



2025/2091

27.10.2025

VYKONÁVACIE NARIADENIE KOMISIE (EÚ) 2025/2091

zo 17. októbra 2025,

ktorým sa v súlade s nariadením Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 stanovuje správna výrobná prax pre veterinárne lieky

(Text s významom pre EHP)

EURÓPSKA KOMISIA,

so zreteľom na Zmluvu o fungovaní Európskej únie,

so zreteľom na nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2019/6 z 11. decembra 2018 o veterinárnych liekoch a o zrušení smernice 2001/82/ES ⁽¹⁾, a najmä na jeho článok 93 ods. 2,

keďže:

- (1) V súlade s nariadením (EÚ) 2019/6 sú držiteľia povolení na výrobu (ďalej len „výrobcovia“) povinní dodržiavať správnu výrobnú prax. Dodržiavanie správnej výrobnéj praxe sa vyžaduje pri výrobe veterinárnych liekov v Únii vrátane výroby veterinárnych liekov určených na vývoz, ako aj pri dovoze veterinárnych liekov do Únie.
- (2) Komisia má prijať správnu výrobnú prax pre veterinárne lieky platnú v Únii. Správna výrobná prax pre veterinárne lieky platná v Únii by naďalej mala korešpondovať s príslušnými medzinárodnými štandardmi.
- (3) Výroba určitých typov veterinárnych liekov si vyžaduje osobitnú pozornosť. Pri výrobe sterilných veterinárnych liekov a pri aseptickéj výrobe by sa mali zaviesť dodatočné požiadavky. Spôsobilosť testu sterility konečného produktu odhaliť kontamináciu je obmedzená. Na druhej strane môžu presnejšie a relevantnejšie informácie na podporu zabezpečovania sterility produktu priniesť údaje, ktoré sa získajú z medzioperačných kontrol a monitorovaním príslušných sterilizačných parametrov. Preto by nemalo byť možné spoliehať sa pri preukazovaní sterility výlučne na koncové testy.
- (4) Pri výrobe biologických a imunologických veterinárnych liekov by sa mali zaviesť aj dodatočné požiadavky vrátane opatrení na ochranu pracovníkov a životného prostredia, ako aj osobitné požiadavky na kvalitu a výsledovateľnosť, pokiaľ ide o používanie materiálov biologického pôvodu. V prípadoch, keď existuje kontinuálny proces od získania alebo izolácie účinnej látky z biologického zdroja až po výrobu hotového produktu (napr. veterinárne lieky, ktoré pozostávajú z buniiek, vírusových vakcín fágov), by sa nemali uplatňovať požiadavky správnej výrobnéj praxe pre účinné látky; namiesto toho by sa mali na celý výrobný proces uplatňovať požiadavky stanovené v tomto nariadení. Toto nariadenie by sa však nemalo uplatňovať na výrobu inaktivovaných imunologických veterinárnych liekov, ktoré sa vyrábajú z patogénov a antigénov získaných zo zvierat alebo zvierat v epidemiologickej jednotke a používajú sa na liečbu uvedeného zvierat alebo uvedených zvierat v rovnakej epidemiologickej jednotke alebo na liečbu zvierat alebo zvierat v jednotke, ktorá má potvrdenú epidemiologickú súvislosť.
- (5) Výroba rastlinných veterinárnych liekov, veterinárnych liekov určených na pridávanie do medikovaných krmív, ektoparazitických veterinárnych liekov na vonkajšie použitie, kvapalín, krémov a masť, medicínálnych plynov a inhalačných veterinárnych liekov vo forme stlačených aerosólov s dávkovaním si vyžaduje osobitnú pozornosť. Preto je potrebné stanoviť určité úpravy požiadaviek na správnu výrobnú prax alebo prípadne dodatočné požiadavky na tieto produkty.

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

- (6) Výroba homeopatických veterinárnych liekov, ktoré podliehajú registračnému postupu podľa článku 86 ods. 1 nariadenia (EÚ) 2019/6, má byť v súlade so správnou výrobnou praxou. Požiadavky stanovené v tomto nariadení by sa mali uplatňovať prispôbené skutočnosti, že takéto produkty nemajú povolenie na uvedenie na trh. Preto by sa odkazy na podmienky povolenia na uvedenie týchto produktov na trh mali chápať ako odkazy na podmienky registrácie.
- (7) V súlade s nariadením (EÚ) 2019/6 sa certifikáty správnej výrobnéj praxe vydávajú, ak sa preukáže súlad s požiadavkami stanovenými v tomto nariadení. Aby sa predišlo obmedzovaniu vývoja akýchkoľvek nových koncepcií alebo nových technológií, výrobcovia by mali mať možnosť uplatňovať alternatívne prístupy k prístupom stanoveným v tomto nariadení len vtedy, keď sú schopní preukázať, že alternatívny prístup je spôsobilý dosiahnuť rovnaké ciele a že je zabezpečená kvalita, bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku, ako aj jeho súlad s podmienkami registrácie.
- (8) Správna výrobná prax by sa mala uplatňovať počas celého životného cyklu veterinárneho lieku vrátane prenosu technológie až po ukončenie výroby.
- (9) Aby výrobca mohol dodržiavať správnu výrobnú prax, je potrebná spolupráca medzi výrobcom a držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Ak sú výrobca a držiteľ povolenia na uvedenie na trh rôznymi právnymi subjektmi, vzájomné povinnosti výrobcu a držiteľa povolenia na uvedenie na trh by mali byť špecifikované v technickej dohode medzi nimi.
- (10) Výrobcovia by mali zabezpečiť, aby produkty boli vhodné na zamýšľané použitie, spĺňali požiadavky povolenia na uvedenie na trh a nevytvárali riziká pre ošetrované zvieratá ani pre používateľa z dôvodu nedostatočnej kvality. Na dosiahnutie tohto cieľa by výrobcovia mali zaviesť komplexný systém farmaceutickej kvality.
- (11) Prostredníctvom preskúmaní kvality produktov by výrobcovia mali overiť konzistentnosť existujúcich procesov a vhodnosť súčasných špecifikácií, zistiť trendy a identifikovať zlepšenia produktov a procesov. V relevantnom prípade by výsledky takýchto preskúmaní mali viesť k zavedeniu nápravných alebo preventívnych opatrení. Na overenie účinnosti systému farmaceutickej kvality by sa mali vykonávať aj pravidelné vnútorné inšpekcie.
- (12) S cieľom zabezpečiť kvalitu veterinárnych liekov by výrobcovia mali mať dostatočný počet kompetentných pracovníkov s jasne stanovenými zodpovednosťami. Pracovníkom by sa mala poskytnúť počiatočná a priebežná odborná príprava súvisiaca s pridelenými úlohami.
- (13) Na účely zabezpečenia kvality veterinárnych liekov by výrobcovia mali mať vhodné priestory a zariadenia na výrobu a kontrolu veterinárnych liekov, ako aj vhodné priestory na skladovanie materiálov a produktov. Takéto priestory a zariadenia by mali byť primerane udržiavané. Kvalifikácia a validácia priestorov a zariadení vrátane vybavenia a systémov používaných pri výrobe veterinárnych liekov by sa mala stanoviť ako základná požiadavka správnej výrobnéj praxe.
- (14) S cieľom zabezpečiť kvalitu veterinárnych liekov by výrobcovia mali zabezpečiť, aby sa počas celého výrobného procesu dodržiavali príslušné hygienické štandardy.
- (15) Ako kľúčová súčasť systému farmaceutickej kvality by sa mal stanoviť komplexný dokumentačný systém. Dokumentačným systémom by sa malo zabezpečiť, aby boli stanovené vhodné pokyny a špecifikácie vrátane príslušných kontrol a monitorovacích postupov s cieľom zabezpečiť kvalitu veterinárnych liekov a súlad s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho by sa dokumentačným systémom malo zabezpečiť, aby sa všetky činnosti, ktoré môžu priamo alebo nepriamo ovplyvniť kvalitu veterinárnych liekov, riadne zaznamenávali a aby sa zachovala integrita údajov počas príslušného obdobia uchovávania.
- (16) Prostredníctvom validácie procesu by výrobcovia mali zabezpečiť, aby kritické aspekty výrobného procesu boli riadne kontrolované a aby bola zabezpečená konzistentná výroba v súlade s požiadavkami na kvalitu stanovenými v povolení na uvedenie na trh.

- (17) Mali by sa stanoviť požiadavky týkajúce sa manipulácie s materiálmi a produktmi, kvalifikácie dodávateľov, prevencie krížovej kontaminácie a baliacich operácií.
- (18) Mali by sa zaviesť postupy kontroly kvality, aby sa zabezpečilo, že materiály sa neprepustia na použitie a produkty sa neprepustia na dodanie, kým sa neoverí ich kvalita. Kontrola kvality ako taká by mala zahŕňať vzorkovanie, špecifikácie a testovanie, ako aj organizačné opatrenia, dokumentáciu a postupy prepúšťania.
- (19) Správne vzorkovanie je nevyhnutné na zabezpečenie kvality veterinárnych liekov. Referenčné vzorky a retenčné vzorky by sa mali uchovávať ako záznam o šarži hotového produktu alebo o šaržiach materiálov použitých pri výrobe veterinárneho lieku a na posúdenie v prípade vyšetrenia kvality.
- (20) S cieľom zabezpečiť kvalitu veterinárnych liekov a súlad s podmienkami povolenia na uvedenie na trh by výrobcovia mali vykonávať testy prepustenia šarží a medzioperačné kontroly. Mal by sa zaviesť aj priebežný program stability.
- (21) Za určitých podmienok by malo byť prijateľné testovanie v čase prepustenia a parametrické prepúšťanie.
- (22) Mali by sa stanoviť podrobnosti o procese certifikácie kvalifikovanou osobou a o prepustení šarže. V prípade veterinárnych liekov vyrábaných mimo Únie by sa proces certifikácie mal považovať za posledný krok výrobného procesu, ktorý predchádza samotnému uvedeniu na trh.
- (23) S cieľom zabezpečiť, aby používanie automatizovaných systémov nezvyšovalo riziká pre kvalitu veterinárnych liekov, by sa mali stanoviť určité požiadavky na používanie takýchto systémov.
- (24) Na účely zabezpečenia toho, aby sa externým zabezpečovaním činností súvisiacich s výrobou a kontrolou veterinárnych liekov nezvyšovali riziká pre kvalitu produktu, by sa mali stanoviť určité požiadavky. Predovšetkým by sa externé zabezpečovanie činností malo dohodnúť písomne a mala by sa jasne vymedziť zodpovednosť jednotlivých strán.
- (25) Aby sa zabezpečilo rýchle zistenie a riešenie problémov s kvalitou, výrobcovia by mali zaviesť systém na zaznamenávanie a vyšetrovanie podozrení na kvalitatívne chyby a sťažností súvisiacich s kvalitou. Okrem toho by sa mali stanoviť postupy na riešenie prípadov stiahnutia z trhu.
- (26) Mali by sa stanoviť osobitné požiadavky na používanie ionizujúceho žiarenia pri výrobe veterinárnych liekov.
- (27) Hoci požiadavky na správnu výrobnú prax stanovené v tomto nariadení zostávajú zosúladené s platnými požiadavkami smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES^(*), príslušným orgánom a zainteresovaným stranám by sa mal poskytnúť čas na oboznámenie sa s ustanoveniami tohto nariadenia. Jeho uplatňovanie by sa preto malo odložiť.
- (28) Opatrenia stanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre veterinárne lieky,

(*) Smernica 2001/82/ES Európskeho parlamentu a Rady zo 6. novembra 2001, ktorým sa ustanovuje Zákoník spoločenstva o veterinárnych liekoch (Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

