās sagrieztu gabalu izmēru vai daļiņu lieluma kontroles metodes. Izstrādā tādus rakstiskus norādījumus un saglabā tādus protokolus, kas nodrošina, ka katra drogu vielu tvertne tiek rūpīgi pārbaudīta, lai atklātu jebkādas viltojumus/aizvietojumus vai to, ka klāt ir tādi svešķermeņi kā metāla vai stikla gabali, dzīvnieku daļas vai ekskrementi, akmeņi, smiltis, vai puves veidošanos vai bojāšanās pazīmes.

Pārstrādes norādījumos apraksta arī drošības nolūkos veiktu sijāšanu vai citas svešķermeņu izņemšanas metodes un attiecīgas drogu materiāla tīrīšanas / izraudzīšanās procedūras pirms apstiprinātās drogu vielas glabāšanas vai pirms ražošanas sākuma.

Drogu preparāta ražošanas norādījumos iekļauj informāciju par šķīdinātāju, ekstrakcijas ilgumu un temperatūru, informāciju par visiem koncentrēšanas posmiem un izmantotajām metodēm.

I.8. Ja apstrādes (arī paraugu ņemšanas) laikā rodas putekļi, jāapsver, vai neizmantojot putekļu nosūcējus, īpašas telpas vai citus līdzekļus, kā novērst šķērskontamināciju un atvieglot tīrīšanu.

I.9. Nodrošina, ka ražošanas procesā izmantotais aprīkojums un filtrēšanas materiāli sader ar attiecīgo ekstrakcijas šķīdinātāju, lai būtu novērsta vielas izdalīšanos vai nevēlama absorbcija, kas varētu ietekmēt produktu.

- I.10. Ņemot vērā to, ka ārstniecības augu / drogu vielas ir nevienmērīgas, paraugu ņemšanas sakarā īsteno šādus pasākumus:
- a) katru sēriju identificē ar atsevišķu dokumentāciju;
  - b) nodrošina augu materiāla standartparaugu, jo īpaši tad, ja drogu viela nav aprakstīta Eiropas farmakopējā vai citā attiecīgās dalībvalsts farmakopējā. Ja tiek izmantoti pulveri, ir vajadzīgi nesasmalcināta augu materiāla paraugi.
- I.11. Kvalitātes kontroles darbiniekiem par drogu vielām, drogu preparātiem un/vai drogu zālēm ir tādas specifiskas zināšanas un tāda pieredze ar tām, lai varētu veikt identifikācijas testus un atpazīt viltojumus, sēnīšu klātbūtni, kaitīgo organismu invāzijas, piegādātā neapstrādātā materiāla nevienmērīgumu u. tml.

## II. VETERINĀRAS ZĀLES, KO PAREDZĒTS PIEVIENOT ĀRSTNIECISKAJAI DZĪVNIEKU BARĪBAI

- II.1. Tā kā ārstniecisko dzīvnieku barības premiksu izgatavošanai ir nepieciešams izmantot lielu daudzumu augu izcelsmes vielu, kas var piesaistīt kukaiņus un grauzējus, ir īpaši svarīgi nodrošināt, lai telpas tiktu projektētas, aprīkotas un ekspluatētas tā, lai līdz minimumam samazinātu risku, ka šādi kaitēkļi iekļūst ražotnē. Ievieš pastiprinātas kaitēkļu kontroles sistēmas, ar kurām pārraudzīt un līdz minimumam samazināt kaitēkļu iekļūvi un vajadzības gadījumā veikt attiecīgos pasākumus.
- II.2. Nefasēta premiksu materiāla ražošanā rodas liels putekļu daudzums, tāpēc īpaša uzmanība jāveltī vajadzībai izvairīties no šķērskontaminācijas un atvieglot tīrīšanu, piemēram, uzstādot noslēgtas pārvadāšanas sistēmas un, kur vien iespējams, izmantojot putekļu nosūcējus. Tomēr šādu sistēmu uzstādīšana nenovērš nepieciešamību regulāri tīrīt ražošanas zonas.
- II.3. Procesa daļas, kas var būtiski negatīvi ietekmēt aktīvās(-o) vielas(-u) stabilitāti (piem., tvaika izmantošana granulu ražošanā), visām sērijām veic vienādi.
- II.4. Kad vien iespējams, premiksus ražo speciālās zonās, kuras, ja iespējams, neatrodas galvenajā ražotnē. Alternatīva ir šādām speciālām zonām apkārt izveidot buferzonu, lai līdz minimumam samazinātu citu ražošanas zonu kontaminācijas risku.

## III. PRETEKTOPARAZĪTU VETERINĀRĀS ZĀLES

Pretektoparazītu zāles, kas paredzētas ārējai lietošanai dzīvniekiem, īpašās attiecībā uz pesticīdiem specifiskās zonās drīkst gan ražot, gan tarā iepildīt kampaņveidā. Turklāt tādās zonās nav atļauts ražot citu kategoriju veterinārās zāles.

## IV. ŠĶĪDRUMI, KRĒMI UN ZIEDES

Šķidrumi, krēmi un ziedes ražošanā var būt īpaši uzņēmīgi pret mikrobioloģisku un cita veida kontamināciju, tālab apsver, vai neīsteno šādus pasākumus:

- a) apstrādei un pārsūtīšanai ieteicams izmantot slēgtas sistēmas. Gadījumos, kad produkti vai atvērti tīri konteineri ir atklāti videi, tiek nodrošināta iedarbīga ventilācija ar filtrētu gaisu;
- b) tvertnes, konteinerus, cauruļvadus un sūkņus projektē un uzstāda tā, lai atvieglotu tīrīšanu. Konkrētāk, jānodrošina, ka aprīkojumam ir pēc iespējas mazāk nefunkcionālu atzaru vai vietu, kur var uzkrāties atliekas un tādējādi veicināt mikroorganismu vairošanos;
- c) kad vien iespējams, neizmanto stikla aprīkojumu. Detaļām, kas saskaras ar produktu, par materiālu bieži vien izraugās augstas kvalitātes nerūsējošo tēraudu;

- d) specificē un monitorē ražošanā izmantotā ūdens ķīmisko un mikrobioloģisko kvalitāti. Nodrošina ūdens sistēmu apkopi, lai novērstu mikroorganismu vairošanās risku. Pēc katras ūdens sistēmu ķīmiskās dezinfekcijas izmanto validētu skalošanas procedūru, lai nodrošinātu, ka dezinfekcijas līdzeklis ir sekmīgi izvadīts;
- e) zonās, kurās produkti vai tīri konteineri saskaras ar vidi, netiek ievesti tādi materiāli kā kartona vai koka paletes, no kuriem, visdrīzāk, atdalīsies šķīdrias vai citi kontaminanti;
- f) nodrošina, ka iepildes laikā tiek saglabāts maisījumu un suspensiju viendabīgums. Īpaša uzmanība viendabīguma saglabāšanai jāpievērš iepildes procesa sākumā, pēc iepildes apturēšanas un procesa beigās;
- g) ja gatavos produktus tūlīt neiepakoj, precīzē un ievēro maksimālo glabāšanas laiku un glabāšanas nosacījumus.

## V. MEDICĪNISKĀS GĀZES

### V.1. Tvērums

Šajā iedaļā ir noteiktas papildu prasības, kas jāpiemēro tādu veterināro zāļu ražošanai, kuras satur medicīniskās gāzes. Šajā iedaļā termins "gāze" attiecas uz jebkuru vielu, kas pie 1,013 bāru spiediena un +20 °C temperatūras ir pilnībā gāzveida stāvoklī vai kuras tvaika spiediens pie +50 °C temperatūras pārsniedz 3 bārus.

Izņēmuma gadījumā, ja notiek nepārtraukta ražošana un ja starp aktīvās vielas ražošanu un zāļu ražošanu nav iespējama gāzes pagaidu glabāšana, šīs regulas tvērums tiek attiecināts uz visu ražošanas procesu (no aktīvās vielas izejvielām līdz gatavām zālēm).

### V.2. Darbinieki

Darbinieki ir īpaši jāapmāca par specifisko bīstamību, kas saistīta ar šādām zālēm; apmācības programmās uzņem autocisternu vadītājus un apakšuzņēmēju darbiniekus, kuru rīcība var ietekmēt medicīnisko gāzu kvalitāti (tādus kā par balonu <sup>(1)</sup> vai vārstu apkopi atbildīgos darbiniekus).

### V.3. Telpas

V.3.1. Balonus un pārvietojamas kriogēnās tvertnes <sup>(2)</sup> pārbauda, sagatavo, iepilda un glabā atsevišķi no nemedicīniskām gāzēm, un starp šīm zonām nenotiek balonu / pārvietojamo kriogēno tvertnu apmaiņa. Tomēr tajās pašās zonās ir pieņemami pārbaudīt, sagatavot, iepildīt un glabāt citas gāzes, ja vien šādas darbības tiek veiktas saskaņā ar labu ražošanas praksi.

V.3.2. Telpas projektē tā, lai nodrošinātu atsevišķas marķētas zonas dažādām gāzēm un skaidru balonu / pārvietojamo kriogēno tvertnu identifikāciju un nošķiršanu dažādos apstrādes posmos (piem., "gaida pārbaudi", "gaida iepildi", "karantīna", "sertificēts", "izbrāķēts", "sagatavots piegādei"). Metode, ko izmanto, lai nodrošinātu šos dažādos nošķiršanas līmeņus, ir atkarīga no vispārējās darbības veida, apmēra un sarežģītības. Šim nolūkam var izmantot marķētas grīdas zonas, starpsienas, barjeras, zīmes, marķējumus vai citus piemērotus līdzekļus.

V.3.3. Balonus / mājas kriogēnās tvertnes <sup>(3)</sup> (gan tos/tās, kas ir tukši(-as) pēc šķirošanas vai apkopes, gan tos/tās, kas ir uzpildīti(-as)) glabā zem pārsega un aizsargā no nelabvēlīgiem laikapstākļiem. Uzpildītus balonus / pārvietojamās kriogēnās tvertnes glabā tā, lai nodrošinātu, ka tie/tās tiks piegādāti(-as) tīrā stāvoklī, kas sader ar vidi, kurā tos/tās izmantos.

<sup>(1)</sup> Šajā iedaļā "balons" ir tvertne (parasti cilindriskā), kas piemērota saspiešanas, sašķidrināšanas vai izšķīdināšanas gāzes glabāšanai un kas aprīkota ar ierīci, ar ko regulē spontānu gāzes izplūšanu pie atmosfēras spiediena un istabas temperatūras.

<sup>(2)</sup> Šajā iedaļā "pārvietojama kriogēnā tvertne" ir pārvietojama tvertne ar termoizolāciju, kas paredzēta saturs uzturēšanai šķidrā stāvoklī. Šis termins nav attiecināms uz autocisternām.

<sup>(3)</sup> Šajā iedaļā "mājas kriogēnā tvertne" ir pārvietojama kriogēnā tvertne, kas paredzēta šķidrā skābekļa glabāšanai un gāzveida skābekļa dozēšanai pacienta mājās.

- V.3.4. Ievēro īpašus tirdzniecības atļaujā prasītos glabāšanas nosacījumus (piem., attiecībā uz gāzu maisījumiem, kas sasaldst sadalās pa fāzēm).

#### V.4. **Aprīkojums**

- V.4.1. Aprīkojums ir konstruēts tā, lai būtu droši, ka pareizajā konteinerā <sup>(4)</sup> tiek iepildīta pareizā gāze. Cauruļvadi, pa kuriem pārvada dažādas gāzes, parasti nav savstarpēji savienoti. Ja ir vajadzīgi savstarpēji savienojumi (piem., maisījumu iepildes aprīkojumam), kvalificēšanas procesā nodrošina, ka nav dažādu gāzu šķērskontaminācijas riska. Turklāt ar īpašiem savienojumiem aprīkoti ir arī kolektori <sup>(5)</sup>. Rūpīgi kontrolē atšķirīgiem standartiem atbilstošu savienojumu izmantošanu vienā un tajā pašā iepildes vietā un tādu adapteru izmantošanu, kas var būt vajadzīgi, lai ap specifiskajām iepildes savienojumu sistēmām veidotu apvadus.
- V.4.2. Cisternas <sup>(6)</sup> un autocisternas <sup>(7)</sup> paredz izmantot viena veida un noteiktas kvalitātes gāzei. Tomēr medicīniskās gāzes drīkst glabāt vai transportēt tajās pašās cisternās / pagaidu glabāšanas konteineros / autocisternās, kurās glabā vai transportē tādu pašu, taču nemedicīniskās kategorijas gāzi, ja vien šādas gāzes kvalitāte ir vismaz līdzvērtīga medicīniskās gāzes kvalitātei, ja tiek saglabāti labas ražošanas prakses standarti un ja šāda pieeja ir pamatota saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem.
- V.4.3. Kopējas sistēmas, kas pievada gāzi gan medicīniskās, gan nemedicīniskās gāzes kolektoriem, izmantošana ir pieņemama tikai tad, ja tiek pielietota validēta metode, kas novērš atpakaļplūsmu no nemedicīniskās gāzes līnijas uz medicīniskās gāzes līniju.
- V.4.4. Iepildes kolektorus paredz izmantot vienai medicīniskai gāzei vai noteiktam medicīnisko gāzu maisījumam. Izņēmuma gadījumos drīkst pieļaut, ka nemedicīniskām vajadzībām izmantotas gāzes iepilda kolektorus, ko izmanto medicīniskām gāzēm, ja tas ir pienācīgi pamatots un notiek kontrolēti. Šādos gadījumos nodrošina, ka nemedicīniskās gāzes kvalitāte ir vismaz līdzvērtīga medicīniskās gāzes kvalitātei un tiek ievēroti labas ražošanas prakses standarti. Turklāt šādos gadījumos uzpildī veic kampaņveidīgi.
- V.4.5. Nodrošina, ka aprīkojuma remonta un apkopes (arī tīrīšanas un caurpūtes <sup>(8)</sup>) darbības medicīnisko gāzu kvalitāti neietekmē nelabvēlīgi. Konkrētāk, procedūrās apraksta pasākumus, kas jāīsteno pēc remonta un apkopes darbībām, kuras veiktas sistēmas integritātes pārkāpumu novēršanai. Konkrētāk, laižot gatavo produktu lietošanā, pierāda, ka aprīkojumā nav kontaminācijas, kas varētu nelabvēlīgi ietekmēt gatavā produkta kvalitāti. Glabā protokolus.
- V.4.6. Procedūrā apraksta pasākumus, kas jāveic, autocisternu atkal nododot ekspluatācijā medicīniskās gāzes pārvadāšanai (pēc nemedicīniskās gāzes pārvadāšanas saskaņā ar V.4.2. iedaļā minētajiem nosacījumiem vai pēc tehniskās apkopes), tajos iekļaujot arī attiecīgus analītiskus testus.

#### V.5. **Dokumentācija**

- V.5.1. Ar katras medicīniskās gāzes sērijas protokolos iekļautajiem datiem nodrošina, ka katram iepildītajam konteineram attiecīgo iepildes darbību būtiskie aspekti ir izsekojami. Attiecīgi norāda šādu informāciju:

- produkta nosaukums,
- sērijas numurs,

<sup>(4)</sup> Šajā iedaļā "konteiners" ir kriogēnā tvertne (cisterna, autocisterna vai cita veida pārvietojama kriogēnā tvertne), balons, balonu komplekts vai jebkāds cits iepakojums, kas tieši saskaras ar gāzi.