KAPITOLA I

VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

Článok 1

Predmet a rozsah pôsobnosti

1. V tomto nariadení sa stanovujú požiadavky na správnu výrobnú prax veterinárnych liekov.
2. Výroba sterilných veterinárnych liekov a aseptická výroba musia spĺňať dodatočné požiadavky stanovené v prílohe I.
3. Výroba biologických a imunologických veterinárnych liekov musí spĺňať dodatočné požiadavky stanovené v prílohe II. Toto nariadenie sa však neuplatňuje na inaktivované imunologické veterinárne lieky, ktoré sa vyrábajú z patogénov a antigénov získaných zo zvierat alebo zvierat v epidemiologickej jednotke a používajú sa na liečbu uvedeného zvierat alebo uvedených zvierat v tej istej epidemiologickej jednotke alebo na liečbu zvierat alebo zvierat v jednotke, ktorá má potvrdenú epidemiologickú súvislosť.
4. Dodatočné požiadavky a osobitné úpravy požiadaviek stanovených v tomto nariadení sa uvádzajú v prílohe III pre tieto veterinárne lieky:
 - a) rastlinné veterinárne lieky;
 - b) veterinárne lieky určené na pridávanie do medikovaných krmív;
 - c) ektoparazitické veterinárne lieky na vonkajšie použitie;
 - d) kvapaliny, krémy a masti;
 - e) medicínálne plyny;
 - f) inhalačné produkty vo forme stlačených aerosólov s dávkovaním.
5. Hoci splnenie požiadaviek stanovených v tomto nariadení preukazuje súlad so správnou výrobnou praxou veterinárnych liekov, môžu sa uplatňovať alternatívne prístupy k požiadavkám stanoveným v tomto nariadení, ak je riadne odôvodnené, že alternatívny prístup je spôsobilý dosiahnuť rovnaké ciele a že je zabezpečená kvalita, bezpečnosť a účinnosť príslušného veterinárneho lieku a súlad s podmienkami povolenia na uvedenie na trh.

Článok 2

Vymedzenie pojmov

Na účely tohto nariadenia sa uplatňuje toto vymedzenie pojmov:

1. „systém farmaceutickej kvality“ je celý súbor opatrení zavedených v rámci výrobného procesu na zabezpečenie takej kvality liekov, aká sa vyžaduje na ich zamýšľané použitie;
2. „riadenie rizík pre kvalitu“ je systematický proces, ktorý sa uplatňuje proaktívne aj retrospektívne na posudzovanie, kontrolu, komunikáciu a skúmanie rizík pre kvalitu veterinárneho lieku počas celého životného cyklu produktu;
3. „miesto výroby“ je miesto, ktoré je zapojené do ktorejkoľvek z činností, na ktoré sa v súlade s článkom 88 ods. 1 nariadenia (EÚ) 2019/6 vyžaduje povolenie na výrobu;

4. „šarža“ je vymedzené množstvo materiálov alebo produktov, ktoré prechádzajú rovnakým(-i) procesom (procesmi), a teda možno predpokladať, že je homogénna. Pri kontrole hotového produktu sa za šaržu veterinárneho lieku považujú všetky jednotky farmaceutickej formy, ktoré boli vyrobené z rovnakého počiatočného množstva materiálov a ktoré prešli rovnakou sériou výrobných operácií alebo rovnakou sterilizačnou operáciou, alebo v prípade kontinuálneho výrobného procesu všetky jednotky vyrobené počas určitého obdobia. V prípade kontinuálnej výroby šarža zodpovedá vymedzenému zlomku výroby charakterizovanému zamýšľanou homogénnosťou;
5. „nerozplnený produkt“ je akýkoľvek produkt, ktorý prešiel všetkými krokmi spracovania okrem konečného balenia;
6. „medziprodukt“ je čiastočne spracovaný materiál, ktorý musí prejsť ďalšími výrobnými krokmi predtým, ako sa stane nerozplneným produktom;
7. „hotový produkt“ je veterinárny liek, ktorý prešiel všetkými výrobnými krokmi vrátane zabalenia do konečného obalu;
8. „balenie“ sú všetky operácie vrátane plnenia (s výnimkou sterilného plnenia) a označovania, ktorými musí nerozplnený produkt prejsť, aby sa stal hotovým produktom;
9. „obalový materiál“ je akýkoľvek materiál použitý na zabalenie veterinárneho lieku s výnimkou akéhokoľvek vonkajšieho obalu používaného na prepravu alebo doručovanie. Obalový materiál sa môže vzťahovať na vnútorný obal alebo vonkajší obal;
10. „medzioperačné kontroly“ sú kontroly vykonávané počas výroby s cieľom monitorovať a v prípade potreby upraviť proces tak, aby sa zabezpečilo, že produkt vyhovuje požadovaným špecifikáciám. Súčasťou medzioperačných kontrol je monitorovanie prostredia a kontroly zariadení;
11. „kvalifikácia“ je proces preukazovania, že subjekty, priestory, zariadenia, vybavenie, systémy alebo materiály sú vhodné na zamýšľanú úlohu a môžu priniesť očakávané výsledky;
12. „validácia“ je proces preukazovania, že metóda alebo proces sú vhodné na zamýšľané použitie;
13. „referenčná vzorka“ je vzorka šarže materiálov použitých pri výrobe veterinárneho lieku alebo vzorka šarže hotového produktu, ktorá sa skladuje na účely analýzy, ak by to bolo potrebné v priebehu času použiteľnosti príslušnej šarže;
14. „retenčná vzorka“ je vzorka plne zabalenej jednotky zo šarže hotového produktu, ktorá sa skladuje na účely identifikácie;
15. „opätovné spracovanie“ je spracovanie celej šarže produktu neprijateľnej kvality alebo jej časti z vymedzeného výrobného kroku tak, aby sa jednou alebo viacerými dodatočnými operáciami mohla dosiahnuť prijateľná kvalita daného produktu;
16. „priestor“ je ohraničené fyzické prostredie. Za jeden priestor sa považuje konkrétny súbor miestností v budove spojených s výrobou jedného alebo viacerých produktov, ktoré majú spoločnú vzduchotechnickú jednotku;
17. „čistý priestor“ je priestor skonštruovaný, udržiavaný a kontrolovaný s cieľom predchádzať časticovej a mikrobiologickej kontaminácii;
18. „izolovaný priestor“ je priestor, ktorý je skonštruovaný (vrátane vzduchotechniky a filtrácie vzduchu), udržiavaný a kontrolovaný tak, aby sa zabránilo kontaminácii vonkajšieho prostredia biologickými alebo inými agensmi;
19. „oddelený priestor“ je priestor v rámci miesta výroby, v ktorom sa nachádza osobitné miesto na skladovanie, osobitná výrobná miestnosť so samostatným vykurovaním, vetraním a klimatizáciou, osobitné vybavenie vyhradené výlučne na výrobu jedného typu produktu s osobitným rizikovým profilom a ktorý zároveň podlieha obmedzeniam pohybu pracovníkov a zariadení;

20. „priepust“ je uzavretý priestor so vzájomne blokovými dverami, ktorý je skonštruovaný tak, aby udržiaval reguláciu tlaku vzduchu medzi príslušnými miestnosťami (spravidla s rôznymi štandardmi čistoty vzduchu). Účelom priepustu je zabrániť vneseniu časticovej a mikrobiologickej kontaminácie z menej kontrolovaného priestoru. Materiálový priepust je priepust, ktorý má zvyčajne menšie rozmery;
21. „uzavretý systém“ je systém skonštruovaný a prevádzkovaný tak, aby sa zabránilo expozícii produktu alebo materiálu prostrediu v miestnosti. Materiály môžu vstupovať do uzavretého systému, ale pridanie sa musí vykonať tak, aby sa produkt nevystavil prostrediu v miestnosti (napr. sterilnými konektormi alebo fúznymi systémami). Uzavretý systém môže byť potrebné otvoriť (napr. na inštaláciu filtra alebo vytvorenie spojenia), ale než sa použije na ďalšie procesy, pomocou sanitácie alebo sterilizácie sa obnoví jeho uzavretý stav;
22. „krížová kontaminácia“ je kontaminácia materiálu alebo produktu iným materiálom alebo produktom;
23. „izolátor“ je komora, ktorú možno podrobiť reprodukovateľnej biologickej dekontaminácii interiéru, s vnútornou pracovnou zónou, ktorá spĺňa podmienky triedy A a zabezpečuje nenarušenú a kontinuálnu izoláciu jeho vnútorného prostredia od vonkajšieho (napr. okolitý vzduch v čistej miestnosti a pracovníci). Existujú dva hlavné typy izolátorov:
- a) uzavreté izolátorové systémy, ktoré vylučujú vonkajšiu kontamináciu interiéru izolátora, keďže prenos materiálu sa uskutočňuje cez aseptické prepojenie k pomocnému zariadeniu, a nie použitím otvorov do okolitého prostredia. Uzavreté systémy zostávajú počas operácií utesnené;
 - b) otvorené izolátorové systémy, ktoré sú skonštruované tak, aby počas operácií umožňovali kontinuálny alebo prerušovaný vstup alebo výstup materiálov cez jeden alebo viac otvorov. Otvory sú skonštruované tak (napr. použitím kontinuálneho pretlaku), aby sa vylúčil vstup vonkajšieho kontaminantu do izolátora;
24. „kampaňová výroba“ je výroba série šarží toho istého produktu za sebou v určitom časovom období, po ktorej nasleduje prísne dodržiavanie vopred stanovených kontrolných opatrení pred prechodom na iný produkt. Pri kampaňovej výrobe možno použiť to isté zariadenie pre rôzne produkty za predpokladu, že sa uplatňujú vhodné kontrolné opatrenia;
25. „aseptické spracovanie/výroba“ sú spracovateľské alebo výrobné činnosti vykonávané za podmienok, ktoré zabráňujú kontaminácii;
26. „karanténa“ je izolácia – vykonaná fyzicky alebo inými účinnými prostriedkami – materiálov, medziproduktov, nerozplnených alebo hotových produktov, kým sa čaká na rozhodnutie o ich prepustení alebo zamietnutí;
27. „zosúladenie“ je porovnanie medzi teoretickým a skutočným množstvom vyrobených produktov alebo spotrebovaných materiálov s náležitým ohľadom na bežnú odchýlku;
28. „bracketing“ je prístup, pri ktorom sa testujú alebo validujú len extrémny určitých vopred stanovených faktorov. Pri tomto prístupe sa predpokladá, že testovaním alebo validáciou extrémov sa pokryje aj validácia akýchkoľvek hodnôt medzi nimi;
29. „matrixing“ je prístup, pri ktorom sa podmnožina celkového počtu možných vzoriek pre všetky kombinácie faktorov testuje v určenom časovom bode a ďalšia podmnožina vzoriek sa testuje pre všetky kombinácie faktorov v nasledujúcom časovom bode. Predpokladá sa, že výsledky každej podmnožiny vzoriek sú reprezentatívne pre všetky vzorky v danom časovom bode;
30. „podpis“ je záznam jednotlivca, ktorý vykonal určitú činnosť alebo preskúmanie. Tento záznam môže pozostávať z iniciál, úplného vlastnoručného podpisu, osobnej pečiatky alebo zdokonaleného elektronického podpisu podľa vymedzenia v článku 3 ods. 11 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 910/2014 ⁽³⁾.

⁽³⁾ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 910/2014 z 23. júla 2014 o elektronickej identifikácii a dôveryhodných službách pre elektronické transakcie na vnútornom trhu a o zrušení smernice 1999/93/ES (Ú. v. EÚ L 257, 28.8.2014, s. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Článok 3

Úloha držiteľa povolenia na uvedenie na trh pri správnej výrobnjej praxi

1. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zabezpečí, aby špecifikácie a pokyny predložené výrobcovi boli v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Zmeny špecifikácií alebo pokynov, ktoré sú potrebné na dosiahnutie súladu so zmenou podmienok povolenia na uvedenie na trh, sa bezodkladne oznámia výrobcovi.
2. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh urýchlene oznámi výrobcovi všetky informácie, ktoré sú dôležité pre výrobný proces, ako aj všetky dôležité informácie, ktoré môžu mať vplyv na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť veterinárneho lieku. Výrobca zasa poskytne držiteľovi povolenia na uvedenie na trh všetky informácie, ktoré získal v súvislosti s výrobnými činnosťami a ktoré sú dôležité pre kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť veterinárneho lieku.
3. Ak je držiteľ povolenia na uvedenie na trh iný subjekt ako výrobca, držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhodnotí výsledky preskúmania kvality produktu uvedenej v článku 6 a posúdi, či by sa malo zaviesť nejaké vhodné opatrenie.
4. Povinnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh voči výrobcovi a výrobcu voči držiteľovi povolenia sa vymedzia písomne.

KAPITOLA II

SYSTÉM FARMACEUTICKEJ KVALITY

Článok 4

Zavedenie systému farmaceutickej kvality

1. Výrobcovia musia mať zavedený komplexný systém farmaceutickej kvality koncipovaný s cieľom zabezpečiť kvalitu veterinárnych liekov.
2. Základnou súčasťou systému farmaceutickej kvality je dodržiavanie správnej výrobnjej praxe a podmienok povolenia na uvedenie na trh.

Článok 5

Požiadavky na systém farmaceutickej kvality

1. Konceptia systému farmaceutickej kvality sa zakladá na týchto zásadách riadenia rizík:
 - a) hodnotenie rizík pre kvalitu je založené na vedeckých poznatkoch, skúsenostiach s procesom a v konečnom dôsledku súvisí s ochranou používateľa a bezpečnosťou ošetrovaných zvierat;
 - b) úroveň úsilia, formality a dokumentácie procesu riadenia rizík pre kvalitu je primeraná úrovni rizika.
2. Hoci niektoré aspekty môžu byť celopodnikové, systém farmaceutickej kvality sa vyvíja a zavádza na úrovni konkrétneho miesta výroby.
3. Pri vypracúvaní systému farmaceutickej kvality alebo úprave existujúceho systému farmaceutickej kvality sa zohľadňuje veľkosť spoločnosti a zložitosť príslušných činností. Konečnú zodpovednosť za zabezpečenie účinnosti systému farmaceutickej kvality nesie vrcholový manažment, ktorý na tento účel zabezpečuje pridelenie primeraných zdrojov.
4. Systém farmaceutickej kvality sa riadne zdokumentuje a jeho účinnosť sa monitoruje.

5. Systémom farmaceutickej kvality sa zabezpečuje, že:
- a) je k dispozícii dostatočný počet pracovníkov s potrebnou kvalifikáciou a primeranou odbornou prípravou a je jasne rozdelená zodpovednosť vrátane riadiacich povinností;
 - b) priestory a zariadenia sú vhodné na zamýšľané použitie a sú primerane udržiavané;
 - c) existuje primeraný dokumentačný systém, ktorým sa zabezpečuje, že sú stanovené príslušné špecifikácie materiálov používaných pri výrobe veterinárneho lieku, medziproduktu, nerozplneného produktu a hotového produktu, sú jasne vymedzené postupy výroby a postupy kontroly kvality a vedú sa príslušné záznamy;
 - d) sú zavedené opatrenia na výber a monitorovanie dodávateľov;
 - e) výrobný proces sa systematicky kontroluje, aby sa zabezpečilo, že je spôsobilý trvalo vyrábať produkt v požadovanej kvalite v súlade s príslušnými špecifikáciami a podmienkami povolenia na uvedenie na trh;
 - f) sa vykonávajú príslušné kontroly medziproduktov a všetky ostatné medzioperačné kontroly a validácie;
 - g) veterinárne lieky sa nepredávajú alebo nedodávajú skôr, ako kvalifikovaná osoba potvrdí, že každá výrobná šarža bola vyrobená a skontrolovaná podľa požiadaviek povolenia na uvedenie na trh a v súlade so správnou výrobnou praxou;
 - h) výsledky monitorovania produktov a procesov sa zohľadňujú v súvislosti s prepúšťaním šarží a pri vyšetrovaní odchýlok;
 - i) kvalitatívne chyby, odchýlky a iné problémy alebo neobvyklé udalosti, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu veterinárneho lieku, sa čo najskôr identifikujú, vyšetria sa ich príčiny a prijímajú sa vhodné nápravné a/alebo preventívne opatrenia. Účinnosť týchto opatrení sa monitoruje a posudzuje;
 - j) sú zavedené opatrenia na prospektívne hodnotenie plánovaných zmien a ich schvaľovanie pred realizáciou s prihliadnutím na platné regulatórne požiadavky, ako aj na hodnotenie realizovaných zmien (kontrola zmien);
 - k) sú zavedené procesy na zabezpečenie primeraného riadenia externe zabezpečovaných činností;
 - l) poznatky týkajúce sa produktu a jeho výroby sú riadne spravované počas celého životného cyklu veterinárneho lieku, a najmä v súvislosti s prevodom činností a vykonávaním zmien výrobného procesu alebo kontrolných postupov;
 - m) existuje proces vnútornej inšpekcie a/alebo auditu kvality, ktorým sa pravidelne hodnotí účinnosť systému farmaceutickej kvality.

Článok 6

Preskúmania kvality produktov

1. Preskúmania kvality produktov sa vykonávajú a dokumentujú každoročne pri každom veterinárnom lieku, pričom sa zohľadňujú predchádzajúce preskúmania, a zahŕňajú aspoň preskúmanie týchto prvkov:
- a) materiály používané vo výrobnom procese, najmä tie, ktoré pochádzajú z nových zdrojov;
 - b) výsledovateľnosti účinných látok v dodávateľskom reťazci;
 - c) kritických medzioperačných kontrol a výsledkov hotových produktov;
 - d) všetkých šarží, ktoré nespĺňali stanovenú(-é) špecifikáciu(-e), a ich vyšetrenia;
 - e) významných odchýlok alebo nesúladu, ich vyšetrenia a účinnosti prijatých nápravných a preventívnych opatrení;
 - f) zmien vykonaných vo výrobnom procese alebo analytických metódach;
 - g) zmien podmienok povolenia na uvedenie na trh ovplyvňujúcich kvalitu, ktoré boli predložené, schválené alebo zamietnuté, ako aj preskúmania povinností po uvedení na trh ovplyvňujúcich kvalitu vrátane tých, ktoré sa týkajú veterinárnych liekov určených len na vývoz;

- h) výsledkov programu monitorovania stability a akýchkoľvek nežiaducich trendov;
- i) vrátení, sťažností a stiahnutí z trhu súvisiacich s kvalitou a v tom čase vykonaných vyšetrení;
- j) primeranosti akýchkoľvek iných predchádzajúcich nápravných opatrení týkajúcich sa produktu, procesu alebo zariadenia;
- k) kvalifikačného stavu príslušných zariadení a vybavenia, ako je napríklad vykurovanie, vetranie a klimatizácia, voda alebo stlačené plyny;
- l) všetkých zmluvných dohôd týkajúcich sa externe zabezpečovaných činností, aby sa zabezpečila ich aktuálnosť.

2. Stanovia sa postupy na vykonávanie a hodnotenie preskúmaní kvality produktov a ich účinnosť sa overuje v rámci vnútorných inšpekcií uvedených v článku 7. Preskúmania kvality produktov sa môžu zoskupiť podľa typu produktu (napr. tuhé liekové formy, kvapalné liekové formy, sterilné produkty), ak je to vedecky odôvodnené.

3. Výsledky preskúmaní kvality produktov sa vyhodnotia a posúdi sa, či sú potrebné nápravné a/alebo preventívne opatrenia či prípadná revalidácia. V relevantnom prípade sa zvažia možnosti zlepšenia kvality.

Článok 7

Vnútorná inšpekcia

1. Vnútorné inšpekcie sa vykonávajú s cieľom monitorovať vykonávanie opatrení týkajúcich sa pracovníkov, priestorov, zariadení, dokumentácie, výroby, kontroly kvality, prepúšťania šarží a opatrení na riešenie sťažností a stiahnutí z trhu súvisiacich s kvalitou s cieľom overiť ich vhodnosť na zabezpečenie toho, aby veterinárne lieky splňali požadované štandardy kvality a boli v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh a so správnou výrobnou praxou.
2. Vnútorné inšpekcie vykonávajú vo vopred stanovených intervaloch osoby, ktoré nie sú zapojené do kontrolovaných činností.
3. Vnútorné inšpekcie sa zaznamenávajú. Správy obsahujú zistené pripomienky a prípadne návrhy nápravných opatrení. Následne prijaté opatrenia sa takisto zaznamenávajú.

Článok 8

Manažérske preskúmanie

Pravidelne sa vykonáva preskúmanie fungovania systému farmaceutickej kvality za účasti vrcholového manažmentu s cieľom identifikovať možnosti zlepšenia veterinárnych liekov, výrobného procesu a samotného systému.

KAPITOLA III

PRACOVNÍCI

Článok 9

Všeobecné požiadavky na pracovníkov

1. Na každom mieste výroby je dostatočný počet pracovníkov s potrebnou kvalifikáciou a praktickými skúsenosťami vzhľadom na plánované operácie. Jednotlivé zodpovednosti pracovníkov sú jasne stanovené.
2. Kľúčových pracovníkov vrátane kvalifikovaných osôb uvedených v článku 97 nariadenia (EÚ) 2019/6, vedúceho výroby, vedúceho kontroly kvality a prípadne vedúceho zabezpečovania kvality alebo vedúceho útvaru kvality vymenúva vrcholový manažment. Na plnenie svojich povinností majú k dispozícii dostatočné zdroje.

3. Povinnosti kľúčových pracovníkov sú jasne vymedzené v opisoch pracovných miest. Hierarchické vzťahy sú stanovené v organizačnej štruktúre. Nevyskytujú sa žiadne medzery alebo nevysvetlené prekryvia. Vedúci výroby preberá zodpovednosť za činnosti uvedené v kapitole VI, ako aj za odbornú prípravu pracovníkov a za kvalifikáciu a údržbu zariadení a priestorov používaných na výrobu. Vedúci kontroly kvality je zodpovedný za operácie kontroly kvality stanovené v kapitole VII a za odbornú prípravu pracovníkov.

4. Vedúci výroby a kontroly kvality sú od seba navzájom nezávislí. Vo veľkých organizáciách môže byť potrebné delegovať niektoré z ich úloh. Takéto delegovanie úloh však neznamená delegovanie zodpovednosti. Okrem toho môže byť v závislosti od veľkosti a organizačnej štruktúry spoločnosti vymenovaný samostatný vedúci zabezpečovania kvality alebo samostatný vedúci útvaru kvality. V takom prípade si vedúci výroby a kontroly kvality môžu rozdeliť oblasti zodpovednosti s vedúcim zabezpečovania kvality alebo vedúcim útvaru kvality.

5. Konzultanti majú primerané vzdelanie, odbornú prípravu a skúsenosti na poskytovanie poradenstva v oblasti, na ktorú boli najatí. Vedú sa záznamy o kvalifikácii a type služieb poskytovaných konzultantmi.