<sup>(5)</sup> Šajā iedaļā "kolektors" ir iekārta vai aparāts, kas izstrādāts tā, lai vienlaikus būtu iespējams iztukšot vai piepildīt vienu vai vairākas gāzes taras vienības.

<sup>(6)</sup> Šajā iedaļā "cisterna" ir stacionāra tvertne ar termoizolāciju, kas paredzēta sašķidrinātas vai kriogēnas gāzes glabāšanai. Cisternu var saukt arī par "stacionāru kriogēno tvertni".

<sup>(7)</sup> Šajā iedaļā "autocisterna" ir konteiners ar termoizolāciju, kas piestiprināts transportlīdzeklim sašķidrinātas vai kriogēnas gāzes pārvadāšanai.

<sup>(8)</sup> Šajā iedaļā "caurpūte" ir atlikumgāzu izvadīšana no tvertnes / sistēmas, caurpūtei izmantotās gāzes spiedienu vispirms paaugstinot līdz 1,013 bāriem un pēc tam gāzi novadot.

- iepildes datums un laiks,
- tās/to personas(-u) identifikācija, kas veic katru būtisko posmu (piem., līnijas darba gatavības apstiprināšana, saņemšana, sagatavošana pirms iepildes, iepilde u. tml.),
- iepildes darbībā izmantotās(-o) gāzes(-u) sērijas(-u) atsauce(-es), t. sk. statuss,
- izmantotais aprīkojums (piem., iepildes kolektors),
- balonu / pārvietojamo kriogēno tvertņu skaits pirms iepildes, ietverot to individuālo identifikāciju un ūdens tilpību,
- pirms iepildes veiktās darbības,
- galvenie parametri, kas vajadzīgi, lai nodrošinātu pareizu iepildi standartapstākļos,
- attiecīgo pārbaūžu rezultāti, lai pārlicinātos, ka baloni / pārvietojamās kriogēnās tvertnes ir uzpildīti(-as),
- sērijas marķējuma paraugs,
- gatavā produkta specifikācija un kvalitātes kontroles testu rezultāti (arī atsauce uz testa iekārtas kalibrācijas statusu),
- izbrāķēto balonu / pārvietojamo kriogēno tvertņu skaits, norādot individuālās identifikācijas atsaucē un izbrāķēšanas iemeslus,
- detalizēta informācija par visām problēmām vai neparastiem apstākļiem, kas radušies, un parakstīta atļauja par atkāpēm (ja tādas ir) no iepildes norādījumiem,
- kvalificētas personas apliecinājums, datums un paraksts.

V.5.2. Par katru gāzes sēriju, ko paredzēts cisternās piegādāt veselības aprūpes iestādēm, glabā protokolus. Šajos protokolos attiecīgā gadījumā iekļauj šādu informāciju:

- produkta nosaukums,
- sērijas numurs,
- cisternas identifikācijas numurs,
- iepildes datums un laiks,
- tās/to personas(-u) identifikācija, kas veic cisternas (autocisternas) uzpildi,
- atsauce uz piegādātāju autocisternu (cisternu), attiecīgā gadījumā atsauce uz avotgāzi,
- attiecīga detalizēta informācija par iepildi,
- gatavā produkta specifikācija un kvalitātes kontroles testu rezultāti (arī atsauce uz testa iekārtas kalibrācijas statusu),
- detalizēta informācija par visām problēmām vai neparastiem apstākļiem, kas radušies, un parakstīta atļauja par atkāpēm (ja tādas ir) no uzpildes norādījumiem,
- kvalificētas personas apliecinājums, datums un paraksts.

**V.6. Ražošana**

V.6.1. Kriogēnas un sašķidrinātas gāzes <sup>(9)</sup> pārvadi un piegādi veic saskaņā ar šādām prasībām:

- a) kriogēno vai sašķidrināto gāzu pārvadi no primārās glabāšanas vietas un kontroles pirms pārvades, veic saskaņā ar validētām procedūrām, kas izstrādātas, lai izvairītos no iespējamās kontaminācijas. Pārvades līnijas aprīko ar pretvārstiem <sup>(10)</sup> vai citiem piemērotiem alternatīviem risinājumiem. Elastīgos savienojumus, savienojuma šļūtenes un savienotājus pirms lietošanas caurpūš ar attiecīgo gāzi;
- b) pārvades šļūtenes, ko izmanto cisternu un autocisternu uzpildei, ir aprīkotas ar attiecīgajiem produktiem paredzētiem savienojumiem. Pienācīgi kontrolē tādu adapteru izmantošanu, kas nodrošina iespēju pieslēgt cisternas un autocisternas, kuras nav īpaši paredzētas tām pašām gāzēm;
- c) piegādāto gāzi drīkst iepildīt cisternās, kurās ir tādas pašas noteiktas kvalitātes gāze, ja vien tiek testēts paraugs, kas nodrošina, ka piegādātās gāzes kvalitāte ir pieņemama. Šo paraugu var ņemt no piegādājamās gāzes vai pēc piegādes – no cisternas, kurā tā iepildīta;
- d) pie klientiem glabātas cisternas šo klientu telpās uzpilda saskaņā ar V.7.3. iedaļu.

V.6.2. Balonu un pārvietojamo kriogēno tvertņu uzpildi un marķēšanu veic saskaņā ar šādām prasībām:

- a) pirms balonu un pārvietojamo kriogēno tvertņu iepildes definē gāzes(-u) sēriju (sērijas), saskaņā ar specifikācijām veic kontroli un apstiprina iepildei;
- b) ja procesi ir nepārtraukti, gāzes atbilstību specifikācijām nodrošina ar pietiekamām ražošanas iekšējām kontrolēm;
- c) nodrošina, ka baloni, pārvietojamas kriogēniskas tvertnes un vārsti atbilst attiecīgajām tehniskajām specifikācijām un attiecīgajām tirdzniecības atļaujas prasībām. Tos/tās izmanto tikai vienai medicīniskajai gāzei vai konkrētam medicīnisko gāzu maisījumam. Baloniem saskaņā ar attiecīgajiem standartiem tiek piešķirti krāsu kodi. Tos ieteicams aprīkot ar minimālā spiediena saglabāšanas vārstiem <sup>(11)</sup> ar vienvirziena plūsmas mehānismu (pretvārsti), lai nodrošinātu pienācīgu aizsardzību pret kontamināciju;
- d) pirms pirmās izmantošanas ražošanā balonus, pārvietojamās kriogēnās tvertnes un vārstus pienācīgi pārbauda, un turpmāk veic to pienācīgu apkopi. Ja izmanto medicīniskas ierīces ar CE (atbilstības) zīmi, apkope tiek veikta saskaņā ar ražotāja instrukcijām;
- e) nodrošina, ka pārbaudes un apkopes darbības neietekmē zāļu kvalitāti un drošumu. Nodrošina, ka balonu hidrostatiskā spiediena testēšanā izmantotā ūdens kvalitāte ir vismaz līdzvērtīga dzeramā ūdens kvalitātei;
- f) veicot pārbaudes un apkopes darbības, balonus pirms vārsta uzstādīšanas vizuāli pārbauda no iekšpuses, lai pārliecinātos, ka tie nav kontaminēti ar ūdeni vai citiem kontaminantiem. Konkrētāk, tas nepieciešams, kad tie ir jauni un pirmoreiz nodoti ekspluatācijā medicīniskās gāzes glabāšanai, pēc likumā noteiktā hidrostatiskā spiediena testa vai līdzvērtīga testa, kurā vārsts tiek noņemts, vai ikreiz, kad vārsts tiek nomainīts;

<sup>(9)</sup> Šajā iedaļā "sašķidrināta gāze" ir gāze, kas, sagatavota transportēšanai, temperatūrā virs –50 °C kļūst daļēji šķidra (vai cieta).

<sup>(10)</sup> Šajā iedaļā "pretvārsts" ir vārsts, kas nodrošina plūsmu tikai vienā virzienā.

<sup>(11)</sup> Šajā iedaļā "minimālā spiediena saglabāšanas vārsts" ir balona vārsts, kas pēc lietošanas gāzes balonā saglabā pozitīvu spiedienu virs atmosfēras spiediena, lai novērstu balona iekšēju kontamināciju.

- g) pēc uzstādīšanas vārstu tur aizvērtu, lai novērstu kontaminācijas iekļuvi balonā. Ja rodas šaubas par balona iekšējo stāvokli, vārstu noņem un pārbauda balona iekšpusi, lai pārlicinātos, ka tas nav kontaminēts;
- h) par balonu, pārvietojamo kriogēno tvertņu un vārstu apkopi un remontu atbild zāļu ražotājs. Ja slēdz apakšlīgumus, šos darbus veic tikai apstiprināti apakšuzņēmēji, un slēgtajos līgumos iekļauj arī tehniskās specifikācijas. Apakšuzņēmējus audītē, lai nodrošinātu attiecīgu standartu ievērošanu;
- i) ievieš sistēmu, kas nodrošina balonu, pārvietojamo kriogēno tvertņu un vārstu izsekojamību;
- j) pārbaudes, kas veicamas pirms iepildes, ietver šādas darbības:

- attiecībā uz baloniem – pārbaude saskaņā ar noteiktu procedūru ar mērķi pārlicināties, ka katrā balonā ir pozitīvs atlikušais spiediens,

Ja balons ir aprīkots ar minimālā spiediena saglabāšanas vārstu un nav signāla, kas liecinātu, ka ir pozitīvs atlikušais spiediens, pārbauda vārsta pareizu darbību. Ja ir pierādīts, ka vārsts nedarbojas pareizi, balonu nosūta uz tehnisko apkopi.

Ja balons nav aprīkots ar minimālā spiediena saglabāšanas vārstu un nekas neliecina, ka tajā ir atlicis pozitīvs spiediens, balonu nodala no citiem papildu pasākumu veikšanai, lai pārlicinātos, ka tas nav kontaminēts ar ūdeni vai citiem kontaminantiem; drīkst apsvērt, vai neveikt tādus papildu pasākumus kā (balona) iekšēja vizuāla pārbaude, kam seko tīrīšana ar validētu metodi,

- pārbaude ar mērķi pārlicināties, ka visi iepriekšējie sērijas marķējumi ir noņemti,
- pārbaude ar mērķi pārlicināties, ka bojātie produktu marķējumi ir noņemti un aizstāti ar jauniem,
- katra balona, pārvietojamās kriogēnās tvertnes un vārsta vizuāla ārējā pārbaude ar mērķi konstatēt iespaidumus, lokveida apdegumus, grūžus, citus bojājumus un kontamināciju ar eļļu vai smērvielām; vajadzības gadījumā veic tīrīšanu,
- katra balona vai pārvietojamās kriogēnās tvertnes izplūdes savienojuma pārbaude, kurā noskaidro, vai tas ir piemērots konkrētajam gāzes veidam,
- vārsta nākamā testēšanas datuma pārbaude (ja vārsti periodiski jātestē),
- balonu vai pārvietojamo kriogēno tvertņu kontrolpārbaude, kurā pārlicinās, ka visi nacionālos vai starptautiskos noteikumos prasītie testi (piem., hidrostatiskā spiediena tests vai baloniem – līdzvērtīgs tests), ir veikti un joprojām ir spēkā,
- pārbaude, kurā noskaidro, vai katram balonam ir piešķirts krāsu kods, kā norādīts tirdzniecības atļaujā (attiecīgo valsts / starptautisko standartu krāsu kodi);

- k) balonus, kas nodoti atpakaļ atkārtotai uzpildei, rūpīgi sagatavo, lai samazinātu kontaminācijas risku, saskaņā ar tirdzniecības atļaujā noteiktajām procedūrām. Šīs procedūras, kas ietver aizvadišanas <sup>(12)</sup> un/vai caurpūtes darbības, validē <sup>(13)</sup>;
- l) pārvietojamās kriogēnās tvertnes, kas nodotas atpakaļ atkārtotai uzpildei, rūpīgi sagatavo, lai samazinātu kontaminācijas risku, saskaņā ar tirdzniecības atļaujā noteiktajām procedūrām. Konkrētāk, pārvietojamās tvertnes bez lieka spiediena sagatavo, izmantojot validētu metodi;

<sup>(12)</sup> Šajā iedaļā "aizvadišana" ir atlikumgāzes aizvadišana, izmantojot vakuuma sistēmu, no tvertnes / sistēmas līdz spiedienam, kas mazāks par 1,013 bāriem.

<sup>(13)</sup> Attiecībā uz saspīestām gāzēm jāiegūst maksimālais teorētiskais piemaisījumu līmenis 500 ppm V/V, ja uzpildes spiediens ir 200 bāri 15 °C temperatūrā (un līdzvērtīgs citiem uzpildes spiediena līmeņiem).

- m) veic attiecīgas pārbaudes, kurās pārlicinās par katra balona / katras pārvietojamās kriogēniskās tvertnes pienācīgu iepildi;
- n) katru iepildīto balonu vispirms testē uz noplūdēm, izmantojot piemērotu metodi, un pēc tam aizzīmogo ar drošības plombu. Nodrošina, ka, izmantojot testa metodi, vārsta izejā netiek ievadīti kontaminanti, un attiecīgā gadījumā to veic pēc kvalitātes paraugu ņemšanas;
- o) pēc iepildes balonu vārstiem uzliek pārsegus, lai izplūdes atveres aizsargātu no kontaminācijas. Baloniem un pārvietojamajām kriogēnajām tvertnēm uzliek drošības plombras;
- p) katru balonu un pārvietojamo kriogēno tvertni marķē. sērijas numurs un derīguma termiņš drīkst būt atsevišķā marķējumā;
- q) ja medicīniskās gāzes iegūst, samaisot divas vai vairākas dažādas gāzes (līnijā pirms iepildes vai tieši balonos), sajaukšanas procesu validē, lai nodrošinātu, ka gāzes katrā balonā ir sajauktas pareizi un ka maisījums ir viendabīgs.

## V.7. Kvalitātes kontrole

V.7.1. Attiecībā uz baloniem paraugu ņemšanas plāns un veicamā analīze atbilst šādām prasībām (ja vien tirdzniecības atļaujā nav norādīts citādi):

- a) ja balonus uzpilda ar vienu medicīnisko gāzi, izmantojot kolektoru, kas paredzēts vairāku balonu vienlaicīgai uzpildei, katrā kolektora iepildes ciklā identificēšanas vajadzībām un analīzes veikšanai gāzi no vismaz viena balona pārbauda ikreiz, kad kolektorā nomaina balonus;
- b) ja balonus uzpilda ar vienu medicīnisko gāzi pa vienam, katrā nepārtrauktā iepildes ciklā identificēšanas vajadzībām un analīzes veikšanai pārbauda gāzi no vismaz viena balona. Nepārtraukta iepildes cikla piemērs ir tāda ražošana vienā maiņā, kurā strādā vieni un tie paši darbinieki un tiek izmantotas viens un tas pats aprīkojums un iepildāmās gāzes sērija;
- c) ja medicīnisko gāzi iegūst, samaisot divas vai vairākas gāzes balonā no viena un tā paša kolektora, katra balona gāzi pārbauda, lai analizētu un identificētu katru atsevišķo gāzi. Palīgvielu, ja tādas ir, testēšanu un identifikāciju var veikt vienam balonam katrā kolektora iepildes ciklā (vai vienā nepārtrauktā iepildes ciklā, ja baloni tiek uzpildīti pa vienam). Validētas automatizētās iepildes sistēmas izmantošanas gadījumā ir pieņemami testēt mazāk balonu;
- d) ja saistībā ar iepriekš sajauktām gāzēm iepildāmā maisījuma testēšanu veic nepārtrauktās uzpildes līnijā, ar šādām gāzēm ievēro tādu pašu principu kā ar atsevišķām gāzēm. Ja iepriekš sajauktām gāzēm iepildāmā maisījuma testēšana netiek veikta nepārtrauktās iepildes līnijā, ar šādām gāzēm ievēro tādu pašu principu kā ar medicīniskām gāzēm, kas tiek iegūtas, gāzes maisot balonos.