Článok 10

Odborná príprava

1. Všetci pracovníci absolvujú počiatočnú a priebežnú odbornú prípravu týkajúcu sa pridelených úloh. Odborná príprava týkajúca sa systému farmaceutickej kvality a správnej výrobnéj praxe sa poskytuje pracovníkom, ktorí vykonávajú svoje povinnosti vo výrobných a skladovacích priestoroch alebo v kontrolných laboratóriách, ako aj ostatným pracovníkom, ktorých činnosti môžu ovplyvniť kvalitu produktu. Pracovníci pracujúci v priestoroch, v ktorých hrozí nebezpečenstvo kontaminácie, ako sú čisté priestory alebo priestory, kde sa manipuluje s vysokoúčinnými, toxickými, infekčnými alebo senzibilizujúcimi materiálmi, absolvujú osobitnú odbornú prípravu. Odborná príprava zahŕňa aj hygienické programy uvedené v článku 11.

2. Praktická účinnosť odbornej prípravy sa pravidelne hodnotí. O odbornej príprave sa vedú záznamy.

Článok 11

Hygiena

1. Vypracujú sa podrobné hygienické programy prispôbené rôznym potrebám v rámci miesta výroby. Takéto programy obsahujú postupy týkajúce sa zdravia, hygienických postupov a odevu pracovníkov. Osobitná pozornosť sa venuje hygienickým opatreniam potrebným na výrobu sterilných a biologických prípravkov. Hygienické postupy dôsledne dodržiava každá osoba vstupujúca do výrobných a kontrolných priestorov.

2. Pracovníkom sa pri prijímaní do zamestnania ponúkne zdravotná prehliadka a následné monitorovanie zdravia primerané rizikám vyplývajúcim z osobitných vlastností vyrábaného produktu a úloh pracovníkov. Pracovníci sa vyzývajú, aby výrobcovi oznámili zdravotný stav, ktorý môže mať význam z hľadiska kvality produktov.

3. Pokiaľ je to možné, na výrobe veterinárnych liekov sa nesmie podieľať žiadna osoba postihnutá infekčnou chorobou alebo s otvorenými léziami na odhalenom povrchu tela.

4. Každá osoba, ktorá vstupuje do výrobných priestorov, má na sebe ochranný odev zodpovedajúci vykonávaným operáciám, ktorý sa v prípade potreby vymení. Ochranný odev a jeho kvalita zodpovedajú procesu a triede pracovného priestoru. Nosí sa tak, aby chránil obsluhu a produkt pred rizikom kontaminácie.

5. Je potrebné zabrániť priamemu kontaktu rúk obsluhy s exponovaným produktom, ako aj s akoukoľvek časťou zariadenia, ktorá prichádza do kontaktu s produktom.

6. Vo výrobných a skladovacích priestoroch je zakázané jesť, piť, žuť alebo fajčiť, ako aj uchovávať potraviny, nápoje, fajčiarske potreby alebo lieky na osobnú potrebu. Vo výrobnom priestore alebo v akomkoľvek inom priestore, kde by mohlo dôjsť k nežiaducemu ovplyvneniu produktu, sú zakázané aj akékoľvek nehygienické postupy.

7. Návštevníci alebo nevyškolení pracovníci sa vo všeobecnosti nesmú vodiť do výrobných priestorov alebo priestorov kontroly kvality. Ak je to nevyhnutné, návštevníci alebo nevyškolení pracovníci sú vopred informovaní najmä o osobnej hygiene a predpísanom ochrannom odevu a sú pod prísnym dohľadom.

KAPITOLA IV

PRIESTORY A ZARIADENIA

Článok 12

Všeobecné požiadavky na priestory

1. Priestory používané na výrobu alebo dovoz veterinárnych liekov sú vhodné na zamýšľané operácie. Konkrétne sú priestory navrhnuté alebo prispôsobené, vybavené, prevádzkované, čistené a udržiavané tak, aby sa minimalizovala možnosť vonkajšej kontaminácie, krížovej kontaminácie, riziko chýb a akýkoľvek nežiaduci vplyv na kvalitu produktov.
2. Priestory sú navrhnuté a vybavené tak, aby umožňovali maximálnu ochranu pred vniknutím hmyzu alebo iných živočíchov. Zavedú sa opatrenia na zabránenie vstupu neoprávnených osôb.
3. Cez výrobné priestory, priestory skladovania a kontroly kvality nesmie byť povolený prechod pre pracovníkov, ktorí v týchto priestoroch nepracujú.

Článok 13

Výrobné priestory

1. Vhodnou konštrukciou a prevádzkovaním priestorov sa predchádza krížovej kontaminácii. Opatrenia na predchádzanie krížovej kontaminácii sú primerané rizikám. Na posúdenie a kontrolu rizík sa používajú zásady riadenia rizík pre kvalitu.
2. V závislosti od úrovne rizika a na základe výsledku posúdenia riadenia rizík pre kvalitu môže byť potrebné vyhradiť priestory a zariadenia na výrobné alebo baliace operácie pre konkrétny produkt alebo triedu produktov. Vyhradené priestory sa vyžadujú, ak riziko nemožno primerane kontrolovať prevádzkovými alebo technickými opatreniami.
3. Usporiadanie priestorov umožňuje, aby sa výroba uskutočňovala v priestoroch prepojených v logickom poradí zodpovedajúcim postupnosti operácií a požadovanej úrovni čistoty.
4. Usporiadanie pracovného priestoru a priestoru na priebežné skladovanie je primerané, aby sa minimalizovalo riziko zámenny rôznych produktov alebo ich zložiek, aby sa predišlo krížovej kontaminácii a aby sa minimalizovalo riziko vynechania alebo nesprávneho prevedenia ktoréhokoľvek kroku výroby alebo kontroly.
5. Ak sú materiály používané pri výrobe veterinárneho lieku, medziproduktu alebo nerozplneného produktu vystavené pôsobeniu prostredia, vnútorné povrchy priestoru (steny, podlahy a stropy) sú hladké, bez trhlín a otvorených spojov, neuvolňujú sa z nich častice a možno ich ľahko a účinne čistiť a v prípade potreby dezinfikovať.

6. Potrubia, svetidlá, ventilácia a iné služby sa navrhujú a umiestňujú tak, aby sa predišlo vzniku výklenkov, ktoré sa ťažko čistia. Na účely údržby sú podľa možnosti prístupné z vonkajšej strany výrobných priestorov.
7. Odtoky majú primeranú veľkosť a sú vybavené vpustmi so zabezpečením proti spätnému prúdeniu odpadu. Ak je to možné, treba sa vyhnúť otvoreným kanálom, pokiaľ sú však potrebné, sú plytké, aby sa uľahčilo čistenie a dezinfekcia.
8. Výrobné priestory sú účinne vetrané zariadeniami na reguláciu vzduchu (vrátane teploty a v prípade potreby vlhkosti a filtrácie), ktoré sú vhodné pre produkty, s ktorými sa manipuluje, pre operácie, ktoré sa v priestoroch vykonávajú, ako aj pre vonkajšie prostredie.
9. V prípadoch, keď vzniká prach, napríklad pri vzorkovaní, vážení, miešaní a spracúvaní alebo pri balení suchých produktov, prijímajú sa osobitné opatrenia, aby sa predišlo krížovej kontaminácii a uľahčilo sa čistenie.

Článok 14

Priestory kontroly kvality

1. Priestory kontroly kvality sú vo všeobecnosti oddelené od výrobných priestorov. Navzájom oddelené sú aj laboratóriá na kontrolu biologických látok, mikrobiologických látok a rádioizotopov. Vo výrobnom priestore sa však môžu vykonávať medzioperačné kontroly za predpokladu, že nepredstavujú žiadne riziko pre produkty.
2. Priestory kontroly kvality sa navrhnu tak, aby vyhovovali operáciám, ktoré sa v týchto priestoroch majú vykonávať. Počas testovania je k dispozícii dostatočný priestor, aby sa predišlo zámene a krížovej kontaminácii. Je k dispozícii primeraný priestor na uskladnenie vzoriek a záznamov. Oddelené miestnosti môžu byť potrebné aj na ochranu citlivých prístrojov pred vibráciami, elektrickým rušením, vlhkosťou alebo akýmkoľvek inými podmienkami, ktoré môžu negatívne ovplyvniť ich fungovanie.
3. V priestoroch kontroly kvality, v ktorých sa manipuluje s nebezpečnými látkami, ako sú biologické vzorky, sa prijímajú osobitné bezpečnostné opatrenia.

Článok 15

Skladovacie priestory

1. Skladovacie priestory majú dostatočnú kapacitu, aby umožňovali riadne skladovanie rôznych kategórií materiálov a produktov vrátane produktov v karanténe a prepustených, zamietnutých, vrátených alebo stiahnutých produktov.
2. Príjmové a expedičné priestory chránia materiály a produkty pred poveternostnými vplyvmi. Príjmové priestory sú navrhnuté a vybavené tak, aby sa obaly s prijatými materiálmi mohli pred uskladnením v prípade potreby vyčistiť.
3. Materiály alebo produkty, ktoré predstavujú osobitné riziko, sa skladujú v bezpečných a zabezpečených priestoroch.
4. Ak je karanténny status zabezpečený skladovaním v oddelených priestoroch, tieto priestory sú jasne označené a vstup do nich je obmedzený na oprávnených pracovníkov. Každý systém, ktorý nahrádza fyzickú karanténu, poskytuje rovnocennú bezpečnosť.
5. Na skladovanie zamietnutých, stiahnutých alebo vrátených materiálov alebo produktov sú k dispozícii oddelené priestory. Ak sa vzorkovanie vykonáva v skladovacích priestoroch, vykonáva sa tak, aby sa predišlo kontaminácii alebo krížovej kontaminácii.

Článok 16

Pomocné priestory

1. Miestnosti na odpočinok a občerstvenie sú oddelené od výrobných a skladovacích priestorov a priestorov kontroly kvality. Toalety nesmú byť v priamom kontakte s výrobnými a skladovacími priestormi ani s priestormi kontroly kvality.

2. Údržbárske dielne sú, pokiaľ je to možné, oddelené od výrobných priestorov. Ak sa diely a nástroje skladujú vo výrobnom priestore, sú uložené v miestnostiach alebo skrinách vyhradených na tento účel.
3. Zvieratá sa držia v oddelených priestoroch so samostatným vchodom a vzduchotechnickým zariadením.

Článok 17

Kontrola teploty a prostredia

1. Podmienky osvetlenia, teploty, vlhkosti a ventilácie sú primerané a také, aby priamo ani nepriamo nežiaduco neovplyvňovali veterinárne lieky počas ich výroby a skladovania ani presné fungovanie zariadení. Ak sa vyžadujú osobitné podmienky (napr. teplota, vlhkosť), špecifikujú sa a monitorujú.
2. Na mieste výroby sa uplatňujú vhodné opatrenia na monitorovanie kľúčových parametrov prostredia.

Článok 18

Zariadenia

1. Zariadenia používané pri výrobných alebo kontrolných operáciách sú vhodné na zamýšľaný účel a nepredstavujú žiadne nebezpečenstvo pre produkt. Časti výrobných zariadení, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom, nemajú žiadne nežiaduce reaktívne, aditívne, adsorpčné ani absorpčné vlastnosti, ktoré by mohli ovplyvniť kvalitu produktu.
2. Zariadenia, ktoré sú rozhodujúce pre kvalitu produktov, podliehajú príslušnej kvalifikácii.
3. Váhy a meracie zariadenia majú primeraný rozsah a presnosť, aby sa zabezpečila presnosť váženia.
4. Zariadenia sú prevádzkované a udržiavané tak, aby sa minimalizovalo riziko chýb a aby sa predchádzalo kontaminácii, krížovej kontaminácii a vo všeobecnosti každému nežiaducemu vplyvu na kvalitu produktu.
5. Zariadenia sa vhodne kalibrujú, preverujú alebo kontrolujú v určených intervaloch, aby sa zabezpečilo primerané fungovanie. V prípade automatizovaných systémov kontroly zahŕňajú hodnotenie schopnosti systému zabezpečiť integritu údajov. O týchto kontrolách sa vedú príslušné záznamy. Dodatočné požiadavky týkajúce sa používania automatizovaných systémov sú stanovené v prílohe IV.
6. Zariadenia sa primerane čistia, aby sa zabránilo riziku kontaminácie produktov. Postupy čistenia alebo dekontaminácie sú podrobne opísané v písomnej forme, pričom sa zabezpečí, aby sa čistiace zariadenie nestalo zdrojom kontaminácie. Zariadenia sa skladujú len v čistom a suchom stave.
7. Umiestnenie a inštalácia zariadení sú primerané, aby sa minimalizovalo riziko chýb alebo kontaminácie. Zariadenia vrátane laboratórneho vybavenia sa vo všeobecnosti nepresúvajú medzi vysokorizikovými priestormi. Ak sa zariadenia presúvajú medzi vysokorizikovými priestormi, uplatňujú sa vhodné opatrenia, aby sa zabránilo riziku krížovej kontaminácie. V prípade potreby sa prehodnotí aj kvalifikačný status presúvaných zariadení.
8. Fixné potrubie je zreteľne označené a uvádza sa na ňom obsah a prípadne smer toku.
9. Voda na farmaceutické použitie a prípadne aj iné vodovodné potrubia sa dezinfikujú podľa písomných postupov, v ktorých sa podrobne stanovujú akčné limity mikrobiologickej kontaminácie a opatrenia, ktoré sa majú prijať.
10. Chybné zariadenia sa z výrobných priestorov a priestorov kontroly kvality odstránia alebo, ak ich odstránenie nie je možné, jasne sa označia ako chybné.

Článok 19

Kvalifikácia priestorov a zariadení

1. Priestory a zariadenia používané pri výrobe veterinárnych liekov vrátane vybavenia a systémov sú primerane kvalifikované, aby sa zabezpečilo, že sú vhodné na zamýšľané operácie. Kvalifikácia sa uskutoční v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe V.
2. Rozhodnutia o rozsahu a miere kvalifikácie sa zakladajú na posúdení rizík, ktoré sa zdokumentuje.
3. Pred začatím výroby nového typu veterinárneho lieku v priestoroch, ktoré už boli kvalifikované, výrobca posúdi, či je potrebná rekvalifikácia so zreteľom na osobitné riziká a vlastnosti nového výrobného procesu alebo nového produktu.
4. Priestory a zariadenia sa v primeraných intervaloch opätovne hodnotia, aby sa potvrdilo, že sú naďalej vhodné na zamýšľané operácie.

KAPITOLA V

DOKUMENTÁCIA

Článok 20

Dokumentačný Systém

1. Vytvorí a udržiava sa dokumentačný systém, ktorý je primeraný na dosiahnutie cieľov systému farmaceutickej kvality.
2. Dokumentačný systém sa komplexne vzťahuje na pokyny a špecifikácie, ako aj na inú dokumentáciu týkajúcu sa systému farmaceutickej kvality, a zabezpečuje vedenie záznamov o činnostiach, ktoré môžu priamo alebo nepriamo ovplyvniť kvalitu veterinárnych liekov.
3. Obsah dokumentov je jednoznačný a aktuálny.
4. Dokumentácia sa môže uchovávať v rôznych formách a požiadavky stanovené v tejto kapitole sa uplatňujú bez ohľadu na formu. Ak sa používajú elektronické systémy, systémy fotografických médií, systémy videozáznamov alebo iné systémy na spracovanie údajov, príslušné systémy sa najprv validujú, aby sa zabezpečilo, že tieto systémy sú vhodné na primerané uchovávanie údajov počas požadovaného obdobia uchovávania.

Článok 21

Špecifikácie a pokyny

1. Špecifikácie a pokyny sa stanovujú prehľadne a sú jasne vypracované.
2. Špecifikácie materiálov používaných pri výrobe veterinárnych liekov a hotových produktov, ako aj výrobné pokyny, sú primerané na zabezpečenie súladu s podmienkami povolenia na uvedenie na trh a požadovanej úrovne kvality. Dokumentujú sa najmä:
 - a) špecifikácie pre účinné látky a iné látky používané pri výrobe veterinárneho lieku a pre materiály na vnútorné obaly vrátane týchto údajov:
 - opis použitých účinných látok alebo iných látok vrátane všetkých relevantných informácií potrebných na predchádzanie riziku chyby (napr. použitie interných kódov) a identifikácia schváleného dodávateľa (dodávateľov). V prípade potreby sa uvedie odkaz na liekopisnú monografiu,

- kvalitatívne a kvantitatívne požiadavky, prípadne aj kritériá prijateľnosti,
 - pokyny na vzorkovanie a testovanie, ak je to vhodné,
 - podmienky skladovania a prípadne osobitné bezpečnostné opatrenia pri manipulácii,
 - maximálne obdobie skladovania;
- b) špecifikácie pre medziprodukty a nerozplnené produkty vrátane kritérií prepúšťania a maximálnej dĺžky skladovania sa stanovia pre kritické kroky a pri nákupe alebo expedícii týchto produktov;
- c) špecifikácie pre hotové produkty, najmä:
- názov alebo identifikácia produktu a prípadne referenčný kód,
 - opis liekovej formy a balenia,
 - pokyny na vzorkovanie a testovanie,
 - kvalitatívne a kvantitatívne požiadavky s limitmi prijateľnosti,
 - podmienky skladovania a prípadne osobitné bezpečnostné opatrenia pri manipulácii,
 - čas použiteľnosti;
- d) výrobné pokyny (vrátane opisu hlavných zariadení, ktoré sa majú použiť) a medzioperačné kontroly vrátane týchto údajov:
- názov produktu s referenčným kódom produktu, ktorý sa vzťahuje na jeho špecifikáciu,
 - opis liekovej formy, sily produktu a veľkosti šarže,
 - zoznam všetkých materiálov, ktoré sa majú použiť, a príslušné množstvá každého z nich,
 - údaj o očakávanom konečnom výťažku s prijateľnými limitmi a prípadne o príslušných priebežných výťažkoch,
 - označenie miesta, kde sa má príslušný krok uskutočniť, a hlavných zariadení, ktoré sa majú použiť,
 - uvedenie metód, ktoré sa majú použiť na prípravu kritických zariadení (napr. čistenie, montáž, kalibrácia, sterilizácia) alebo odkaz na ne,
 - podrobné postupné pokyny, ktoré sa majú dodržiavať (napr. overenie toho, či sa v zariadeniach a na pracovnej stanici nenachádzajú predchádzajúce produkty, kontroly materiálov, predbežné úpravy, postupnosť pridávania materiálov, kritické parametre procesu, ako je čas, teplota atď.),
 - pokyny pre všetky medzioperačné kontroly spolu s ich limitmi,
 - v prípade potreby požiadavky na hromadné skladovanie produktov vrátane obalu, označovania a prípadne osobitných podmienok skladovania,
 - všetky osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré je potrebné dodržiavať;
- e) pokyny na balenie pre každý veterinárny liek a veľkosť balenia vrátane týchto údajov:
- názov produktu, ako aj číslo šarže nerozplneného produktu a hotového produktu,
 - opis jeho liekovej formy a prípadne sily,
 - veľkosť balenia vyjadrená počtom, hmotnosťou alebo objemom produktu v konečnom obale,
 - úplný zoznam všetkých požadovaných obalových materiálov vrátane množstiev, veľkostí a typov, s kódom alebo referenčným číslom týkajúcim sa špecifikácie každého obalového materiálu,

- príslušné pokyny s uvedením zariadení, ktoré sa majú použiť, a príslušné bezpečnostné opatrenia vrátane potreby dôkladného preskúmania priestoru a zariadení s cieľom zistiť pred začatím operácií, či je linka prázdna,
- podrobnosti o medzioperačných kontrolách s pokynmi na vzorkovanie a hranicami prijateľnosti.

3. Dokumenty obsahujúce špecifikácie a pokyny vrátane akýchkoľvek zmien sú schválené, podpísané a datované oprávnenými osobami a je určený dátum uvedenia do prevádzky. Prijmú sa opatrenia na zabezpečenie toho, aby sa používala len aktuálna verzia dokumentu.

Článok 22

Záznamy

1. Vedú sa primerané záznamy, ktoré umožnia sledovať celú históriu šarže. Dokumentujú sa minimálne tieto údaje:
 - a) záznamy o prijatí každej dodávky materiálov použitých pri výrobe veterinárnych liekov vrátane nerozplnených produktov, medziproduktov a obalových materiálov. Záznamy o prijatí obsahujú:
 - názov materiálu na dodacom liste a obaloch, ako aj prípadný interný názov alebo interný kód,
 - názov dodávateľa a výrobcu,
 - číslo šarže alebo referenčné číslo dodávateľa,
 - celkové množstvo a počet prijatých obalov,
 - dátum doručenia,
 - číslo šarže pridelené po prijatí,
 - akékoľvek relevantné pripomienky;
 - b) záznam o výrobe šarže, ktorý obsahuje tieto informácie:
 - názov produktu a číslo šarže,
 - dátumy a časy začatia výroby, jej kritických medzikrokov a ukončenia,
 - číslo šarže alebo kontrolné číslo analýzy a skutočne navážené množstvá každého použitého materiálu,
 - identifikáciu (napr. prostredníctvom iniciál alebo iného vhodného systému) obsluhy, ktorá vykonala každý významný krok, a prípadne osoby, ktorá tieto operácie skontrolovala,
 - záznam o medzioperačných kontrolách a iniciály obsluhy, ktorá ich vykonala,
 - podrobnosti o vykonaných výrobných operáciách a identifikáciu hlavných použitých zariadení,
 - výťažnosť produktu získanú v príslušných krokoch výroby,
 - poznámky o akýchkoľvek problémoch alebo neobvyklých udalostiach, ktoré môžu mať vplyv na kvalitu produktu, vrátane príslušných podrobností, s podpísaným povolením na akúkoľvek odchýlku od výrobných pokynov,
 - schválenie záznamu o výrobe šarže osobou zodpovednou za spracovateľské operácie.