Testē ūdens saturu, ja vien nav pamatots citādi.

V.7.2. Galīgā testēšana ar pārvietojamām kriogēnām tvertnēm ietver katras tvertnes testu identificēšanas vajadzībām un analīzes veikšanai, ja vien tirdzniecības atļaujā nav norādīts citādi. Testēšana pa (veselām) sērijām ir pieņemama tikai tad, ja ir pierādīts, ka visās tvertnēs gāzes atlikumam, kas tajās ir pirms jaunas iepildes, ir saglabājušās gāzes būtiskās īpašības.

V.7.3. No kriogēnajām tvertnēm, kas glabājas pie klientiem (tvertnes/cisternas veselības aprūpes iestādēs vai mājas kriogēnās tvertnes) un kas uz vietas tiek no jauna iepildītas no specializētām autocisternām, paraugi pēc iepildes nav jāņem tad, ja piegādes pavaddokumentos ir pievienots autocisternas satura analīzes sertifikāts. Tomēr jāpierāda, ka vēlākās atkārtotās iepildēs saglabājas tvertņu gāzes atbilstība specifikācijai.

V.7.4. References paraugi un glabātie paraugi nav jāņem, ja vien nav norādīts citādi. Ja sākotnējie stabilitātes pētījumi ir aizstāti ar bibliogrāfiskiem datiem, pastāvīgās stabilitātes pētījumi nav nepieciešami <sup>(14)</sup>.

<sup>(14)</sup> EMA Norādījumu CPMP/QWP/1719/00 piezīme.

VI. DOZĒTI AEROSOLA PREPARĀTI INHALĀCIJĀM (ZEM SPIEDIENA)

VI.1. **Vispārīgi**

VI.1.1. Inhalācijām paredzētas veterināras zāles dozētā aerosolā (zem spiediena) ražo apstākļos, kas samazina mikrobioloģiskās un daļiņradītās kontaminācijas risku.

VI.1.2. Īpaši svarīgi ir nodrošināt vārsta sastāvdaļu kvalitāti un suspensiju gadījumā – viendabīgumu.

VI.2. **Telpas un aprīkojums**

VI.2.1. Kad vien iespējams, ražošanu un iepildi veic slēgtā sistēmā.

VI.2.2. Ja produkti vai tīrās sastāvdaļas saskaras ar vidi, attiecīgajā zonā pievada filtrētu gaisu, nodrošina zonas atbilstību vismaz D kategorijas vides prasībām un iekļuve zonā ir caur gaisa slūžām.

VI.3. **Ražošana un kvalitātes kontrole**

VI.3.1. Dozējošo vārstu specifikācijās, paraugu ņemšanā un testēšanā pienācīgi ņem vērā to sarežģītību.

VI.3.2. Vārstu ražotāja atbilstību kvalitātes prasībām auditē.

VI.3.3. Visus šķidrumus (piem., šķidrums vai gāzveida propelentus) filtrē, lai atdalītu daļiņas, kas ir lielākas par 0,2 mikroniem. Ja iespējams, apsver, vai tieši pirms iepildes neveikt papildu filtrēšanu.

VI.3.4. Tvertnes un vārstus iztīra, ievērojot validētu, produkta izmantojumam atbilstošu procedūru, lai būtu droši, ka tajos nav tādu kontaminantu kā apstrādes palīgvielas (piem., smērvielas) vai nepieļaujami mikrobioloģiski kontaminanti. Pēc tīrīšanas vārstus glabā tīrās, slēgtās tvertnēs un veic piesardzības pasākumus, lai kontamināciju neieviešētu vēlākā rīcībā, piem., paraugu ņemšanā. Tvertnes iepildes līnijā padod tīrā stāvoklī vai to tīrīšanu veic līnijā tieši pirms iepildes.

VI.3.5. Visā iepildes procesā veic piesardzības pasākumus, lai iepildes punktā būtu nodrošināts suspensiju viendabīgums.

VI.3.6. Ja tiek izmantots divu devu iepildes process, ir jānodrošina, ka abu iepildes devu masa ir pareiza, lai panāktu pareizo sastāvu. Šajā nolūkā katrā posmā ieteicams veikt pilnu masas pārbaudi.

VI.3.7. Ar kontrolēm pēc iepildes nodrošina, ka nenotiek nepieļaujamas noplūdes. Visus noplūdes testus veic tā, lai izvairītos no mikrobiālās kontaminācijas vai mitruma atlikuma veidošanās.

## IV PIELIKUMS

## DATORIZĒTĀS SISTĒMAS

## I. TVĒRUMS

Šajā pielikumā izklāstītās prasības piemēro datorizētām sistēmām, ko izmanto saistībā ar veterināro zāļu ražošanu, ciktāl uz šādu izmantošanu attiecas laba ražošanas prakse. Šā pielikuma prasības neattiecas uz to, kā datorsistēmas ražotnēs izmanto ar farmaceitiskās kvalitātes sistēmu nesaistītām vajadzībām (piem., personālvadības vajadzībām vai komercnolūkos).

## II. VISPĀRĪGAS PRASĪBAS

- II.1. Veterināro zāļu ražošanā izmantotā IT infrastruktūra<sup>(1)</sup> ir kvalificēta. Validē arī visas saistītās lietojumprogrammas. Validēšanas apmēru nosaka, pamatojoties uz riska pārvaldības principiem, kas attiecas uz vajadzību nodrošināt produktu kvalitāti un datu integritāti.
- II.2. Uzdevumus/darbības, kas saistīti(-as) ar datorizētas sistēmas vai citu saistītu pakalpojumu uzstādīšanu, konfigurēšanu, validēšanu, uzturēšanu, pārveidošanu vai datu apstrādi, ārpakalpojumā nodod ar rakstisku līgumu, kurā skaidri noteikti katras puses pienākumi.
- II.3. Darbuzņēmēja piemērotību (vajadzības gadījumā arī ar auditiem) novērtē, piemērojot riska pārvaldības principus.
- II.4. Dokumentāciju, kas iesniegta kopā ar komerciāliem standarta produktiem, ražotājs pārbauda, lai izkontrolētu, vai tiek nodrošinātas lietotāju prasības.
- II.5. Programmatūras, kas īpaši izstrādāta/pielāgota izmantošanai ražošanas procesā, piegādātāji ir kvalificēti. Vajadzības gadījumā un pēc inspektoru pieprasījuma veterināro zāļu ražotājs spēj iegūt informāciju no šādas specifiskas programmatūras piegādātāju vai izstrādātāju kvalitātes sistēmas. Līgumiskajās vienošanās starp programmatūras piegādātājiem un veterināro zāļu ražotāju ir saistības, kas to pietiekami nodrošina.

## III. IZSTRĀDES POSMS

- III.1. Ražotājs veic visus vajadzīgos pasākumus, lai būtu droši, ka sistēma ir piemērota tam, lai nodrošinātu produkta kvalitāti, ražošanas procesa vienveidību un atbilstību farmaceitiskās kvalitātes sistēmas mērķiem.
- III.2. Lietotāju prasību specifikācijās apraksta datorizētajai sistēmai nepieciešamās funkcijas, un to pamatā ir riska novērtēšanas principi. Lietotāju prasību specifikācijas ir izsekojamas visā datorizētās sistēmas ciklā.
- III.3. Standartus, protokolus, pieņemšanas kritērijus, procedūras un protokolus pamato, balstoties uz riska novērtējumu.
- III.4. Validēšanas dokumentācija un ziņojumi aptver visa cikla attiecīgos posmus. Validēšanas dokumentācijā iekļauj izmaiņu kontroles protokolus (attiecīgā gadījumā) un ziņojumus par visām validēšanas procesā novērotajām novirzēm.
- III.5. Ir ieviests pēc pasūtījuma sagatavotu vai pielāgotu datorizēto sistēmu validēšanas process, kas nodrošina kvalitātes un veiktspējas parametru oficiālu novērtēšanu un paziņošanu visos sistēmas dzīves cikla posmos.

<sup>(1)</sup> Šajā pielikumā "IT infrastruktūra" ir sistēmas darbībai nepieciešamā aparatūra un programmatūra (piem., tīklošanas programmatūra un operētājsistēmas).

- III.6. Pierāda testēšanas procedūru un testēšanas scenāriju piemērotību. Pienācīgi ņem vērā sistēmas (procesa) parametru robežvērtības, datu ierobežojumus un kļūdu apdari/apstrādi. Ja tiek izmantoti automatizēti testēšanas rīki, sagatavo to piemērotības novērtējumu, t. sk. attiecībā uz vidi, kurā tests tiek veikts.
- III.7. Pārsūtot datus citā datu formātā vai uz citu sistēmu, verificē, vai migrēšanas process nav izmainījis datus (vērtības vai satura ziņā).
- IV. EKSPLOATĀCIJAS POSMS
- IV.1. Veic un atjauninātu uztur visu attiecīgo sistēmu un to funkciju (rīku) uzskaiti. Kritiski svarīgu sistēmu gadījumā sistēmas aprakstā sīki izklāsta fizisko un loģisko konfigurāciju, datu plūsmas un saskarnes ar citām sistēmām vai procesiem, visus aparātūras un programmatūras priekšnosacījumus un drošības pasākumus.
- IV.2. Datorizētās sistēmās, kurās notiek elektroniska datu apmaiņa ar citām sistēmām, ir attiecīgas integrētas pārbaudes, kas nodrošina datu ievades un apstrādes pareizību un drošību.
- IV.3. Attiecībā uz manuāli ievadītiem kritiskiem datiem papildus izkontrolē šo datu precizitāti. Šādu pārbaudi var veikt otrs operators vai tā var notikt ar validētiem elektroniskiem līdzekļiem. Kļūdainu vai nepareizi ievadītu datu kritiskumam un iespējamām sekām pievēršas riska pārvaldības principos.
- IV.4. Datus aizsargā pret sabojāšanu gan ar fiziskiem, gan elektroniskiem līdzekļiem. Nodrošina glabāto datu nolasāmību un precizitāti, un to piekļūstamību visā glabāšanas laikā.
- IV.5. Visus attiecīgos datus regulāri dublē. Validēšanā izkontrolē dublēto datu integritāti un precizitāti, kā arī spēju datus atjaunot, un tos periodiski pārbauda.
- IV.6. Nodrošina, ka elektroniski glabātus datus var izdrukāt. Attiecībā uz protokoliem, kas pamato sērijas izlaidi, nodrošina iespēju sagatavot izdrukā, kurās parādās, vai dati kopš sākotnējā ieraksta veikšanas nav mainīti.
- IV.7. Pamatojoties uz riska novērtējumu, var būt lietderīgi sistēmā iestrādāt, ka tā ģenerē protokolus par jebkādam izmaiņām, kas ir būtiski nozīmīgs apliecinājums par atbilstību labai ražošanas praksei, un par dzēstiem ierakstiem (sistēmas ģenerēti audita pieraksti). Ja būtiski nozīmīgi dati tiek mainīti vai dzēsti, iemeslu dokumentē. Audita pieraksti ir pieejami un tos var pārvērst vispārēji saprotamā formā, un tos regulāri pārskata.
- IV.8. Izmaiņas datorizētā sistēmā, t. sk. sistēmas konfigurācijās, veic tikai kontrolētā veidā saskaņā ar noteiktu procedūru.
- IV.9. Datorizētas sistēmas periodiski izvērtē, lai apstiprinātu, ka tās joprojām ir derīgā stāvoklī un atbilst šajā pielikumā noteiktajām prasībām. Šādos izvērtējumos attiecīgā gadījumā iekļauj pašreizējo funkcionalitātes diapazonu, noviržu protokolus, informāciju par incidentiem un problēmām, atjaunināšanas vēsturi, veikspēju, uzticamību un drošību, kā arī validēšanas statusa ziņojumus.
- IV.10. Ir ieviestas fiziskas vai loģiskas kontroles, kas piekļuvi datorizētām sistēmām un datu glabāšanas zonai dod tikai pilnvarotām personām. Ir ieviestas piemērotas metodes, kas novērš neatļautu iekļūšanu sistēmā un ir samērā ar datorizētās sistēmas kritiskumu.
- IV.11. Piekļuves atļauju izveides, maiņas vai anulēšanas darbības protokolē.
- IV.12. Protokolē to operatoru identitāti, kas datus izveido, maina, apstiprina vai dzēš, arī datumu un laiku, kad attiecīgās darbības veiktas.

- IV.13. Ziņo un novērtē visus incidentus, ne tikai sistēmas atteices un datu kļūdas. Kritiskam incidentam noskaidro pamatcēloni un uz tā pamata veic korigējošus un profilaktiskus pasākumus.
- IV.14. Elektroniskus protokolus drīkst parakstīt elektroniski. Elektroniski paraksti ir pastāvīgi sasaistīti ar attiecīgajiem ierakstiem, un tajos norāda ģenerēšanas laiku un datumu.
- IV.15. Ja sertifikācijas reģistrēšanai izmanto datorizētu sistēmu, sistēmu izstrādā/kontrolē tā, lai nodrošinātu, ka sērijas sertificēt var tikai kvalificētā persona.
- IV.16. Sistēmas bojājumu gadījumā (piem. manuālā vai citā alternatīvā sistēmā) nodrošina kritisko procesu atbalsta datorizēto sistēmu darbības nepārtrauktību. Alternatīvo pasākumu ieviešanai nepieciešamais laiks ir samērā ar riskiem. Īstenotos pasākumus dokumentē un testē.
- IV.17. Datus var arhivēt. Pārbauda šo datu piekļūstamību, nolasāmību un integritāti. Ja sistēmā (piem., datoriekārtās vai programmās) jāievieš būtiskas izmaiņas, nodrošina un testē datu izgūstamību.
-

## V PIELIKUMS

## KVALIFICĒŠANA UN VALIDĒŠANA

## I. TVĒRUMS

Šā pielikuma prasības attiecas uz veterināro zāļu ražošanā izmantotā aprīkojuma, kompleksu, inženierkomunikāciju un sistēmu kvalificēšanu un ražošanas procesa validēšanu. Veterināro zāļu ražošanā izmantotas datorizētas sistēmas validē saskaņā ar IV pielikuma prasībām.

## II. VISPĀRĪGAS PRASĪBAS

II.1. Lēmumus par kvalificēšanas / validēšanas tvērumu un apmēru pieņem, pamatojoties uz dokumentētu riska novērtējumu. Retrospektīva kvalificēšana / validēšana nav pieņemama. Datus, kas pamato kvalificēšanas / validēšanas pētījumus un kas iegūti no avotiem, kuri nav ražotāju programmas, var izmantot, ja šāda pieeja ir pamatota un ja ir pietiekama pārlicība par šo datu ticamību kā paredzētās kvalificēšanas / validēšanas pamatojumu.

II.2. Kvalificēšanas un validēšanas darbībās ņem vērā attiecīgo aprīkojuma, telpu, inženierkomunikāciju, sistēmu un veterināro zāļu dzīves ciklu.

II.3. Visas plānotās aprīkojuma, telpu, inženierkomunikāciju, sistēmu vai ražošanas procesa izmaiņas, kas var ietekmēt veterināro zāļu kvalitāti, oficiāli dokumentē un novērtē to ietekmi uz validēto statusu vai kontroles stratēģiju.

II.4. Kvalificēšanas un validēšanas darbības veic tikai pienācīgi apmācīti darbinieki, kas ievēro validētas procedūras, arī attiecībā uz ziņošanu. Nodrošina pienācīgu uzraudzību pār visu validēšanas ciklu.

II.5. Ražotnes kvalificēšanas un validēšanas programmas galvenos elementus skaidri definē un dokumentē validēšanas ģenerālplānā vai līdzvērtīgā dokumentā, kurā kā minimums iekļauj vai norāda šādus elementus:

- a) vispārējā kvalificēšanas un validēšanas pieeja, ko izmanto ražotājs;
- b) organizatoriskā struktūra, t. sk. funkcijas un pienākumi saistībā ar kvalificēšanas un validēšanas darbībām;
- c) kopsavilkums par ražotnes aprīkojumu, telpām, inženierkomunikācijām, sistēmām un ražošanas procesiem un to kvalificēšanas / validēšanas statuss;
- d) stratēģija izmaiņu īstenošanai ("izmaiņu kontrole") un noviržu pārvaldībai kvalificēšanas un validēšanas nolūkā;
- e) norādījumi par pieņemšanas kritēriju izstrādi;
- f) atsauces uz dokumentiem, kas pamato/protokolē kvalificēšanu un validēšanu;
- g) aprīkojuma, telpu, inženierkomunikāciju, sistēmu un procesu kvalificēšanas un validēšanas stratēģija/plāns, t. sk. attiecīgā gadījumā saistībā ar atkārtotu kvalificēšanu.

II.6. Kvalificēšanas un validēšanas darbībām izmanto kvalitātes riska pārvaldības pieeju. Ņemot vērā, ka dzīves cikla laikā tiek iegūtas plašākas zināšanas, vajadzības gadījumā riska novērtējumus atkārtoti. Dokumentē veidu, kādā riska novērtējumus izmanto, lai atbalstītu kvalificēšanas un validēšanas darbības.

II.7. Kvalificēšanas un validēšanas darbā iekļauj attiecīgas kontrolpārbaudes, lai nodrošinātu visu iegūto datu integritāti.

### III. DOKUMENTĀCIJA

- III.1. Visus kvalificēšanā un validēšanā sagatavotos dokumentus apstiprina un autorizē attiecīgi darbinieki, kā to paredz farmaceitiskās kvalitātes sistēma.
- III.2. Sarežģītos kvalificēšanas / validēšanas projektos skaidri nosaka dokumentu savstarpējās saiknes.
- III.3. Sagatavo kvalificēšanas / validēšanas protokolus, kuros definē kritiskās sistēmas, raksturlielumus un parametrus un ar tiem saistītos pieņemšanas kritērijus.
- III.4. Ja tas lietderīgi, kvalificēšanas dokumentus, piem., uzstādīšanas kvalificēšanas un ekspluatācijas kvalificēšanas dokumentus, drīkst apvienot.
- III.5. Ja kvalificēšanas / validēšanas protokolus un citus dokumentus sagatavo trešā persona, kas sniedz validēšanas pakalpojumus, attiecīgie ražotnes darbinieki pirms apstiprināšanas pārliecinās par to piemērotību un atbilstību iekšējām procedūrām. Validēšanas pakalpojuma sniedzēja protokolus pirms izmantošanas var papildināt ar vēl citu dokumentāciju / testēšanas protokoliem.
- III.6. Visas būtiskās izmaiņas (piem., pieņemšanas kritēriji, ekspluatācijas parametri u. tml.), kas apstiprinātajā protokolā ieviestas izpildes laikā, dokumentē kā novirzi un zinātniski pamato.
- III.7. Rezultātus, kas neatbilst iepriekš noteiktajiem pieņemšanas kritērijiem, protokolē kā novirzi un vispusīgi izmeklē. To ietekmi uz kvalificēšanas / validēšanas statusu apraksta ziņojumā.
- III.8. Kvalificēšanas / validēšanas pārskatu un secinājumus ziņo un iegūtos rezultātus apkopo, ņemot vērā pieņemšanas kritērijus. Visas vēlāk veiktās pieņemšanas kritēriju izmaiņas zinātniski pamato, un sniedz galīgo ieteikumu attiecībā uz kvalificēšanas / validēšanas iznākumu.
- III.9. Attiecīgie atbildīgie darbinieki pāreju uz nākamo kvalificēšanas / validēšanas procesa posmu oficiāli atļauj vai nu kvalificēšanas / validēšanas ziņojuma apstiprināšanā, vai kā atsevišķu kopsavilkuma dokumentu. Gadījumā, ja nav pilnībā izpildīti noteikti pieņemšanas kritēriji vai nav pilnībā novērstas noteiktas novirzes un ja ir sagatavots dokumentēts novērtējums, kas apliecina, ka šiem apstākļiem nav būtiskas ietekmes uz nākamo darbību, pārejai uz nākamo kvalificēšanas / validēšanas posmu var izsniegt apstiprinājumu ar nosacījumiem.

### IV. APRĪKOJUMA, TELPU, INŽENIERKOMUNIKĀCIJU UN SISTĒMU KVALIFICĒŠANAS POSMI

- IV.1. Kvalificēšanas darbībās izvērtē visus posmus, sākot no lietotāja prasību specifikācijas sākotnējās izstrādes līdz aprīkojuma, telpu, inženierkomunikāciju un sistēmas galīgajai izmantošanai. Lai gan konkrētie posmi / kritēriji ir jāpielāgo attiecīgā projekta iezīmēm, orientējošos nolūkos IV.2.–IV.7. iedaļā ir norādīti galvenie posmi un noteikti kritēriji, ko var iekļaut katrā posmā.

#### IV.2. Lietotāja prasību specifikācija

Aprīkojuma, telpu, inženierkomunikāciju vai sistēmu specifikācijas definē lietotāja prasību specifikācijā vai funkcionālās specifikācijas dokumentā. Šajā posmā izstrādā galvenos kvalitātes elementus un visus riskus samazina līdz pieņemamam līmenim. Lietotāja prasību specifikāciju izmanto par atsauces dokumentu visā validēšanas ciklā.

#### IV.3. Projekta kvalificēšana

Projekta kvalificēšana ir dokumentēta pārbaude, kas apliecina, ka piedāvātais aprīkojuma, telpu, inženierkomunikāciju vai sistēmu projekts ir piemērots paredzētajam nolūkam. Ar projekta kvalificēšanu pierāda un dokumentē arī projekta atbilstību labai ražošanas praksei. Projekta kvalificēšanā pārbauda atbilstību lietotāja prasību specifikācijā iekļautajām prasībām.

#### IV.4. Akcepttestēšana rūpnīcā / akcepttestēšana ražotnē

Attiecīgā gadījumā aprīkojumu pirms piegādes var pārbaudīt piegādātāja ražotnē. Tas var būt īpaši svarīgi jaunu vai sarežģītu tehnoloģiju gadījumā.

Attiecīgā gadījumā piegādātāja ražotnē pirms uzstādīšanas apstiprina, ka aprīkojums atbilst lietotāja prasību specifikācijai / funkcionālajai specifikācijai.

Ja ir pierādīts, ka pārvadāšana un uzstādīšana neietekmē aprīkojuma funkcionalitāti, attiecīgos un pamatotos gadījumos dokumentācijas pārskatīšanu un noteiktus testus var veikt kā akcepttestēšanu rūpnīcā vai citos posmos bez nepieciešamības tos atkārtot uz vietas [ražotnē] uzstādīšanas kvalificēšanā vai ekspluatācijas kvalificēšanā.

Akcepttestēšanu rūpnīcā var papildināt ar akcepttestēšanu ražotnē pēc aprīkojuma saņemšanas tajā.

#### IV.5. Uzstādīšanas kvalificēšana

Uzstādīšanas kvalificēšana ir dokumentēta pārbaude, kurā pārliecinās, vai uzstādītie vai pārveidotie aprīkojums, telpas, inženierkomunikācijas vai sistēmas atbilst apstiprinātajam projektam un ražotāja ieteikumiem.

Uzstādīšanas kvalificēšana cita starpā ietver šādas darbības:

- a) sastāvdaļu, instrumentu, aprīkojuma, cauruļvadu un inženierkomunikāciju pareizas uzstādīšanas verifikācija, ņemot vērā inženiertehniskos rasējumus un specifikācijas;
- b) pareizas uzstādīšanas verifikācija, ņemot vērā iepriekš noteiktus kritērijus;
- c) piegādātāja izdoto ekspluatācijas un darba instrukciju un apkopes prasību apkopošana un pārbaude;
- d) instrumentu kalibrēšana;
- e) būvmateriālu verifikācija.

#### IV.6. Ekspluatācijas kvalificēšana

Ekspluatācijas kvalificēšana ir dokumentēta verifikācija, kurā pārliecinās, vai uzstādītie vai pārveidotie aprīkojums, telpas, inženierkomunikācijas vai sistēmas darbojas atbilstoši visā paredzētajā ekspluatācijas diapazonu. Parasti ekspluatācijas kvalificēšanu veic pēc uzstādīšanas kvalificēšanas, taču atkarībā no aprīkojuma sarežģītības var veikt apvienotu uzstādīšanas / ekspluatācijas kvalificēšanu.

Ekspluatācijas kvalificēšana cita starpā ietver šādas darbības:

- tādu testu veikšana, kas izstrādāti, balstoties uz zināšanām par procesiem, sistēmām un aprīkojumu, lai nodrošinātu, ka sistēma darbojas tā, kā paredzēts,
- tādu testu veikšana, kuru uzdevums ir apstiprināt augšējās un apakšējās ekspluatācijas robežvērtības, t. sk. "sliktākā scenārija" apstākļos.

#### IV.7. Veiktspējas kvalificēšana

Veiktspējas kvalificēšana ir dokumentēta verifikācija, kurā pārliecinās, vai aprīkojums, telpas, inženierkomunikācijas vai sistēmas uz apstiprināto specifikāciju un ražošanas procesa pamata spēj rezultatīvi un reproducējami darboties. Šis posms parasti tiek īstenots pēc uzstādīšanas un ekspluatācijas kvalificēšanas sekmīgas pabeigšanas, taču dažos gadījumos var būt lietderīgi to veikt kopā ar ekspluatācijas kvalificēšanu vai procesa validēšanu.

Veiktspējas kvalificēšana ietver testus, kuros izmanto ražošanas materiālus, kvalificētus aizstājējus vai imitētus produktus, attiecībā uz kuriem ir pierādītas līdzvērtīgas īpašības normālos ekspluatācijas apstākļos ar "sliktākā scenārija" sērijas lielumiem. Attiecīgi pamato procesa kontroles apstiprināšanai izmantoto paraugu ņemšanas biežumu.

Testi aptver visu paredzētā procesa ekspluatācijas intensitāti, ja vien nav pieejami dokumentēti pierādījumi, kuri iegūti izstrādes posmā un kuri apstiprina attiecīgos ekspluatācijas diapazonus.

*Citas prasības*

- IV.8. Tvaika, ūdens, gaisa un citu gāzu kvalitāti apstiprina pēc uzstādīšanas saskaņā ar iepriekš minēto pieeju. Attiecībā uz kvalificēšanas periodu un apmēru pienācīgi ņem vērā sezonālās izmaiņas (attiecīgā gadījumā) un attiecīgo inženierkomunikāciju paredzēto lietojumu.
- IV.9. Ja iespējama tieša (piem., apsildes, ventilācijas un gaisa kondicionēšanas (HVAC) sistēmas) vai netieša (piem., ar siltummaiņu starpniecību) saskare ar produktu, lai mazinātu jebkādu ražošanas defektu risku, sagatavo riska novērtējumu.
- IV.10. Primārajam iepakojumam izmantoto aprīkojumu kvalificē attiecībā uz minimālo un maksimālo ekspluatācijas intensitāti, kas ir definēti tādiem kritiskiem procesa parametriem kā temperatūra, mašīnu ātrums un hermētiskās noslēgšanas spiediens.

V. ATKĀRTOTA KVALIFICĒŠANA

- V.1. Aprīkojumu, kompleksus, inženierkomunikācijas un sistēmas atkārtoti izvērtē pietiekami bieži, lai apstiprinātu, ka tās joprojām ir piemērotas paredzētajām darbībām.
- V.2. Atkārtotas kvalificēšanas nepieciešamību (piem., pēc aprīkojuma / sistēmu izmaiņām) izvērtē pēc kvalitātes riska pārvaldības principiem.

VI. PROCESA VALIDĒŠANA

VI.1. **Vispārīgās prasības**

- VI.1.1. Procesa validēšana ir dokumentēts pierādījums tam, ka attiecīgajā procesā, to veicot saskaņā ar noteiktajiem parametriem, ir iespējams saskaņā ar vajadzīgajām specifikācijām un kvalitātes raksturlielumiem un saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem rezultatīvi un reproducējami ražot veterinārās zāles.
- VI.1.2. Procesa validēšanā pierāda, ka procesā var konsekventi uzturēt visus kvalitātes raksturlielumus un procesa parametrus, kas ir svarīgi nepieciešamās produkta kvalitātes nodrošināšanai. Procesa parametrus un kvalitātes raksturlielumus klasificē kā kritiski svarīgus vai tādus, kas nav kritiski svarīgi, ņemot vērā pieejamās zināšanas par produktu un procesu<sup>(1)</sup> un pamatojoties uz riska novērtējumu; to pienācīgi dokumentē.
- VI.1.3. Pierāda, ka ražošanas procesi spēj nodrošināt nepieciešamās kvalitātes produkta vienveidīgu ražošanu saskaņā ar prasībām, kas noteiktas tirdzniecības atļaujā, pirms veterinārās zāles tiek laistas tirgū. Retrospektīva validēšana nav pieņemama.
- VI.1.4. Jaunu produktu procesa validēšanā ietver visus paredzētos tirgū laistos stiprumus un ražotnes. Attiecībā uz jauniem produktiem pamatota var būt braketēšanas pieeja, kurā izmantotas plašās zināšanas par procesu, kas iegūtas izstrādes posmā, apvienojumā ar attiecīgu pastāvīgās verifikācijas programmu.
- VI.1.5. Ar braketēšanas pieeju var samazināt validēšanas sēriju skaitu tādu produktu procesa validēšanai, ko no vienas ražotnes pārvieto uz citu vai pārvieto pa vienu ražotni. Šo pieeju zinātniski pamato, balstoties uz esošajām zināšanām par produktu. Ja tas ir pamatoti, braketēšanas pieeju var izmantot arī dažādu stiprumu, sēriju lielumu un iepakojuma izmēru / taras veidu gadījumā.
- VI.1.6. sērijas, ko izmanto procesa validēšanai, parasti ir tikpat lielas kā sērijas, ko plānots ražot komerciālā mērogā; jebkādu citu sērijas lielumu izmantošanu pienācīgi pamato.

<sup>(1)</sup> Atbilstošas zināšanas par procesu ir īpaši svarīgas, ja tiek izmantota izstrādes uzstādījuma koncepcija, kā arī matemātisko modeļu izstrādei.

VI.1.7. Aprīkojums, kompleksi, inženierkomunikācijas un procesa validēšanai izmantotās sistēmas ir kvalificēti. Turklāt procesa validēšanai izmantotās testēšanas metodes ir validētas paredzētajam lietojumam.

VI.1.8. Validēšanas sērijas tirgū laist drīkst tikai tad, ja tas ir iepriekš noteikts un ja sērijas atbilst labai ražošanas praksei (arī validēšanas pieņemšanas kritērijiem vai nepārtrauktās procesa verifikācijas kritērijiem) un tirdzniecības atļaujas noteikumiem.