Ak sa validovaný proces kontinuálne monitoruje a kontroluje, záznam o šarži sa môže obmedziť na automaticky generované správy so súhrnmi o zhode a správy o výnimkách alebo údajoch mimo špecifikácie;

- c) záznam o balení šarže, ktorý obsahuje tieto informácie:
- názov produktu a číslo šarže,
 - dátumy a časy baliacich operácií,
 - identifikáciu (napr. prostredníctvom iniciál alebo iného vhodného systému) obsluhy, ktorá vykonala každý významný krok, a prípadne osoby, ktorá tieto operácie skontrolovala,
 - záznamy o kontrolách súladu s pokynmi na balenie vrátane výsledkov medzioperačných kontrol,
 - podrobnosti o vykonaných baliacich operáciách a identifikáciu hlavných zariadení a použitých baliacich liniek,
 - vždy, keď je to možné, vzorky použitých tlačných obalových materiálov vrátane kódovania šarže, dátumu expirácie a akýchkoľvek dotlačených údajov,
 - poznámky o akýchkoľvek problémoch alebo neobvyklých udalostiach, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu produktu, vrátane podrobností, s podpísaným povolením na akúkoľvek odchýlku od baliacich pokynov,
 - množstvá a referenčné čísla alebo identifikáciu všetkých vydaných, použitých, zničených alebo vrátených tlačných obalových materiálov a nerozplneného produktu a množstvá získaného produktu, aby sa zabezpečilo primerané zosúladienie. Tieto informácie sa môžu vynechať, ak sú zavedené elektronické kontroly,
 - schválenie záznamu o balení šarže osobou zodpovednou za baliace operácie.
2. Záznamy sa vyhotovujú alebo dopĺňajú v čase vykonania jednotlivých činností a takým spôsobom, aby bolo možné vysledovať všetky významné činnosti týkajúce sa výroby veterinárnych liekov.
3. Pre hlavné alebo kritické analytické testy, pre výrobné zariadenia a pre priestory, v ktorých bol produkt spracovaný, sa vedú denníky. Používajú sa na zaznamenávanie v chronologickom poradí, podľa potreby, každého použitia priestoru, zariadenia alebo metódy, kalibrácie, údržby, čistenia alebo opravy vrátane dátumov a totožnosti osôb, ktoré takéto operácie vykonali.
4. Príslušné záznamy tvoria základ pre posúdenie vhodnosti certifikácie a prepustenia konkrétnej šarže.

Článok 23

Ďalšia dokumentácia

1. Politiky a postupy uplatňované na zabezpečenie kvality produktu sú riadne zdokumentované, vrátane:
 - a) odbornej prípravy;
 - b) validácie výrobného procesu a príslušných analytických metód;
 - c) kvalifikácie priestorov a zariadení (vrátane vybavenia a systémov);
 - d) postupov alebo pokynov na manipuláciu s materiálmi a produktmi;
 - e) postupov prepúšťania a zamietania materiálov a produktov;
 - f) postupov čistenia a ich validácie, ktoré sú v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe V;
 - g) postupov týkajúcich sa kontroly kvality;
 - h) údržby a kalibrácie zariadení;

- i) monitorovania prostredia;
 - j) vyšetrovania odchýlok a nesúladi;
 - k) postupov riešenia sťažností týkajúcich sa kvality a stiahnutia alebo vrátenia produktov;
 - l) postupov na narábanie so zmenami vo výrobnom procese (kontrola zmien);
 - m) interných auditov, ako aj auditov dodávateľov a subdodávateľov;
 - n) prípadného transferu technológií.
2. Pre hlavné výrobné a testovacie zariadenia sú k dispozícii jasné operačné postupy.
3. Pre každé miesto výroby zapojené do výroby veterinárnych liekov sa vypracuje hlavný súbor o mieste výroby, ktorý obsahuje stručný opis priestorov a činností vykonávaných na mieste výroby a zavedeného systému kvality. Vzor je uvedený v prílohe VI.

Článok 24

Obdobia uchovávaní

1. Dokumentácia o šarži sa uchováva jeden rok po expirácii šarže, na ktorú sa vzťahuje, alebo najmenej päť rokov po certifikácii šarže kvalifikovanou osobou, podľa toho, ktoré obdobie je dlhšie.
2. Kritická dokumentácia, ktorá dokladá informácie v povolení na uvedenie na trh, sa uchováva počas platnosti povolenia vrátane príslušných nespracovaných údajov, ako sú údaje týkajúce sa validácie alebo stability. Môže sa považovať za prijateľné vyradiť určitú dokumentáciu, ako sú nespracované údaje podporujúce validačné správy alebo správy o stabilite, ak boli údaje nahradené úplným súborom nových údajov. Odôvodnenie tohto postupu sa zdokumentuje a zohľadnia sa požiadavky na uchovávanie dokumentácie o šaržiach. V prípade údajov o validácii procesu sa sprievodné nespracované údaje uchovávajú najmenej tak dlho, ako záznamy o všetkých šaržiach, ktorých prepustenie bolo doložené na základe tejto validácie.
3. V prípade ostatných typov dokumentácie závisí obdobie uchovávaní od prevádzkovej činnosti, ktorú dokumentácia dokladá.

Článok 25

Integrita údajov

1. Zavedú sa vhodné opatrenia na zabezpečenie integrity údajov od okamihu ich vytvorenia a počas celého obdobia uchovávaní vrátane:
- a) zavedenia opatrení na ochranu údajov pred náhodnou stratou alebo poškodením, s použitím vhodných metód, ako je duplikácia alebo zálohovanie a prenos do iného systému;
 - b) zavedenia opatrení na ochranu údajov pred neoprávneným zasahovaním alebo neoprávnenou manipuláciou. V prípade automatizovaných systémov sa zavedú vhodné kontrolné mechanizmy na obmedzenie prístupu na oprávnené osoby, ako je napríklad používanie kľúčov, prístupových kariet, osobných kódov s heslami, biometrických údajov alebo obmedzený prístup k počítačovému vybaveniu a priestorom na uchovávanie údajov. Typ bezpečnostných kontrol sa prispôbi kritickosti automatizovaného systému;
 - c) vykonávania opatrení na zabezpečenie presnosti, úplnosti, dostupnosti a čitateľnosti dokumentov počas celého obdobia uchovávaní. Ručne písané záznamy sa vyhotovujú jasne, čitateľne a nezmazateľne.

Zavedené opatrenia zodpovedajú rizikám a kritickosti údajov.

2. Vydávanie, revízie, nahrádzanie a zrušenie všetkých dokumentov sa kontroluje vedením záznamov o všetkých revíziách (história revízií).
3. Každá zmena vykonaná v dokumentácii je podpísaná a datovaná. Zmeny umožňujú prečítanie pôvodných informácií. V prípade potreby sa zaznamenáva dôvod zmeny.

KAPITOLA VI

VÝROBA

Článok 26

Všeobecné požiadavky na výrobu

1. Výrobné operácie (vrátane baliacich operácií) a kontroly sa riadia jasne vymedzenými postupmi, ktoré sú určené na zabezpečenie kvality produktu a súladu s požiadavkami stanovenými v príslušnom povolení na výrobu a povolení na uvedenie na trh.
2. Výrobné kroky, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu alebo reprodukovateľnosť výroby, vrátane ich významných zmien, sa validujú. Na zabezpečenie toho, aby takéto výrobné procesy boli naďalej schopné dosahovať zamýšľané výsledky, sa vyžaduje pravidelná revalidácia. Validácia procesu spĺňa požiadavky stanovené v prílohe V.
3. Výrobné procesy sa riadne dokumentujú, pravidelne skúmajú a podľa potreby sa zlepšujú. Pred zavedením akýchkoľvek zmien výrobného procesu sa zváži ich vplyv na kvalitu hotového produktu a v súvislosti s potrebou zabezpečiť konzistentnú výrobu. Žiadna zmena špecifikácií a postupov opísaných v dokumentácii dokladajúcej povolenie na uvedenie na trh sa nesmie vykonať pred získaním príslušného schválenia od príslušných orgánov, s výnimkou zmien, ktoré si nevyžadujú posúdenie v súlade s článkom 61 nariadenia (EÚ) 2019/6.
4. Na medzioperačné kontroly sú k dispozícii primerané a dostatočné zdroje.
5. V čo najväčšej možnej miere sa treba vyhnúť akýmkoľvek odchýlkam od pokynov alebo postupov. Ak dôjde k odchýlke, po posúdení jej vplyvu na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť ju písomne schváli zodpovedná osoba za prípadnej za účasti kvalifikovanej osoby. Odchýlky sa vyšetrujú s cieľom identifikovať hlavnú príčinu a podľa potreby zaviesť nápravné a preventívne opatrenia.
6. Výrobca oznámi držiteľovi povolenia na uvedenie na trh všetky obmedzenia vo výrobných operáciách, ktoré môžu viesť k neobvyklému obmedzeniu dodávok veterinárneho lieku.

Článok 27

Manipulácia s materiálmi a produktmi

1. Manipulácia s materiálmi a produktmi vrátane aspektov súvisiacich s príjmom, karanténou, so vzorkovaním, skladovaním, s označovaním a balením sa vykonáva v súlade s písomnými postupmi alebo pokynmi a podľa potreby sa zaznamenáva.
2. Všetky prijaté materiály sa skontrolujú, aby sa zabezpečilo, že zásielka zodpovedá objednávke.
3. V prípade potreby sa obaly očistia. Poškodenie obalov a akýkoľvek iný problém (napr. dôkaz o neoprávnenej manipulácii s uzáverom alebo dôkaz o porušení integrity obalu), ktorý môže nežiaduco ovplyvniť kvalitu materiálu, sa vyšetrí, zaznamená a oznámi oddeleniu zodpovednému za kontrolu kvality.
4. Podmienky prepravy nerozplnených produktov, medziproduktov a vzoriek sa overujú, aby sa zabezpečilo dodržiavanie všetkých stanovených podmienok.
5. Prichádzajúce materiály sa ihneď po prijatí fyzicky alebo administratívne umiestnia do karantény, kým po overení zhody s príslušnými špecifikáciami ich prepustenie nepovolí zodpovedná osoba. Ak sa jedna dodávka materiálu skladá z rôznych šarží, každá šarža sa na účely vzorkovania, testovania a prepustenia posudzuje samostatne.

6. Všetky materiály sa skladujú za vhodných podmienok, aby sa zabezpečila ich kvalita, a usporiadaným spôsobom, ktorý umožňuje oddelenie šarží (fyzické alebo elektronické) a rotáciu zásob.

7. Obaly sú vhodne označené vrátane:

- a) určeného názvu produktu a odkazu na interný kód, ak sa používa;
- b) čísla šarže uvedeného pri prijíme;
- c) stavu obsahu (napr. v karanténe, testované, prepustené, zamietnuté), ak je to vhodné;
- d) dátumu expirácie, po ktorom je potrebné opätovné testovanie, ak je to vhodné.

Ak sa používajú plne automatizované systémy skladovania, všetky informácie uvedené v písmenách a) až d) nemusia byť v čitateľnej forme uvedené na etikete.

8. Počas celého výrobného procesu sú všetky materiály, obaly s nerozplnenými produktmi, hlavné zariadenia a prípadne používané miestnosti označené alebo inak identifikované s uvedením spracúvaného produktu alebo materiálu, jeho sily (ak je to vhodné) a čísla šarže. V prípade potreby sa v tomto označení uvedie aj výrobný krok.

9. Pri manipulácii so suchými materiálmi alebo produktmi sa prijímajú osobitné bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo vzniku a šíreniu prachu, najmä v prípade vysokoúčinných alebo senzibilizujúcich materiálov.

Článok 28

Kvalifikácia dodávateľov a dodržiavanie špecifikácií

1. Dodávatelia materiálov používaných pri výrobe veterinárneho lieku sa schvaľujú po overení ich vhodnosti. V prípade kritických materiálov sa vyžaduje kvalifikácia dodávateľov. Úroveň dohľadu nad dodávateľmi je primeraná rizikám, ktoré jednotlivé materiály predstavujú pre kvalitu produktu.

2. Požiadavky na kvalitu (špecifikácie) materiálov používaných pri výrobe veterinárnych liekov sa dohodnú s dodávateľom a zdokumentujú sa.

3. Súlad s požiadavkami stanovenými v povolení na uvedenie na trh sa overuje vhodným testovaním. Úroveň požadovaného dohľadu a ďalšieho testovania je primeraná rizikám. Stratégia testovania je odôvodnená a vykoná sa minimálne identifikačná kontrola každej šarže prostredníctvom testov vykonaných na vzorkách odobraných zo všetkých obalov. Vzorkovanie časti obalov je prijateľné len vtedy, keď sú zavedené validované postupy založené na zásadách riadenia rizík pre kvalitu, ktoré majú zabezpečiť správne označovanie obalov a riešia sa potenciálne riziká pre kvalitu, napríklad prostredníctvom kvalifikácie dodávateľa.