## VI.2. **Procesa tradicionālā validēšana**

VI.2.1. Tā dēvētajā tradicionālajā pieejā reproducējamību apstiprina, parastajos apstākļos saražojot vairākas gatavā produkta sērijas.

VI.2.2. Ir gan vispārpieņemts, ka procesu var validēt, izmantojot vismaz trīs secīgas parastos apstākļos ražotas sērijas, tomēr procesa validēšanai izmantoto sēriju skaitu pamato, balstoties uz riska novērtējumu, kurā ņem vērā procesa sarežģītību un procesa rezultātu mainību, un citus relevantus faktorus.

Alternatīvu sēriju skaitu var pamatot, ņemot vērā to, vai tiek izmantotas standarta ražošanas metodes un vai ražotnē jau tiek ražoti līdzīgi produkti vai izmantoti līdzīgi procesi. Sākotnējā validēšana ar trim sērijām var būt jāpapildina ar vēl citiem datiem, kas iegūti no nākamajām sērijām nepārtrauktā procesa verificēšanā.

VI.2.3. Izstrādā ražošanas procesa validēšanas protokolu, kurā nosaka procesa kritiskos parametrus (t. i., procesa parametrus, kuru mainīgums ietekmē kvalitātes kritiskos raksturlielumus un kurus tādēļ monitorē vai kontrolē, lai nodrošinātu vēlamo produkta kvalitāti), kvalitātes kritiskos raksturlielumus (t. i., fizikālās, ķīmiskās, bioloģiskās vai mikrobioloģiskās īpašības, ko kontrolē, lai nodrošinātu vēlamo produkta kvalitāti) un saistītos pieņemšanas kritērijus, pamatojoties uz izstrādes datiem vai zināšanām par ražošanas procesu.

VI.2.4. Procesa validēšanas protokoli cita starpā ietver šādus elementus:

- a) īss procesa apraksts un atsauce uz attiecīgo sērijas protokolu;
- b) funkcijas un pienākumi;
- c) pārbaudāmo kvalitātes kritisko raksturlielumu kopsavilkums;
- d) procesa kritisko parametru un ar tiem saistīto robežvērtību kopsavilkums;
- e) citu (nekritisku) raksturlielumu un parametru, kas jāpārbauda vai jāmonitorē validēšanā, kopsavilkums un to iekļaušanas iemesli;
- f) izmantojamā aprīkojuma / kompleksu saraksts (tajā skaitā mērīšanas / monitoringa / ierakstīšanas iekārtas), kur norādīts arī to kalibrācijas statuss;
- g) attiecīgi analītisko metožu un metožu validēšanas saraksts;
- h) piedāvātās ražošanas iekšējās kontroles, minot pieņemamības kritērijus un iemeslu(-s), kuru dēļ katra procesa iekšējā kontrole izraudzīta;
- i) papildu testēšana, kas jāveic, ar norādītiem pieņemšanas kritērijiem;
- j) paraugu ņemšanas plāns un tā pamatojums;
- k) rezultātu protokolēšanas un izvērtēšanas metodes;
- l) sēriju izlaides un sertificēšanas process (attiecīgā gadījumā).

## VI.3. **Nepārtrauktā procesa verifikācija**

VI.3.1. Attiecībā uz produktiem, kas izstrādāti saskaņā ar "plānotās kvalitātes" pieeju: ja izstrādes posmā ir zinātniski noteikts, ka izveidotā kontroles stratēģija nodrošina augstu produkta kvalitātes nodrošināšanas līmeni, par tradicionālās procesa validēšanas alternatīvu drīkst izmantot nepārtraukto procesa verifikāciju.

VI.3.2. Nosaka procesa verifikācijas metodi. Ir ieviesta zinātniski pamatota kontroles stratēģija attiecībā uz ienākošo materiālu nepieciešamajiem raksturlielumiem, kvalitātes kritiskajiem raksturlielumiem un procesa kritiskajiem parametriem. Kontroles stratēģiju regulāri izvērtē. Par instrumentiem var izmantot procesa analītisko tehnoloģiju un daudzfaktoru statistisko procesa kontroli.

VI.3.3. sēriju skaitu, kas vajadzīgs, lai pierādītu, ka procesā iespējams konsekventi saražot vēlamās kvalitātes produktu, atbilstīgu tirdzniecības atļaujas noteikumiem, noteic katrā gadījumā atsevišķi, ņemot vērā produkta specifiku un piemērojot kvalitātes riska pārvaldības principus.

#### VI.4. **Hibrīdpieeja**

VI.4.1. Ja par produktu un procesu pieejamas plašas zināšanas no ražošanas pieredzes un vēsturiskiem sērijas datiem, var izmantot hibrīdu pieeju, kurā apvienota tradicionālā pieeja un nepārtrauktā procesa verifikācija.

VI.4.2. Šo pieeju var izmantot arī jebkurām citām validēšanas darbībām pēc izmaiņu veikšanas vai procesa pastāvīgajā verificēšanā, pat ja produkts sākotnēji validēts, izmantojot tradicionālu pieeju.

#### VI.5. **Procesa pastāvīgā verifikācija visā produkta ciklā**

VI.5.1. Procesa pastāvīgā verifikācija (dēvēta arī par nepārtraukto procesa verifikāciju) ir dokumentēts pierādījums tam, ka ražošanas process spēj nodrošināt konsekventu produkta ražošanu vajadzīgajā kvalitātē un saskaņā ar tirdzniecības atļaujā noteiktajām prasībām. Procesa pastāvīgo verifikāciju piemēro neatkarīgi no īstenotās procesa validēšanas pieejas (tradicionālā, nepārtrauktā vai hibrīdā pieeja).

VI.5.2. Procesa pastāvīgās verificēšanas apmēru un biežumu periodiski pārskata, ņemot vērā to, kādā līmenī ir izpratne par procesu, un procesa rādītājus.

VI.5.3. Procesa pastāvīgo verificēšanu veic saskaņā ar apstiprinātu protokolu vai līdzvērtīgiem dokumentiem un sagatavo ziņojumu iegūto rezultātu dokumentēšanai. Vajadzības gadījumā secinājumu pamatošanai izmanto statistikas instrumentus.

VI.5.4. Lai pamatotu produkta validēto statusu, procesa pastāvīgo verifikāciju izmanto visā produkta ciklā, ņemot vērā produkta kvalitātes pārbaudes rezultātus. Ņem vērā arī pakāpeniskās izmaiņas, kas notiek laika gaitā, un novērtē vajadzību pēc papildu darbībām, piem., pastiprinātas paraugu ņemšanas.

#### VI.6. **Vienlaicīga validēšana**

VI.6.1. Izņēmuma gadījumos, ja attiecībā uz ārstēto dzīvnieku riska un ieguvumu samērs ir ļoti pozitīvs, var pieņemt, ka parastā ražošana sākas, pirms ir pabeigta validēšanas programma, un šādā gadījumā var izmantot vienlaicīgu validēšanu. Tomēr lēmumu veikt vienlaicīgu validēšanu pamato, dokumentē un apstiprina pilnvarotie darbinieki.

VI.6.2. Ja tiek izmantota vienlaicīgas validēšanas pieeja, nodrošina pietiekamus datus, lai varētu secināt, ka attiecīgā produkta sērija ir viendabīga un atbilst noteiktajiem pieņemšanas kritērijiem. Rezultātus un secinājumus oficiāli dokumentē un pirms sērijas sertificēšanas dara pieejamus kvalificētajai personai.

## VII. TESTĒŠANAS METOŽU VALIDĒŠANA

- VII.1. Validē analītiskās metodes, ko izmanto veterināro zāļu ražošanā vai kontrolē (arī tās, kas pamato validēšanu un kvalificēšanu). Validēšana pierāda analītisko metožu piemērotību paredzētajam nolūkam.
- VII.2. Par validētām parasti uzskata analītiskās procedūras, kas ir aprakstītas Eiropas farmakopejā vai attiecīgās dalībvalsts farmakopejā vai arī kas ir saistītas ar konkrētam produktam paredzētu monogrāfiju un ko veic saskaņā ar šo monogrāfiju. Šādos gadījumos verificē validētā testa piemērotību paredzētajam mērķim.
- VII.3. Ja veic produkta mikrobioloģisko testēšanu, metodi validē, lai apstiprinātu, ka produkts neietekmē mikroorganismu atgūstamību.
- VII.4. Ja tūrtelpās veic virsmu mikrobioloģisko testēšanu, testēšanas metodi validē, lai apstiprinātu, ka attiecīgo dezinfekcijas līdzekļu izmantošana neietekmē mikroorganismu atgūstamību.

## VIII. TĪRĪŠANAS VALIDĒŠANA

- VIII.1. Tīrīšanas validēšana ir dokumentēts pierādījums, ka konkrētā tīrīšanas procedūra reproducējami likvidē kontaminantus, iepriekšējā produkta atliekas un tīrīšanas līdzekļus, lai tie nepārsniegtu iepriekš noteiktās robežvērtības. Tīrīšanas validēšana ir nepieciešama, lai attiecībā uz visu aprīkojumu, kas saskaras ar produktu, apstiprinātu tīrīšanas procedūru rezultativitāti.
- VIII.2. Var izmantot imitējošas vielas (t. i., materiālus, kuru īpašības ir ļoti tuvas attiecīgā produkta specifiskajām īpašībām), ja vien tas tiek zinātniski pamatots.
- VIII.3. Līdzīga veida aprīkojuma tīrīšanas validēšanu var apvienot, ja vien šāda grupēšana ir pienācīgi pamatota.
- VIII.4. Tīrības vizuāla pārbaude tīrīšanas validēšanai ir viens no pieņemšanas kritērijiem, tomēr ar šo kritēriju vien parasti nepietiek. Turklāt atkārtota tīrīšana un atkārtota testēšana, līdz iegūst pieņemamus atlieku rezultātus, nav uzskatāma par pieņemamu pieeju.
- VIII.5. Ir atzīts, ka tīrīšanas validēšana var būt laikietilpīga un ka šādos gadījumos verifikācija jāveic pēc katras sērijas (<sup>2</sup>), līdz validēšana pabeigta. Īstenojot šo pieeju, verifikācijā jāiegūst pietiekami daudz datu, lai varētu secināt, ka aprīkojums ir tīrs un turpmākai lietošanai pieejams.
- VIII.6. Validēšanā ņem vērā tīrīšanas automatizācijas līmeni. Ja izmanto automātisku tīrīšanas procesu, validē attiecīgo inženierkomunikāciju un aprīkojuma specifikācijās paredzēto normālo ekspluatācijas diapazonu.
- VIII.7. Veic novērtējumu, lai noteiktu mainīgos faktorus, kas ietekmē tīrīšanas procedūras rezultativitāti un veikspēju (piem., operatori, tāda procedūru detalizācijas pakāpe kā skalošanas reižu skaits u. tml.). Ja ir atrasti mainīgi faktori, tīrīšanas validēšanas pētījumus balsta uz sliktākās situācijas scenāriju.

(<sup>2</sup>) Šajā pielikumā "tīrīšanas verifikēšana" ir tāda pierādījumu vākšana, veicot ķīmisku analīzi pēc katras sērijas / kampaņveida ražošanas, lai pierādītu, ka iepriekšējā produkta vai tīrīšanas līdzekļu atliekas ir samazinātas līdz līmenim, kas nepārsniedz zinātniski noteiktās maksimālās robežvērtības.

- VIII.8. Produktu atlieku pārņemšanas robežvērtības nosaka, pamatojoties uz toksikoloģisko izvērtējumu<sup>(3)</sup>. Izraudzīto robežvērtību pamatojumu dokumentē riska novērtējumā, kurā iekļauj visas pamatojošās atsaucē. Nosaka arī izmantoto tīrīšanas līdzekļu palieku likvidēšanas robežvērtības. Pieņemšanas kritērijos ņem vērā vairāku izmantoto aprīkojuma vienību potenciālo kumulatīvo ietekmi. Tomēr ir iespējami šādi pielāgojumi:
- a) ir zināms, ka terapeitiskas makromolekulas un peptīdi degradējas un denaturējas, ja tiek pakļauti galējā pH līmeņa un/vai karstuma iedarbībai, un var kļūt farmakoloģiski neaktīvi. Tāpēc šādos apstākļos toksikoloģiskais novērtējums var nebūt jāpiemēro;
  - b) ja uz konkrētu produktu atliekām testēt nav iespējams, drīkst izraudzīties citus reprezentatīvus parametrus, piem., kopējā organiskā oglekļa (KOO) saturu un vadītspēju.
- VIII.9. Izstrādājot tīrīšanas validēšanas protokolus, ņem vērā risku, ko rada mikrobioloģiskā un endotoksīnu kontaminācija.
- VIII.10. Lai attiecībā uz tīrīšanas procesu noteiktu pieļaujamo ilgumu turēšanai netīrā un tīrā stāvoklī, ņem vērā ietekmi, ko rada ilgums starp ražošanu un tīrīšanu, kā arī ilgums starp tīrīšanu un izmantošanu.
- VIII.11. Ja ražošana tiek veikta kampaņveidīgi, ņem vērā ietekmi uz tīrīšanas ērtumu pēc sērijas kampaņas pabeigšanas, un tīrīšanas validēšanas pasākumus nosaka, pamatojoties uz kampaņas maksimālo ilgumu (laika un/vai sēriju skaita ziņā).
- VIII.12. Ja par tīrīšanas validēšanas modeli izmanto "sliktākā scenārija" produkta shēmu, "sliktākā scenārija" produkta izraudzīšanos zinātniski pamato un novērtē jaunu produktu ietekmi. "Sliktākā scenārija" noteikšanas kritēriji var būt šķīdība, tīrāmība, toksicitāte un potence.
- VIII.13. Tīrīšanas validēšanas protokolos nosaka vai norāda vietas, kurās jāņem paraugi, un sniedz šo vietu izvēles pamatojumu, kā arī definē pieņemšanas kritērijus.
- VIII.14. Paraugus ņemt drīkst, ievācot uztriepes, skalojumus vai atkarībā no ražošanas aprīkojuma izmantojot citus līdzekļus. Paraugu ņemšanas materiāli un izmantotā metode nedrīkst ietekmēt rezultātu. Pierāda, ka ar izmantotajām paraugu ņemšanas metodēm, tos aprīkojumā ņemot no visiem produkta kontaktmateriāliem, ir iespējama atgūstamība.
- VIII.15. Lai pierādītu, ka tīrīšanas metode ir validēta, tīrīšanas procedūru veic noteiktu reižu skaitu atbilstoši riska novērtējumam un nodrošina tās atbilstību pieņemšanas kritērijiem.
- VIII.16. Ja tīrīšanas process nav rezultatīvs vai kādam aprīkojumam nav piemērots, ievieš tam paredzētas iekārtas vai izmanto citus piemērotus līdzekļus.
- VIII.17. Aprīkojuma tīrīšanu veicot manuāli, pamatotā biežumā apstiprina manuālā procesa rezultativitāti.

---

<sup>(3)</sup> Sk. Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) Pamatnostādnes par to, kā, pamatojoties uz ietekmi uz veselību, nosaka ekspozīcijas robežvērtības, ko izmanto tāda riska noteikšanai, kas rodas, ražojot dažādas zāles koplietošanas telpās.

## VI PIELIKUMS

## RAŽOTNES PAMATLIETAS VEIDNE

1. *piezīme.* Ražotnes pamatlīeta attiecas uz konkrētajā ražošanas vietā veiktajām farmaceitiskajām darbībām. Ja kādā ražotnē notiek tikai daļa no ražošanas procesa, šīs ražotnes pamatlīetu attiecina tikai uz tādām darbībām (piem., analīzi, iepakojšanu).
2. *piezīme.* Ražotnes pamatlīeta satur pietiekami plašu informāciju, taču, ciktāl iespējams, nepārsniedzot 25–30 lappuses, un attiecīgos papildinājumus. A4 papīra formātā izdrukāts dokuments ir salasāms.
3. *piezīme.* Ražotnes pamatlīetu pastāvīgi atjaunina, un tā atspoguļo aktuālās darbības. Ražotnes pamatlīetai norāda izdevuma numuru, datumu, kad tā stājas spēkā, un datumu, līdz kuram tā jāpārskata. Katram papildinājumam var būt atsevišķs spēkā stāšanās datums un noteikts pārskatīšanas datums.

1. VISPĀRĪGA INFORMĀCIJA PAR RAŽOTĀJU

- 1.1. **Ražotāja kontaktinformācija**

- Ražotāja nosaukums un oficiālā adrese.
- Ražotnes, tajā esošo ēku un ražošanas struktūrvienību nosaukums un faktiskā (ielas) adrese.
- Ražotāja kontaktinformācija, t. sk. tā darbinieka tālruņa numurs, ar kuru jāsazinās produkta defektu vai atsaukšanas gadījumā (zvanot uz šo tālruņa numuru, attiecīgais darbinieks vienmēr ir sasniedzams, arī ārpus darba laika).
- Ražotnes identifikācijas numurs, kam izmanto tādas ģeolokācijas sistēmas kā *Galileo* vai GPS. Turklāt Eiropas Ekonomiskajā zonā pamatlīetu iesniegšanai izmanto Organizāciju pārvaldības dienesta (OMS) <sup>(1)</sup> datubāzi.

- 1.2. **Ražotnē atļautās farmaceitiskās ražošanas darbības**

- Kā 1. papildinājumu iesniedz attiecīgās kompetentās iestādes izdotas derīgas ražošanas atļaujas kopiju. Alternatīva iespēja ir norādīt atsauci uz *EudraGMDP* datubāzi (attiecīgā gadījumā). Ja attiecīgā kompetentā iestāde nav izdevusi ražošanas atļauju, neizdošanu paskaidro.
- Īss apraksts par ražošanu, kontroli, glabāšanu, importu, eksportu, transportēšanu vai citām darbībām, ko atļāvusi attiecīgā(-ās) kompetentā(-ās) iestāde(-es), arī ārvalstu iestādes, attiecīgi atsaucoties uz atļautajām zāļu formām / farmaceitiskajām darbībām, ja uz tām neattiecas ražošanas atļauja.
- Kā 2. papildinājumu iesniedz sarakstu ar to produktu veidiem, kurus pašlaik ražo attiecīgajā ražotnē, ja vien tie nav iekļauti 1. papildinājumā vai *EudraGMDP* ierakstā.
- Saraksts ar LRP (labas ražošanas prakses) inspekcijām, kas ražotnē veiktas pēdējo piecu gadu laikā, norādot inspekciju datumu un tās kompetentās iestādes nosaukumu / valsti, kas veikusi inspekciju.
- Kā 3. papildinājumu iesniedz spēkā esošā LRP sertifikāta kopiju vai arī atsauci uz *EudraGMDP* datubāzi.

- 1.3. **Citas ražotnē veiktas ražošanas darbības**

- Apraksts par nefarmaceutiskām darbībām ražotnē, ja tādas tiek veiktas.

<sup>(1)</sup> <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. RAŽOTĀJA KVALITĀTES PĀRVALDĪBAS SISTĒMA

### 2.1. Ražotāja kvalitātes pārvaldības sistēma

- Īss apraksts par uzņēmuma īstenoto kvalitātes pārvaldības sistēmu un atsauce uz izmantotajiem standartiem.
- Pienākumi, kas saistīti ar kvalitātes pārvaldības sistēmas uzturēšanu, ietverot augstākās vadības pienākumus.
- Informācija par darbībām, kurām ražotne ir akreditēta un sertificēta, norādot arī akreditācijas datumus un datus un akreditācijas struktūru nosaukumus.

### 2.2. Gatavā produkta izlaides procedūra

- Detalizēts par sērijas sertifikāciju un izlaides procedūrām atbildīgās(-o) pilnvarotās(-o) personas(-u) / kvalificētās(-u) personas(-u) kvalificēšanas prasību apraksts (izglītība un darba pieredze).
- Vispārīgs sērijas sertifikācijas un izlaides procedūras apraksts.
- Sērijas izlaides procesa īss apraksts, kurā norādīti arī pilnvarotās personas / kvalificētās personas konkrētie pienākumi un tas, kādā kārtībā ir nodrošināta atbilstība tirdzniecības atļaujas nosacījumiem (attiecīgā gadījumā).
- Kārtība, kādā strādā pilnvarotās personas / kvalificētās personas, ja ir iesaistītas vairākas šādas pilnvarotās personas / kvalificētās personas.
- Paziņojums par to, vai kontroles stratēģijā tiek izmantota procesa analīzes tehnoloģija (PAT), izlaide reāllaikā vai parametriskā izlaide.

### 2.3. Piegādātāju un darbuzņēmēju pārvaldība

- Īss kopsavilkums par piegādes ķēdi un ārējās revīzijas programmu.
- Īss apraksts par darbuzņēmēju, aktīvo farmaceitisko vielu ražotāju un citu kritiski svarīgu materiālu piegādātāju kvalificēšanas sistēmu.
- Attiecīgā gadījumā pasākumi, kas nodrošina, ka ražotie produkti atbilst norādījumiem par TSE (dzīvnieku transmisīvo sūkļveida encefalopātiju).
- Pasākumi, ko veic, ja ir aizdomas par viltotiem/falsificētiem produktiem, nefasētiem produktiem (t. i., neiepakotām tabletēm), aktīvām farmaceitiskajām sastāvdaļām vai palīgvielām vai ja šādas aizdomas apstiprinājušās.
- Norāde par ārējas zinātniskās, analītiskās vai citas tehniskās palīdzības izmantošana saistībā ar ražošanas vai kontroles darbībām.
- 4. papildinājumā iesniedz līgumražotāju un laboratoriju sarakstu, norādot arī to adreses un attiecīgo kontaktinformāciju, un attiecībā uz ārpalpojuma nodotām ražošanas un kvalitātes kontroles darbībām – piegādes ķēžu plūsmkartes (piem., aseptisku procesu gadījumā primārā iepakojuma materiāla sterilizācija, izejvielu testēšana u.tml.).
- Īss pārskats par pienākumu sadalījumu starp līgumdarba pasūtītāju un līgumdarba izpildītāju attiecībā uz atbilstības nodrošināšanu tirdzniecības atļaujas nosacījumiem (ja tas nav iekļauts 2.2. punktā).

### 2.4. Kvalitātes riska pārvaldība

- Īss apraksts par ražotāja izmantotajām kvalitātes riska pārvaldības metodikām.
- Kvalitātes riska pārvaldības tvērums un galvenās prioritātes, ietverot īsu aprakstu par visām darbībām, kas tiek veiktas korporatīvajā līmenī, un darbībām, ko veic uz vietas ražotnē. Norāda veidus, kā tiek izmantota kvalitātes riska pārvaldības sistēma, lai izvairītos no piegādes traucējumiem, kas saistīti ar ražošanas problēmām.

## 2.5. Produkta kvalitātes pārskatīšana

- Īss izmantoto metodiku apraksts.

## 3. DARBINIEKI

- Kā 5. papildinājumu iekļauj struktūrshēmu, kurā parādīta kvalitātes pārvaldības, ražošanas un kvalitātes kontroles lomu/amatu organizācija, norādot arī augstāko vadību un kvalificēto(-as) personu(-as).
- Attiecīgi kvalitātes pārvaldībā, ražošanā, kvalitātes kontrolē un glabāšanā iesaistīto darbinieku skaits.

## 4. Telpas un aprīkojums

### 4.1. Telpas

- Īss rūpnīcas apraksts, tajā skaitā ražotnes lielums un ēku saraksts. Ja ražošana dažādu valstu tirgiem notiek dažādās ražotnes ēkās, tās uzskaita, norādot paredzētos tirgus (ja tas nav norādīts 1.1. punktā).
- Vienkāršs ražošanas zonu plāns vai apraksts ar norādītu mērogu (arhitektoniski vai inženiertehniski rasējumi nav nepieciešami).
- Kā 6. papildinājumu iekļauj ražošanas zonu plānojumus un plūsmkartes, parādot telpu klasifikāciju un gaisa spiediena starpības starp blakus esošām zonām un norādot attiecīgajās telpās veiktās ražošanas darbības (t. i., sajaukšana, iepilde, glabāšana, iepakšana u. tml.).
- 6. papildinājumā iekļauj arī noliktavu un glabāšanas zonu plānojumus, attiecīgā gadījumā norādot speciālās zonas ļoti toksisku, bīstamu un sensibilizējošu materiālu glabāšanai un apstrādei.
- Īss īpašo glabāšanas apstākļu apraksts, ja tādi ir un ja tie jau nav norādīti plānojumos.

#### 4.1.1. Apsildes, ventilācijas un gaisa kondicionēšanas (HVAC) sistēmu īss apraksts:

- gaisa pievades, temperatūras, gaisa mitruma, spiediena starpību un gaisa apmaiņas ātruma noteikšanas principi, gaisa recirkulācijas stratēģija (%).

#### 4.1.2. Īss ūdens sistēmu apraksts:

- iegūtā ūdens kvalitātes standarti,
- kā 7. papildinājumu iesniedz sistēmu shematiskos rasējumus.

#### 4.1.3. Īss apraksts: citas tādas attiecīgas inženiertehniskas sistēmas kā tvaika, saspiesta gaisa, slāpekļa u. tml. sistēmas.

### 4.2. Aprīkojums

#### 4.2.1. Kā 8. papildinājumu iesniedz galveno ražošanas un kontroles laboratoriju aprīkojuma sarakstu, kurā ir norādīts kritiski svarīgās iekārtas.

#### 4.2.2. Tīrīšana un dezinfekcija:

- īss apraksts par produktu skarošu virsmu tīrīšanas un dezinfekcijas metodēm (t. i., manuāla tīrīšana, automātiska tīrīšana uz vietas utt.).

#### 4.2.3. LRP kritiskās datorizētās sistēmas:

- LRP kritisko datorizēto sistēmu apraksts (izņemot iekārtām specifiskus programmējamus loģiskos kontrollerus).

## 5. DOKUMENTĀCIJA

- Dokumentācijas sistēmas īss apraksts (t. i., elektroniska, manuāla).
- Attiecīgā gadījumā iesniedz sarakstu ar dokumentiem/protokoliem, kas tiek glabāti vai arhivēti ārpus ražošanas vietas (attiecīgā gadījumā arī farmakovigilances datiem), norādot arī glabāšanas vietas nosaukumu un adresi un paredzamo laiku, kas vajadzīgs dokumentu izgūšanai no arhīva, kas atrodas ārpus ražotnes.

## 6. RAŽOŠANA

### 6.1. Produktu veidi <sup>(2)</sup>

- Ražoto produktu veidi, tajā skaitā zāļu formu saraksts.
- Toksiskas vai bīstamas (piem., ar augstu farmakoloģisko aktivitāti un/vai sensibilizējošām īpašībām) vielas, ar ko strādā ražotnē.
- Tādu produktu veidi, kas ražoti īpašā kompleksā vai attiecīgā gadījumā kampaņveidīgi.
- Izmantotā procesa analīzes tehnoloģija (PAT), ja tāda tiek pielietota: vispārīgs paziņojums par attiecīgo tehnoloģiju un saistītajām datorizētajām sistēmām.

### 6.2. Procesa validēšana

- Īss procesa validēšanas vispārējās stratēģijas apraksts.
- Īss pārstrādes vai atkārtotas apstrādes stratēģijas apraksts.

### 6.3. Materiālu pārvaldība un glabāšana noliktavās

- Īss apraksts par kārtību, kā rīkojas ar ražošanā izmantotajiem materiāliem, t. sk. iepakojuma materiāliem, ar nefasētiem produktiem un gataviem produktiem. Apraksta arī paraugu ņemšanu, karantinēšanu, izlaidi un glabāšanu.
- Īss apraksts par kārtību, kādā rīkojas ar izbrāķētiem materiāliem un produktiem.

## 7. KVALITĀTES KONTROLE

- Īss apraksts par kvalitātes kontroles darbībām, kas tiek veiktas ražotnē saistībā ar fizikālo, ķīmisko, mikrobioloģisko un bioloģisko testēšanu.

## 8. TRANSPORTĒŠANA, SŪDZĪBAS, PRODUKTU DEFEKTI UN ATSAUKŠANA

### 8.1. Transportēšanas kārtība (atbilstoši ražotāja lomai)

- To uzņēmumu veidi (vairumtirdzniecības licenču turētāji, ražošanas licenču turētāji u. c.) un atrašanās vietas (ES/EEZ, ASV u. c.), uz kuriem no attiecīgās ražotnes produkti tiek nosūtīti.
- Tādas sistēmas apraksts, ko izmanto, lai pārbaudītu, vai katram attiecīgajam klientam/saņēmējam ir likumīgas tiesības saņemt produktus no ražotāja.
- Īss tādas sistēmas apraksts, ko izmanto, lai nodrošinātu piemērotus vides apstākļus pārvadāšanas laikā, piem., temperatūras monitoringu/kontroli.
- Produktu izplatīšanas kārtība un metodes, ar kādām tiek saglabāta produkta izsekojamība.
- Pasākumi, kas tiek veikti, lai novērstu to, ka ražotāju produkti nonāk nelikumīgā piegādes ķēdē.

<sup>(2)</sup> Ir pieņemamas mīnoraides uz 1. vai 2. papildinājumā sniegto informāciju.

**8.2. Sūdzības, produktu defekti un atsaukšana**

- Īss apraksts par sistēmu sūdzību izskatīšanai un darbībām produktu defektu un atsaukšanas gadījumā.

**9. PAŠPĀRBAUDES**

- Īss pašpārbaudu sistēmas apraksts, galveno uzmanību veltot kritērijiem, kurus izmanto, lai izvēlētos plānoto pārbaudu jomas, praktiskajai kārtībai un turpmākajiem pasākumiem.

*Papildinājumi*

- 1. papildinājums. Derīgas ražošanas atļaujas kopija.
- 2. papildinājums. Ražoto zāļu formu saraksts, ietverto izmantoto aktīvo farmaceitisko vielu (AFV) starptautiskos bezīpašnieka nosaukumus vai vispārpieņemtos nosaukumus (ja tādi ir).
- 3. papildinājums. Spēkā esoša LRP sertifikāta kopija.
- 4. papildinājums. Līgumražotāju un laboratoriju saraksts, ietverot to adreses un kontaktinformāciju un šo ārpakalpojumā nodoto darbību piegādes ķēžu plūsmkartes.
- 5. papildinājums. Struktūrshēmas.
- 6. papildinājums. Ražošanas zonu plānojumi, arī materiālu un darbinieku plūsmas un ražošanas procesu vispārējās plūsmkartes katram produkta veidam (zāļu formai), un noliktavu un glabāšanas zonu plānojumi.
- 7. papildinājums. Ūdens sistēmu shematiski rasējumi.
- 8. papildinājums. Galvenā ražošanas un laboratorijas aprīkojuma saraksts.