V primeraných intervaloch sa so zreteľom na riziká vykonáva úplná analýza účinných látok a iných kritických materiálov a výsledky sa porovnávajú s analytickým certifikátom od výrobcu alebo dodávateľa, aby sa skontrolovala ich spoľahlivosť. Testovanie môže byť zabezpečené externe. Ak sa pri tomto testovaní zistí akákoľvek nezrovnalosť, vyšetrí sa a prijmú sa vhodné opatrenia. Prijímanie analytických certifikátov od výrobcu alebo dodávateľa materiálu sa preruší, kým sa tieto opatrenia nevykonajú.

4. Pred zredukovaním interného testovania sa vyžaduje dostatočná skúsenosť s príslušným dodávateľom alebo výrobcom účinných látok vrátane posúdenia predtým prijatých šarží a zhody v minulosti. Každá významná zmena vo výrobných alebo testovacích procesoch účinných látok sa tiež považuje za relevantný faktor.

5. Vo vhodných intervaloch sa vykonávajú audity u výrobcov a distribútorov účinných látok na základe prístupu založeného na riziku s cieľom potvrdiť, že sa dodržiava správna výrobná prax a správna distribučná prax a poskytnuté špecifikácie. Osobitnú pozornosť treba venovať novej krížovej kontaminácii z iných materiálov na mieste. Nedostatky sa jasne identifikujú a podľa potreby sa vykonávajú nápravné a preventívne opatrenia.

Článok 29

Predchádzanie krížovej kontaminácii

1. V priestoroch určených na výrobu veterinárnych liekov a so zariadeniami určenými na výrobu veterinárnych liekov sa vo všeobecnosti nesmú vyrábať iné produkty než sú lieky, pokiaľ sa účinne neuplatňujú opatrenia na predchádzanie krížovej kontaminácii. Predovšetkým sa treba vyhnúť výrobe alebo skladovaniu chemických látok používaných v biocídnych výrobkoch a prípravkoch na ochranu rastlín v priestoroch, ktoré sa používajú na výrobu alebo skladovanie veterinárnych liekov, s výnimkou prípadov, keď sa tá istá látka a jej trieda používa aj na výrobu veterinárnych liekov.
2. Ak sa veterinárne lieky vyrábajú v priestore, ktorý je spoločný s inými produktmi, ako sú lieky, v tomto priestore sa uplatňuje správna výrobná prax pre lieky.
3. Operácie s rôznymi produktmi sa nesmú vykonávať súčasne alebo po sebe v tej istej miestnosti, pokiaľ nie je vylúčené riziko zámenny alebo krížovej kontaminácie.
4. Pred začatím akejkoľvek výrobnej operácie sa prijímú opatrenia na zabezpečenie toho, aby pracovný priestor a zariadenia boli čisté a zbavené všetkých materiálov, produktov, rezíduí produktov alebo dokumentov, ktoré nie sú potrebné pre aktuálnu operáciu. Zabráni sa zámene materiálov.
5. V každom výrobnom kroku sa produkty a materiály chránia pred mikrobiálnou a inou kontamináciou. Riziko krížovej kontaminácie sa posudzuje so zreteľom na vlastnosti produktu a výrobný proces. Posúdi sa riziko náhodnej krížovej kontaminácie v dôsledku nekontrolovaného uvoľňovania prachu, plynov, pár, aerosólov, genetického materiálu alebo organizmov z účinných látok alebo iných materiálov používaných pri výrobe, z rezíduí na zariadeniach a z odevu obsluhy.
6. Zavedú sa opatrenia na predchádzanie krížovej kontaminácii, identifikované na základe zásad riadenia rizík pre kvalitu. Medzi opatrenia, ktoré možno zvážiť v záujme predchádzania krížovej kontaminácii, patria:
 - a) vyhradenie celého miesta výroby alebo samostatného izolovaného výrobného priestoru na základe kampane (oddelenie v čase), po ktorom nasleduje proces čistenia s validovanou účinnosťou;
 - b) používanie oddelených priestorov;
 - c) používanie uzavretých systémov na spracovanie a prenos materiálu alebo produktov;
 - d) používanie priepustov a kaskády tlakov na obmedzenie potenciálnych kontaminantov prenášaných vzduchom v rámci určeného priestoru;
 - e) používanie systémov fyzických bariér vrátane izolátorov ako opatrení na izoláciu;
 - f) určenie konkrétnych zariadení alebo ich určitých častí (napr. filtrov) pre daný typ produktu s konkrétnym rizikovým profilom;
 - g) využívanie jednorazových technológií;
 - h) vykonávanie validovaných čistiacich alebo dekontaminačných postupov prispôbených osobitným vlastnostiam produktu a výrobného procesu. Potrebné postupy čistenia alebo dekontaminácie vrátane ich frekvencie sa určia na základe posúdenia rizík;
 - i) iné vhodné organizačné opatrenia, ako je napríklad uchovávanie osobitného ochranného odevu v priestoroch, v ktorých sa spracúvajú produkty s vysokým rizikom kontaminácie, zavedenie primeraných opatrení na nakladanie s odpadom, kontaminovanou oplachovou vodou a znečistenými ochrannými odevmi alebo zavedenie obmedzení pohybu pracovníkov.
7. Stratégia kontroly sa zaoberá všetkými potenciálnymi rizikami vrátane opatrení na úrovni priestorov, zariadení a pracovníkov, kontrol materiálov používaných pri výrobe, zavedenia účinných sterilizačných a sanitačných postupov a primeraných systémov monitorovania. Súhrnom uplatňovaných opatrení sa zabezpečí, aby nedošlo ku kontaminácii produktov vyrábaných na mieste výroby. Nie je možné výlučne sa spoliehať na žiadny koncový proces ani test hotového produktu.

8. Účinnosť zavedených opatrení sa pravidelne preskúmava podľa stanovených postupov. Toto posúdenie vedie v prípade potreby k zavedeniu nápravných a preventívnych opatrení.

Článok 30

Baliace operácie

1. Na každom baliacom mieste alebo linke je uvedený názov a číslo šarže produktu, s ktorým sa manipuluje.
2. Obaly, do ktorých sa rozplňuje produkt, sú pred rozplnením čisté. Čo najskôr po rozplnení a utesnení nasleduje označenie. Ak to nie je možné, použijú sa vhodné postupy, aby sa zabránilo zámene alebo nesprávnemu označeniu.
3. Kontroluje a zaznamenáva sa správne vykonávanie tlačových operácií (napríklad čísla kódov, dátumy expirácie). Vytlačené a reliéfne informácie na obalových materiáloch sú zreteľné a odolné voči vyblednutiu alebo zmazaniu.
4. Kontroluje sa, či všetky elektronické čítačky kódov, počítadlá etikiet alebo podobné zariadenia fungujú správne.
5. Zavedú sa vhodné opatrenia, aby sa predišlo zámene, napríklad skladovanie a preprava nastrihaných etikiet a iných nepripevnených tlačných materiálov v samostatných uzavretých obaloch. Osobitnú pozornosť treba venovať prípadom používania nastrihaných etikiet a dotláčaniu vykonávanému mimo linky. Aby sa predišlo zámene, je vo všeobecnosti vhodnejšie používať etikety na kotúčoch než nastrihané etikety.
6. Počas balenia sa na produkte vykonávajú tieto kontroly:
 - a) celkový vzhľad obalov;
 - b) či sú obaly úplné;
 - c) či sa používajú správne produkty a obalové materiály;
 - d) či je prípadné dotlačenie správne;
 - e) správne fungovanie kontrolných zariadení linky.

Vzorky odobrané z baliacej linky sa nevracajú.

7. Akákoľvek významná alebo neobvyklá nezrovnalosť zistená počas zosúlaďovania množstva nerozplneného produktu a obalových materiálov a počtu vyrobených jednotiek sa vyšetrí a vyrieši pred prepustením produktu.
8. Neaktuálny alebo zastaraný vnútorný obalový materiál alebo tlačný obalový materiál sa zničí a takáto likvidácia sa zaznamená. V prípade vrátenia nekódovaných tlačných materiálov do skladu sa dodrží zdokumentovaný postup.

Článok 31

Zamietnuté, regenerované a vrátené materiály

1. Zamietnuté materiály sú zreteľne označené a uložené oddelene v priestoroch s obmedzeným vstupom. Buď sa vrátia dodávateľom, alebo sa v prípade potreby opätovne spracujú alebo zničia. Akékoľvek prijaté opatrenie schvaľujú a zaznamenávajú oprávnení pracovníci.
2. Opätovné spracovanie zamietnutých materiálov možno akceptovať len výnimočne a za predpokladu, že neovplyvní kvalitu finálneho produktu a že sú splnené špecifikácie stanovené v povolení na uvedenie na trh. Regenerovanie materiálov, ktoré spĺňajú požadované špecifikácie, z odlišnej šarže je možné len po vyhodnotení rizík vrátane možného vplyvu na čas použiteľnosti. Vedú sa o tom záznamy.
3. Potrebu dodatočného testovania akéhokoľvek hotového produktu, ktorý bol opätovne spracovaný alebo do ktorého bol zapracovaný opätovne spracovaný materiál, posúdi oddelenie kontroly kvality.

4. Vrátené produkty, ktoré opustili kontrolu výrobcu, sa zničia, pokiaľ ich kvalitu nepotvrdí oddelenie kontroly kvality. Pri tomto posudzovaní sa zohľadňuje povaha produktu, jeho stav a história, akékoľvek osobitné podmienky skladovania a čas, ktorý uplynul od jeho prepustenia. Ak vznikne akákoľvek pochybnosť o kvalite produktu, nepovažuje sa za vhodný na opätovné prepustenie ani opätovné použitie. Všetky prijaté opatrenia sa zaznamenajú.

Článok 32

Používanie ionizujúceho žiarenia

Používanie ionizujúceho žiarenia pri výrobe veterinárnych liekov spĺňa dodatočné požiadavky stanovené v prílohe VII.

KAPITOLA VII

KONTROLA KVALITY

Článok 33

Všeobecné požiadavky na kontrolu kvality

1. Zriadi sa a udržiava oddelenie kontroly kvality nezávislé od ostatných oddelení.
2. Oddeleniu kontroly kvality sa pridelia primerané zdroje vrátane personálnych zdrojov, zdrojov týkajúcich sa priestorov a zariadení, aby sa zabezpečilo účinné vykonávanie kontroly kvality vzhľadom na povahu a objem výrobných činností.
3. Oddelenie kontroly kvality zabezpečí, aby sa vykonali príslušné testy a aby sa materiály neprepúšťali na použitie, ani produkty neprepúšťali na predaj alebo dodávku, kým sa ich kvalita neposúdi ako vyhovujúca. Oddelenie kontroly kvality je zodpovedné minimálne za:
 - a) vypracúvanie, validovanie a vykonávanie postupov kontroly kvality;
 - b) v náležitých prípadoch dohľad nad kontrolou referenčných a retenčných vzoriek materiálov a produktov;
 - c) zabezpečenie správneho označovania obalov s materiálmi a produktmi;
 - d) zabezpečenie monitorovania stability produktov;
 - e) účasť na vyšetrovaní sťažností týkajúcich sa kvality produktu.

Všetky činnosti uvedené v prvom pododseku písm. a) až e) sa vykonávajú v súlade s písomnými postupmi a v prípade potreby sa zaznamenávajú.