---

## VII PIELIKUMS

## JONIZĒJOŠĀ STAROJUMA IZMANTOŠANA VETERINĀRO ZĀĻU RAŽOŠANĀ

## I. VISPĀRĪGI NOTEIKUMI

Šajā pielikumā noteiktās prasības piemēro jonizējošā starojuma izmantošanai veterināro zāļu ražošanā. Šajā pielikumā ietvertās īpašās prasības attiecas tikai uz apstrādes ar jonizējošo starojumu procesu, attiecībā uz citiem ražošanas procesa aspektiem attiecīgi ievēro pašā regulā noteiktās prasības.

Vajadzīgo izmantojamo starojuma devu, t. sk. attiecīgās robežvērtības, norāda tirdzniecības atļaujā.

## II. TELPAS

Telpas projektē un ekspluatē tā, lai nošķirtu apstarotas tvertnes no neapstarotām tvertnēm un tādējādi izvairītos no to šķērskontaminācijas. Ja materiālus apstrādā slēgtās apstarošanas tvertnēs, materiālus, kas paredzēti izmantošanai zāļu ražošanā, dažkārt nav vajadzīgs norobežot no cita veida materiāliem, taču ar nosacījumu, ka nepastāv risks, ka pirmie no minētajiem varētu tikt kontaminēti ar šiem citiem materiāliem. Izslēdz jebkādu iespēju, ka produkti varētu tikt kontaminēti ar starojuma avota radionuklīdu.

## III. IEKĀRTAS

III.1. **Dozimetri**

III.1.1. Izmantotos dozimetrus kalibrē saskaņā ar attiecīgajiem standartiem. Kalibrēšanas spēkā esības termiņu dokumentē rakstiski un pienācīgi pamato, un to ievēro.

III.1.2. Lai noteiktu dozimetru kalibrēšanas likni un izmērītu to absorbcijas izmaiņas pēc apstarošanas, parasti izmanto vienu un to pašu instrumentu. Ja izmanto citu instrumentu, nosaka katra instrumenta absolūtās absorbcijas līmeni.

III.1.3. Atkarībā no izmantotā dozimetra veida pienācīgi ņem vērā iespējamās neprecizitātes cēloņus, t. sk. mitruma satura izmaiņas, temperatūras izmaiņas, laiku, kas pagājis starp apstarošanu un mērījuma veikšanu, vai apstarojuma devas intensitāti.

III.1.4. Mērinstrumenta, ko izmanto dozimetru absorbcijas izmaiņu mērīšanai, un mērinstrumenta, ko izmanto to biezuma mērīšanai, viļņu garumu regulāri pārbauda kalibrēšanā ar attiecīgiem intervāliem, ko nosaka, ņemot vērā stabilitāti, nolūku un lietojumu.

III.2. **Apstarošanas iekārtas**III.2.1. *Kvalificēšana*

III.2.1.1. Ar attiecīgu dokumentāciju pierāda, ka apstarošanas iekārtas, ja tās tiek izmantotas saskaņā ar procesa specifikācijām, spēj konsekventi darboties iepriekš noteiktu robežvērtību diapazonā. Šajā kontekstā iepriekš noteiktās robežvērtības ir maksimālās un minimālās devas, ko paredzēts absorbēt apstarošanas tvertnē. Apstarošanas iekārtas darbībā nav pieļaujamas tādas izmaiņas, kas bez operatora ziņas tvertnē radītu tādu devas intensitāti, kura pārsniedz minētās robežvērtības.

III.2.1.2. Ja procesā vai apstarošanas iekārtā tiek veiktas tādas izmaiņas (piem., starojuma avota zīmuļveida elementu maiņa), kas varētu ietekmēt devas sadalījumu apstarošanas tvertnē, atkārtoti novērtē, vai apstarošanas iekārta joprojām darbojas konsekventi iepriekš noteikto robežvērtību diapazonā. Nepieciešamā novērtējuma apmērs ir atkarīgs no tā, cik lielas ir izmaiņas, kas veiktas attiecībā uz apstarošanas iekārtu vai produktu izvietojumu.

### III.2.2. *Gamma staru apstarošanas iekārtas*

#### III.2.2.1. *Konstrukcija*

Apstarošanas iekārtas konstrukciju projektē, ņemot vērā to, ka absorbēto devu, ko saņem noteikta apstarošanas tvertnes daļa jebkurā konkrētā vietā apstarošanas iekārtā, var ietekmēt šādi faktori:

- starojuma avota aktivitāte un ģeometriskie parametri,
- attālums no starojuma avota līdz tvertnei,
- apstarošanas ilgums, ko kontrolē taimera iestatījums vai konveijera ātrums,
- materiāla un citu starp starojuma avotu un konkrēto tvertnes daļu esošo produktu sastāvs un blīvums,
- tvertņu ceļš cauri nepārtrauktas darbības apstarošanas iekārtai vai tvertņu izvietojuma shēma sēriju apstarošanas iekārtā,
- apstarošanas ciklu skaits.

#### III.2.2.2. *Devu kartēšana*

Devu kartēšanas procedūras rezultāti norāda minimālās un maksimālās absorbētās devas produktā un uz tvertnes virsmas konkrētam apstarošanas iekārtas parametru, produkta blīvuma un izvietojuma modeļa iezīmju kopumam.

Devu kartēšanas procedūrai piemēro šādus nosacījumus:

- a) apstarošanas iekārtā ievieto apstarošanas tvertnes ar vienāda blīvuma simulācijas produktiem vai reprezentatīvu produktu. Dozimetrus izvieto vismaz trīs ievietotajās apstarošanas tvertnēs, kuras izlaiž cauri apstarošanas iekārtai, apkārt izkārtotot līdzīgas tvertnes vai simulācijas produktus. Ja produkti nav izvietoti vienmērīgi, dozimetrus ievieto lielākā skaitā tvertņu;
- b) dozimetru novietojums ir atkarīgs no apstarošanas tvertnes lieluma. Piemēram, tvertnēm, kuru lielums nepārsniedz 1 x 1 x 0,5 m, var būt piemērota dozimetru izvietošana trīsdimensionāla 20 cm šūnu režģa veidā, kas aptver visu tvertni, ieskaitot ārējās virsmas. Ja, pamatojoties uz iepriekš sagatavotu apstarošanas iekārtas darbības raksturojumu, ir zināmas paredzamās minimālās un maksimālās devas pozīcijas, dažus dozimetrus var izņemt no vidējās devas zonām un pārlikt tā, lai tie veidotu 10 cm šūnu režģi, galējās dozas zonās;
- c) ideālā gadījumā izmanto standartdozimetrus (atsauces dozimetrus), jo to precizitāte ir augstāka. Pieļaujami ir arī parastie dozimetri, taču blakus tiem ir ieteicams novietot standartdozimetrus, t. i., paredzamajās minimālās un maksimālās devas pozīcijās un parastajā monitoringa pozīcijā katrā no atkārtoti izmantotajām apstarošanas tvertnēm. Novērotajām devas vērtībām ir attiecīga nejaušināta mainība, ko var aplēst, balstoties uz atkārtotu mērījumu variācijām;
- d) minimālo novēroto devu, ko mēra ar parastajiem dozimetriem un kas vajadzīga, lai nodrošinātu, ka visas apstarošanas tvertnes saņem minimālo nepieciešamo devu, nosaka, ņemot vērā izmantoto parasto dozimetru nejaušināto mainību;
- e) apstarošanas iekārtas parametrus kartēšanas laikā uztur nemainīgus, uzrauga un reģistrē. Reģistrācijas ierakstus kopā ar dozimetrijas rezultātiem un visiem citiem iegūtajiem ierakstiem saglabā.

### III.2.3. *Elektronu staru apstarošanas iekārta*

#### III.2.3.1. *Konstrukcija*

Apstarošanas iekārtas konstrukciju projektē, ņemot vērā to, ka absorbēto devu, ko saņem noteikta apstarotā produkta daļa jebkurā specifiskā apstarošanas iekārtas vietā, var ietekmēt šādi faktori:

- staru kūļa īpašības, proti: elektronu enerģijas līmenis, staru kūļa vidējais strāvas stiprums, skenēšanas platums un skenēšanas vienveidīgums,
- konveijera ātrums,

- produkta sastāvs un blīvums,
- materiāla, kas atrodas starp izvades logu un konkrēto produkta daļu, sastāvs, blīvums un biežums,
- attālums starp izvades logu un tvertni.

### III.2.3.2. Devu kartēšana

Devu kartēšanas procedūras rezultāti norāda minimālās un maksimālās absorbētās devas produktā un uz tvertnes virsmas konkrētam apstarošanas iekārtas parametru, produkta blīvuma un izvietojuma modeļa iezīmju kopumam.

Devu kartēšanas procedūras vajadzībām dozimetrus novieto starp viendabīgu absorbenta lokšņu kārtām, kas veido simulācijas produktu, vai starp vienāda blīvuma reprezentatīvu produktu kārtām tā, lai elektronu maksimālajā diapazonā varētu veikt vismaz desmit mērījumus. Piemēro arī prasības, kas noteiktas III.2.2.2. iedaļas b)–d) punktā.

## IV. DOKUMENTĀCIJA

- IV.1. Pārbauda saņemto, apstaroto un nosūtīto tvertņu skaita savstarpējo atbilstību un to atbilstību saistītajai dokumentācijai. Par visām neatbilstībām ziņo un tās novērš.
- IV.2. Apstarošanas iekārtas operators rakstiski apliecina devu diapazonu, ko saņēmusi katra apstarotā sērijas vai atsevišķi piegādātā tvertne.
- IV.3. Katras apstarojamās sērijas apstrādes procesa un kontroles ierakstus pārbauda un paraksta iecelta atbildīgā persona, un tos saglabā.
- IV.4. Dokumentāciju, kas saistīta ar apstarošanas iekārtas validēšanu / kvalificēšanu, uzglabā vienu gadu pēc [produkta] derīguma termiņa beigām vai vismaz piecus gadus pēc pēdējā apstarošanas iekārtas apstrādātā produkta izlaides (atkarībā no tā, kurš termiņš ir ilgāks).

## V. APSTRĀDE

### V.1. Vispārīgi noteikumi

- V.1.1. Apstarošanas tvertnes ievieto saskaņā ar norādīto(-ajām) izvietojuma shēmu/shēmām, kas noteikta(-as) validēšanā.
- V.1.2. Procesā laikā starojuma devu, kas tiek raidīta uz apstarošanas tvertnēm, monitorē, izmantojot validētas dozimetrijas procedūras. Attiecību starp šo devu un devu, ko absorbē tvertnē ievietotais produkts, nosaka iepriekš procesa validēšanas laikā un apstarošanas iekārtas kvalificēšanas ietvaros.
- V.1.3. Starojuma indikatorus izmanto kā palīg līdzekli, lai diferencētu apstarotas tvertnes no neapstarotām tvertnēm. Tomēr tos neizmanto kā vienīgo diferenciācijas līdzekli un neuzskata par rādītājiem, kas apliecina atbilstošu apstrādi.
- V.1.4. Jauktu produktu tvertņu apstrādi apstarošanas kamerā veic tikai tad, ja ir pierādījumi, kas apliecina, ka starojuma deva, ko saņem atsevišķās tvertnes, nepārsniedz noteiktās robežvērtības.

V.1.5. Ja vajadzīgā starojuma deva atbilstoši plānam tiek sasniegta, veicot vairāk nekā vienu apstarošanu vai izlaišanu caur apstarošanas kameru, to norāda līgumā, iekļaujot attiecīgu informāciju par šim nolūkam iepriekš noteikto laika periodu. Par neplānotiem apstarošanas pārtraukumiem, kuru ilgums pārsniedz līgumā noteiktās specifikācijas, paziņo līgumdarba pasūtītājam, kurš šo informāciju dara zināmu kvalificētajai personai.

V.1.6. Neapstarotus produktus vienmēr nošķir no apstarotiem produktiem. Šim nolūkam izmantotās metodes ietver starojuma indikatoru izmantošanu un piemērotu telpu plānojumu.

## V.2. **Gamma staru apstarošanas iekārtas**

V.2.1. Nepārtrauktās apstrādes režīmiem <sup>(1)</sup> piemēro šādus nosacījumus:

- a) dozimetrus izvieto tā, lai apstarošanas laikā vienmēr tiktu apstaroti vismaz divi dozimetri;
- b) nodrošina apstiprinošu norādi par starojuma avota pareizu pozīciju un avota pozīcijas un konveijera kustības savstarpēju saskaņošanu. Konveijera ātrumu pastāvīgi uzrauga un reģistrē.

V.2.2. Sērijveida apstrādes režīmiem <sup>(2)</sup> piemēro šādus nosacījumus:

- a) vismaz divus dozimetrus izvieto un apstaro vietās, kas saistītas ar minimālās devas pozīciju;
- b) attiecībā uz katru sēriju monitorē un reģistrē starojuma avota kustību un apstarošanas ilgumu.

V.2.3. Lai nodrošinātu nepieciešamo starojuma devu, taimera iestatījumus vai konveijera ātrumu pielāgo atbilstoši avota sabrukšanas rādītājiem un avota papildināšanas vajadzībām. Reģistrē un ievēro attiecīgā iestatījuma vai ātruma derīguma termiņu.

## V.3. **Elektronu staru apstarošanas iekārtas**

V.3.1. Uz katras tvertnes novieto dozimetru.

V.3.2. Nepārtraukti reģistrē staru kūļa vidējo strāvas stiprumu, elektronu enerģijas līmeni, skenēšanas platumu un konveijera ātrumu. Šos mainīgos lielumus, izņemot konveijera ātrumu, kontrolē tādu iepriekš definētu robežvērtību diapazonā, kas noteiktas saskaņā ar III.2.1. iedaļu.

## VI. PROCESA VALIDĒŠANA

VI.1. Procesa validēšanā pierāda, ka produkta apstarošana ar paredzēto absorbēto devu panāks gaidītos rezultātus.

VI.2. Validēšana ietver devu kartēšanu, lai noteiktu absorbētās devas sadalījumu apstarošanas tvertnē, ja produkti tajā izvietoti noteiktā izkārtojumā.

VI.3. Apstarošanas procesa specifikācijā iekļauj vismaz šādus aspektus:

- a) informācija par produkta iepakojumu;
- b) produkta izvietošanas modelis/modeli apstarošanas tvertnē. Ja ir atļauta jauktu produktu izvietošana apstarošanas tvertnē, īpašu uzmanību pievērš tam, lai blīvi produkti nesāņemtu pārāk mazu starojuma devu vai šādi blīvi produkti neaizsegto citus produktus. Norāda un validē katru jauktu produktu izkārtojumu;

<sup>(1)</sup> Šajā pielikumā "nepārtrauktās apstrādes režīms" ir apstarošanas procesa veids, kurā automātiska sistēma konveijera veidā nogādā produktus apstarošanas kamerā, pa noteiktu ceļu un atbilstošā ātrumā virza garām atklātam starojuma avotam un izvada tos no kameras.

<sup>(2)</sup> Šajā pielikumā "sērijveida apstrādes režīms" ir apstarošanas procesa veids, kurā produkts ir izkārtots noteiktās vietās ap starojuma avotu un to nevar ievietot vai izņemt, kamēr starojuma avots ir atklāts.

- c) apstarošanas tvertņu izvietojuma shēma ap starojuma avotu (sērijveida režīmā) vai ceļš caur apstarošanas kameru (nepārtrauktās apstrādes režīmā);
- d) produkta absorbētās devas maksimālā un minimālā robežvērtība un ar to saistītā parastā dozimetrija;
- e) apstarošanas tvertnes absorbētās devas maksimālā un minimālā robežvērtība un ar to saistītā parastā dozimetrija šīs absorbētās devas uzraudzībai;
- f) citi procesa parametri, tajā skaitā devas intensitāte, maksimālais apstarošanas ilgums, apstarošanas reižu skaits u. tml.

Ja apstarošanu ārpakalpojumā uztic trešajai personai, līgumā iekļauj šīs iedaļas d) un e) apakšpunkta informāciju.

#### VII. MIKROBIOLOĢISKĀ UZRAUDZĪBA

Mikrobioloģiskā uzraudzība ir veterināro zāļu ražotāja pienākums. Pirms apstarošanas var būt nepieciešami vides uzraudzības un mikrobioloģiskās kontaminācijas monitoringa pasākumi, kā norādīts tirdzniecības atļaujā.

#### VIII. APAKŠLĪGUMI

VIII.1. Ja par produktu apstrādi ar apstarošanu tiek noslēgts apakšlīgums, pārliecinās, vai apakšuzņēmējam ir attiecīga ražošanas atļauja.

VIII.2. Par produkta kvalitāti, t. sk. apstarošanas mērķa sasniegšanu, ir atbildīgs veterināro zāļu ražotājs. Apakšuzņēmējs, kas veic apstarošanas procesu, nodrošina, ka apstarošanas tvertnē (t. i., ārējā tvertnē, kurā tiek ievietoti un apstaroti produkti) tiek nodrošināta ražotāja noteiktā starojuma deva.

## VIII PIELIKUMS

## I. Daļējas ražošanas apstiprinājuma paraugs

[RAŽOŠANAS DARBĪBAS VEIKUŠĀ RAŽOTĀJA VEIDLAPA]

1. Produkta nosaukums un ražošanas posma apraksts (piem., paracetamola tabletes, primārā iepakojuma blistera plāksnītēs).
2. Sērijas numurs.
3. Ražotne, kurā veikta daļējā ražošana: nosaukums un adrese.
4. Atsauce uz rakstisko līgumu, kurā sīki izklāstīti abu pušu pienākumi (saskaņā ar 43. pantu).
5. Apstiprinājuma paziņojums:  
"Ar šo apstiprinu, ka ražošanas posmi, kas norādīti 4. punktā minētajā rakstiskajā līgumā, ir veikti, pilnībā ievērojot labas ražošanas prakses prasības, kas piemērojamas ES, un līgumā aprakstītos noteikumus, ko noteicis [līgumdarba pasūtītājs / ražotājs, kas sertificē un izlaiž sēriju]".
6. Daļēju ražošanu apstiprinājusī kvalificētā persona: vārds un uzvārds.
7. Daļēju ražošanu apstiprinājusī kvalificētā persona: paraksts.
8. Parakstīšanas datums.

## II. Sērijas izlaides sertifikāta paraugs

[SĒRIJU SERTIFICĒJUŠĀ UN IZLAIDUŠĀ RAŽOTĀJA VEIDLAPA]

1. Nosaukums, stiprums/potence, zāļu forma un iepakojuma lielums (identisks tekstam uz gatavā produkta iepakojuma).
2. Gatavā produkta sērijas numurs.
3. Sērijas galamērķa valsts(-is) (vismaz tad, ja tā/tās atrodas Eiropas Savienībā).
4. Sertifikācijas paziņojums:  
"Ar šo apliecinu, ka visu šīs gatavā produkta sērijas ražošanas posmu izpildē ir pilnīgi ievērotas labas ražošanas prakses prasības, kas jāpiemēro Eiropas Savienībā, un [galamērķa valsts(-u) tirdzniecības atļaujas prasības (tekstu pievieno tikai eksporta sēriju gadījumā)]".
5. Sēriju sertificējusī kvalificētā persona: vārds, uzvārds.
6. Sēriju sertificējusī kvalificētā persona: paraksts.
7. Parakstīšanas datums.

## IX PIELIKUMS

## REĀLLAIKA IZLAIDES TESTĒŠANA UN PARAMETRISKĀ IZLAIDE

## I. REĀLLAIKA IZLAIDES TESTĒŠANA

- I.1. Reāllaika izlaides testēšanas pieejā galaprodukta testēšanu sērijas izlaidē var aizstāt ar ražošanas iekšējā monitoringa un kontroļu kombināciju. Šo pieeju var īstenot tikai tad, ja tā ir atļauta saskaņā ar tirdzniecības atļauju.
- I.2. Izstrādājot reāllaika izlaides testēšanas stratēģiju, ņem vērā šādus minimālos kritērijus:
- piedāvātā attiecīgo ražošanā izmantoto materiālu raksturlielumu un ražošanas parametru reāllaika mērīšana un kontrole precīzi prognozē attiecīgos gatavā produkta raksturlielumus,
  - zinātniski pierāda, ka attiecīgo novērtēto materiāla raksturlielumu un ražošanas procesa kontroļu kombinācija ir piemērota, lai aizstātu galaprodukta testēšanu,
  - kombinētie ražošanas procesa mērījumi (procesa parametri un materiālu raksturlielumi) un visi citi ražošanas procesā iegūtie testēšanas dati nodrošina stabilu pamatu lēmumam par sērijas izlaidi.
- I.3. Reāllaika izlaides testēšanas stratēģiju integrē farmaceutiskās kvalitātes sistēmā un tajā kontrolē, it īpaši attiecībā uz šādiem aspektiem:
- a) darbinieki – reāllaika izlaides testēšanas īstenošanai ir vajadzīgs starpfunkcionālas/daudzdisciplīnu komandas ieguldījums ar attiecīgu pieredzi tādās jomās kā inženierija, analītika, hemometriskā modelēšana un statistika;
  - b) kontroles stratēģija – īstenojot reāllaika izlaides testēšanu, ir ārkārtīgi svarīgi nodrošināt ražošanas procesā piemēroto kontroļu noturību un to piemērotību produkta kvalitātes un konsekventas ražošanas nodrošināšanai. Kontroles stratēģiju pielāgo visā dzīves ciklā, ņemot vērā iegūtās zināšanas un saskaņā ar kvalitātes riska pārvaldības principiem;
  - c) izmaiņu pārvaldība – īstenojot reāllaika izlaides testēšanu, īpaši svarīgas ir 26. panta 3. punktā noteiktās prasības;
  - d) validēšanas un kvalificēšanas stratēģija – īstenojot reāllaika izlaides testēšanu, īpaši svarīga ir līnijas (in-line) <sup>(1)</sup> un ārpuslīnijas (on-line) <sup>(2)</sup> analītiskā darba metožu kvalificēšana un validēšana, sevišķi tad, ja tiek izmantotas progresīvas analītiskās metodes. Īpašu uzmanību pievērš vietai, kur paraugu ņemšanas zondes atrodas ražošanas iekārtā;
  - e) visas novirzes vai ražošanas procesa darbības traucējumus rūpīgi izmeklē un pienācīgi tālāk seko jebkādam negatīvām tendencēm, kas liecina par procesa, aprīkojuma vai kompleksa kontroles stāvokļa izmaiņām;
  - f) svarīga ir nepārtraukta informācijas apguve, vācot un analizējot datus visā produkta aprites ciklā. Ražotāji zinātniski izvērtē datus (arī datu tendences), lai novērtētu iespējas uzlabot kvalitāti un/vai konsekvētumu. Izmaiņu īstenošanai piemēro 26. panta 3. punktu.

<sup>(1)</sup> Testēšanas aprīkojums ir iebūvēts ražošanas līnijā, kur analīzi veic ražošanas procesa apstākļos. Pēc mērījuma veikšanas paraugs bez apstāšanās turpina virzīties pa ražošanas līniju. Tāda bija sākotnējā reāllaika analīzes metode.

<sup>(2)</sup> Paraugu statistiski reprezentatīvā veidā izņem no ražošanas līnijas un novieto mērījumu veikšanas zonā. Mērīšanas apstākļi ir līdzīgi ražošanas procesa līnijā veikto analīžu apstākļiem. Pēc mērījumu veikšanas paraugu var novadīt kā atkritumus vai ievadīt atpakaļ ražošanas līnijā.

- I.4. Ja tirdzniecības atļaujā ir apstiprināta reāllaika izlaides testēšana, sēriju izlaidei nemainīgi izmanto šo pieeju, kuru nedrīkst aizstāt ar galaprodukta testēšanu (ja vien netiek grozīti tirdzniecības atļaujas noteikumi). Ja reāllaika izlaides testēšanā iegūtie rezultāti ir neapmierinoši vai tiem ir vērojama tendence uz neatbilstību, veic rūpīgu izmeklēšanu. Lai pieņemtu lēmumu par sērijas izlaidi, pienācīgi apsver izmeklēšanas rezultātus (izlaide var notikt tikai tad, ja ir noskaidrots, ka produkts atbilst tirdzniecības atļaujas un labas ražošanas prakses noteikumiem). Ņem vērā tendences un attiecīgi rīkojas.
- I.5. Sēriju analīzes sertifikātā norāda raksturlielumus (piem., satura vienveidība), ko netieši kontrolē apstiprinātā reāllaika izlaides testēšanā. Norāda apstiprināto galaprodukta testēšanas metodi un rezultātus atzīmē ar "Atbilst, ja testēts", pievienojot šādu zemspītras piezīmi: "Kontrolēts ar apstiprinātu reāllaika izlaides testēšanu".
- II. PARAMETRISKĀ IZLAIDE
- II.1. Termināli sterilizētu produktu parametriskā izlaide ir sērijas izlaide uz procesa kritisko kontroles parametru pārskatīšanas, nevis uz galaprodukta sterilitātes testēšanas pamata. Piemēro I pielikuma prasības, kas attiecas uz terminālu sterilizāciju.
- II.2. Galaprodukta sterilitātes testa spēja konstatēt kontamināciju ir ierobežota, jo tajā izmanto tikai nelielu paraugu skaitu attiecībā pret sērijas kopējo lielumu, un arī tāpēc, ka kultūru barotnes var stimulēt tikai dažu, bet ne visu mikroorganismu augšanu. Tāpēc galaprodukta sterilitātes testēšana sniedz iespēju atklāt tikai būtiskas nepilnības sterilitātes nodrošināšanas sistēmā (t. i., kļūmi, kuras rezultātā tiek kontaminēts liels skaits preparāta vienību vai kuras rezultātā rodas kontaminācija ar konkrētiem mikroorganismiem, kā augšanu veicina priekšrakstos prasītā barotne). Turpretī no datiem, kas gūti ražošanas iekšējās kontrolēs (piem., produkta pirmssterilizācijas bioloģiskās kontaminācijas monitoringā vai vides monitoringā) un attiecīgo sterilizācijas parametru monitoringā, var gūt precīzāku un būtiskāku informāciju produkta sterilitātes nodrošināšanai.
- II.3. Parametrisko izlaidi atļauts izmantot tikai produktiem, kas sterilizēti to gala tarā, veicot mitro termisko sterilizāciju, sauso termisko sterilizāciju vai sterilizējot ar jonizējošo starojumu (dozimetriskā izlaide), saskaņā ar Eiropas farmakopejas prasībām. Turklāt tiek prasīts, lai ražotājam vēsturiski būtu laba atbilstība labai ražošanas praksei un ieviesta uzticama sterilitātes nodrošināšanas programma, apliecinot konsekventu procesa kontroli un izpratni par procesu.
- II.4. Sterilitātes nodrošināšanas programmu dokumentē, un tajā ietver vismaz kritiski svarīgo procesa parametru noteikšanu un monitoringu, sterilizatora ciklu izstrādi un validēšanu, taras vienības / iepakojuma neskartības validēšanu, bioloģiskās kontaminācijas kontroli, vides monitoringa programmu un attiecīgus elementus, kas attiecas uz darbiniekiem, telpām, aprīkojumu un inženierkomunikācijām.
- II.5. Būtisks parametriskās izlaides aspekts ir riska pārvaldība, un tā ir vērsta uz to, lai mazinātu faktorus, kas palielina risku, ka katrā katras sērijas vienībā neizdosies panākt un uzturēt sterilitāti. Ja tiek apsvērta iespēja parametrisko izlaidi piemērot jaunam produktam vai procesam, procesa izstrādes laikā veic riska novērtējumu, t. sk. attiecīgā gadījumā arī esošo produktu ražošanas datu izvērtēšanu. Ja tiek apsvērta šo izlaides metodi piemērot esošam produktam vai procesam, riska novērtējumā iekļauj vēsturisko datu novērtējumu.
- II.6. Nodrošina, ka parametriskās izlaides procesā iesaistītajiem darbiniekiem ir pieredze šādās jomās: mikrobioloģija, sterilitātes nodrošināšana, inženierija, ražošana un sterilizācija. Dokumentē parametriskajā izlaidē iesaistīto darbinieku kvalifikāciju, pieredzi un iegūto apmācību.
- II.7. Ar jebkādam piedāvātām izmaiņām, kas var ietekmēt sterilitātes nodrošināšanu, 26. panta 3. punkta kārtībā rīkojas attiecīgi darbinieki ar sterilitātes nodrošināšanas kvalifikāciju un pieredzi.

- II.8. Parametriskās izlaides atbalstam izstrādā produkta un primārā iepakojuma materiāla mikrobioloģiskās kontaminācijas pirmssterilizācijas monitoringa programmu. Monitoringu veic katrai sērijai, un iepildīto taras vienību paraugu ņemšanas vietas pirms sterilizācijas balstās uz sliktākā scenārija situāciju un attiecībā uz visu sēriju ir reprezentatīvas. Visus konstatētos organismus identificē, lai pārliecinātos, ka tie neveido sporas, kas var būt noturīgākas pret sterilizācijas procesu.
- II.9. Kritiski svarīga parametriskās izlaides programmas prasība ir pienācīga kritisko procesa parametru mērīšana sterilizācijas laikā. Norāda standartus, ko izmanto procesa mērierīcēm, un ierīču kalibrēšana ir izsekojama līdz nacionāliem vai starptautiskiem standartiem.
- II.10. Izveido, definē un periodiski no jauna izvērtē procesa kritiskos parametrus. Eksploatācijas diapazonus izstrādā, balstoties uz sterilizācijas procesu, procesa darbības spēju, kalibrēšanas pielāgšanas robežvērtībām un parametru kritiskumu.
- II.11. Sterilizatora parastajā monitoringā pierāda, ka katrā ciklā tiek panākti validētie apstākļi, kas nepieciešami, lai izpildītu specificēto procesu. Sterilizācijas posmā īpaši monitorē kritiskos procesus.
- II.12. Glabā sterilizācijas protokolus, kuros iekļauj visus procesa kritiskos parametrus. Sterilizācijas protokolu atbilstību specificācijām pārbauda ar vismaz divām neatkarīgām sistēmām. Šīs sistēmas var īstenot vai nu divi cilvēki, vai validēta datorsistēma un cilvēks.
- II.13. Kad parametriskā izlaide ir apstiprināta un iekļauta tirdzniecības atļaujā, lēmumus par sērijas izlaidi vai izbrāķēšanu pamato ar apstiprinātajām specificācijām un kritisko procesu kontroles datu pārskatu. Pirms produktu laišanas tirgū protokolē, novērtē un apstiprina sterilizatora kārtējās pārbaudes, izmaiņas, novirzes un neplānotās un plānotās periodiskās tehniskās apkopes darbības. Konstatētu neatbilstību parametriskās izlaides specificācijai nedrīkst noraidīt ar veiktu sterilitātes testu.