4. Vedúci kontroly kvality dohliada na všetky postupy kontroly kvality. Zodpovedá najmä za tieto úlohy:
 - a) schvaľovanie špecifikácií, pokynov na vzorkovanie, testovacích metód a iných postupov kontroly kvality;
 - b) zabezpečenie vykonania požadovaného testovania a vyhodnotenie súvisiacich záznamov;
 - c) zabezpečenie vykonania príslušných validácií;
 - d) schválenie alebo zamietnutie materiálov používaných vo výrobe, medziproduktov, nerozplnených produktov a hotových produktov;
 - e) zabezpečenie kvalifikácie a údržby priestorov a zariadení používaných na kontrolu kvality;
 - f) schvaľovanie a monitorovanie všetkých zmluvných analytikov.

5. Pracovníci zapojení do kontroly kvality mají přístup do výrobných prostorů a k všem dokumentům, které jsou potřebné na posouzení kontroly kvality, včetně:

- a) specifikací;
- b) postupů popisujících vzorkování a testování;
- c) zpráv o testování a analytických certifikátů;
- d) postupů kalibrace a kvalifikace přístrojů a údržby zařízení a příslušných záznamů;
- e) v náležitých případech záznamů o validaci testovacích metod;
- f) v případě potřeby údajů z monitorování okolního ovzduší, vody a jiného vybavení;
- g) postupů vyšetřování výsledků mimo specifikace a mimo trendu.

6. Příslušné údaje o kontrole kvality, jako jsou výsledky testů, výtahy a údaje o prostředí, se posoudí způsobem, který umožňuje vyhodnocení trendů. V případě výsledků mimo specifikací nebo významných atypických trendů se posoudí jejich možný vliv na šarže na trhu. Ak se po tomto posouzení dospěje k závěru, že může být ovlivněna kvalita veterinárního léčiva uváděného na trh nebo že možná očekávat problémy s dodávkami, informují se o tom příslušné orgány.

7. Před vypuštěním hotového veterinárního léčiva na prodej nebo distribuci se vykoná kontrola kvality. Tato kontrola se vztahuje na všechny příslušné faktory včetně výrobních podmínek, výsledků průběžných testů, preskumování dokumentace výroby (včetně balení), shody se specifikacemi hotového produktu a preskumování hotového konečného balení.

8. Činnosti kontroly kvality možná zabezpečovat externě za předpokladu, že jsou dodrženy požadavky stanovené v článku 43. Ak se testy materiálů používaných při výrobě veterinárních léčiv zabezpečují externě, výrobce nebo třetí strana vykonává audit, aby se zabezpečilo dodržování příslušných požadavků správné výrobní praxe a specifikací nebo stanovených metod.

Článek 34

Vzorkování

1. Vypracuje se vzorkovací plán, v němž se zohledňují rizika pro kvalitu veterinárního léčiva a který je cílený na různé materiály používané ve výrobním procesu, jako i různé výrobní kroky.

2. Vzorky jsou reprezentativní pro šaržu materiálů nebo produktů, z kterých byly odebrány. Vzorkování se vykonává v souladu s písemnými postupy, v kterých se uvádějí aspoň tyto skutečnosti:

- a) objem vzorků, které třeba odebrat;
- b) zařízení a nádoby, které se mají použít;
- c) bezpečnostní opatření, která třeba dodržovat, aby se zabránilo kontaminaci;
- d) další bezpečnostní opatření, která třeba dodržovat, zejména v případě sterilních nebo škodlivých materiálů;
- e) podmínky skladování odebraných vzorků;
- f) pokyny na čištění použitých zařízení.

3. Pracovníci zodpovědní za vzorkování absolvují odbornou přípravu, která se týká:

- a) technik a zařízení na vzorkování;
- b) rizik křížové kontaminace;
- c) bezpečnostních opatření, která se mají přijít v souvislosti s nestabilními nebo sterilními látkami;
- d) potřeby zaznamenat všechny neočekávané nebo neobvyklé okolnosti;
- e) dalších aspektů souvisejících s vykonáváním vzorkovacích postupů.

4. Nádoby na vzorky sú označené etiketou, kde sa uvádza obsah, číslo šarže, dátum vzorkovania a obaly, z ktorých boli vzorky odobrané. Ak sú nádoby primálne, možno zväziť použitie čiarových kódov alebo iných prostriedkov, ktoré umožňujú prístup k uvedeným informáciám.

S nádobami na vzorky sa manipuluje a skladujú sa tak, aby sa minimalizovalo riziko zámeny alebo znehodnotenia ich obsahu. Uplatňujú sa podmienky skladovania stanovené v povolení na uvedenie na trh.

5. Vzorky sa uchovávajú a sú k dispozícii príslušným orgánom počas nasledujúcich období:

a) Referenčné vzorky a/alebo retenčné vzorky z každej šarže hotového produktu sa uchovávajú najmenej jeden rok po uplynutí dátumu expirácie. Referenčná vzorka sa nachádza v hotovom vnútornom obale.

V prípade produktov v baleniach s veľkým objemom, keď nie je možné uchovávať vzorky z každej šarže v jej konečnom balení, však výrobca zabezpečí, aby sa uchovávali dostatočné reprezentatívne vzorky z každej šarže a aby obal používaný na skladovanie bol zložený z rovnakého materiálu ako vnútorný obal, v ktorom sa produkt uvádza na trh;

b) Referenčné vzorky materiálov používaných pri výrobe veterinárnych liekov, iných ako rozpúšťadlá, plyny alebo voda, sa uchovávajú najmenej dva roky po prepustení produktu. Túto lehotu možno skrátiť, ak je obdobie stability materiálu, ktoré sa uvádza v príslušnej špecifikácii, kratšie;

c) Vzorky obalových materiálov sa uchovávajú počas celého času použiteľnosti príslušného hotového produktu. Na tento účel je prijateľné aj uchovávanie tlačných materiálov ako súčasť referenčných a/alebo retenčných vzoriek.

V prípade hotových produktov sa referenčné a retenčné vzorky môžu považovať za zameniteľné.

6. Referenčné vzorky sú dostatočne veľké na to, aby umožnili vykonať aspoň dvakrát úplnú analytickú kontrolu šarže v súlade s povolením na uvedenie na trh.

7. V prípadoch, keď držiteľ povolenia na uvedenie na trh nie je subjektom zodpovedným za prepustenie šarže alebo keď je za výrobu alebo prepustenie šarže zodpovedných viacero miest, zodpovednosť za odber a uchovávanie referenčných a retenčných vzoriek sa vymedzí písomne.

8. Zabezpečí sa možnosť vykonávať príslušné testy počas celého času použiteľnosti veterinárneho lieku.

Článok 35

Testovanie

1. Testy sa vykonávajú s cieľom zabezpečiť, aby každá šarža hotového produktu spĺňala príslušné špecifikácie a bola v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Testy sa vykonávajú na vhodných krokoch výroby s cieľom kontrolovať podmienky, ktoré sú dôležité pre kvalitu produktu. Testovacie metódy sa validujú.

2. V súvislosti s vykonávanými testami sa vedú tieto záznamy:

a) názov materiálu alebo produktu a prípadne lieková forma;

b) číslo šarže a prípadne výrobca alebo dodávateľ;

c) odkazy na príslušné špecifikácie a testovacie postupy;

d) výsledky testov vrátane pozorovaní a výpočtov a odkaz na všetky analytické certifikáty;

e) dátumy testovania;

f) identifikácia osôb, ktoré vykonali testovanie;

g) identifikácia osôb, ktoré overili testovanie a výpočty, ak je to vhodné;

- h) jasné vyhlásenie o schválení alebo zamietnutí (alebo iné rozhodnutie o stave) a podpis zodpovednej osoby s dátumom;
- i) odkaz na použité zariadenia.

3. Referenčné štandardy sú vhodné na zamýšľané použitie. Stav ich kvalifikácie alebo certifikácie sa zdokumentuje. Ak existujú liekopisné referenčné štandardy z úradne uznaného zdroja, používajú sa prednostne ako primárne referenčné štandardy, pokiaľ nie je riadne odôvodnené inak. Použitie sekundárnych štandardov sa zdokumentuje a preukáže sa ich nadväznosť na primárne štandardy. Liekopisné materiály sa používajú na účel opísaný v príslušnej monografii, pokiaľ príslušný orgán nepovolí inak.

4. Materiály používané na testy kontroly kvality, ako sú reaktanty, kultivačné médiá, sklo a referenčné štandardy, majú primeranú kvalitu a používajú sa podľa pokynov výrobcu, pokiaľ nie je vedecky odôvodnené inak. Dátum expirácie reaktantov a kultivačných médií sa uvádza na etikete spolu s osobitnými podmienkami skladovania. V prípade potreby sa pri prijíme alebo pred použitím zváži overenie totožnosti alebo testovanie.

5. Ak je to vhodné, zvieratá používané na testovanie zložiek, materiálov alebo produktov sa pred použitím umiestnia do karantény. Živia a kontrolujú sa spôsobom, ktorý zabezpečí ich vhodnosť na zamýšľané použitie. Okrem toho sú identifikované a vedú sa primerané záznamy o histórii ich používania.

6. Použité mikrobiologické médiá a kmene sa dekontaminujú v súlade so štandardným postupom a likvidujú sa tak, aby sa predišlo krížovej kontaminácii.

Článok 36

Priebežný program stability

1. Po udelení povolenia na uvedenie na trh sa zavedie program na overenie, či za príslušných podmienok skladovania uvedených v povolení na uvedenie na trh a v balení určenom na uvedenie na trh zostáva veterinárny liek počas času použiteľnosti v súlade so špecifikáciami (ďalej len „priebežný program stability“).

2. Priebežný program stability sa opíše v písomnom protokole, v ktorom sa okrem iného podrobne uvedie počet šarží, testovacie metódy, ktoré sa majú použiť, kritériá prijateľnosti a intervaly testovania. Metodika v priebežnom programe stability sa môže líšiť od prístupu použitého na získanie údajov o stabilite predložených v žiadosti o povolenie na uvedenie na trh (napr. iná frekvencia testovania), ak je to odôvodnené.

3. Priebežné štúdie stability sa vo všeobecnosti vykonávajú na hotovom produkte, ako ho prepustil výrobca, pokiaľ nie je riadne odôvodnený iný prístup. Ak sa medzi produkty alebo nerozplnené produkty skladujú dlhší čas, zváži sa zahrnutie šarží, ktoré boli vyrobené z materiálov skladovaných dlhší čas, do priebežného programu stability. Štúdie stability rekonštituovaného produktu sa nemusia vykonávať ako súčasť priebežného programu stability.

4. Počet šarží a frekvencia testovania sú primerané, aby umožnili analýzu trendov, a zohľadňujú sa v nich riziká, ako sú významné zmeny vo výrobe, významné odchýlky, alebo operácie prepracovania či opätovného spracovania. Do priebežného programu stability sa ročne zahrnie aspoň jedna šarža produktu z každej sily a typu balenia, okrem prípadov, keď sa v danom roku nevyrobí žiadna šarža alebo keď je inak odôvodnená odlišná frekvencia. Frekvencia testovania sa môže upraviť, najmä ak si priebežné monitorovanie stability vyžaduje testovanie na zvieratách a nie sú k dispozícii žiadne vhodné alternatívne techniky. Ak je to v protokole vedecky odôvodnené, môže sa použiť bracketing a matrixing.

5. Výsledky priebežných štúdií stability podliehajú pravidelnému preskúmaniu a sú k dispozícii kľúčovým pracovníkom, a najmä kvalifikovanej osobe. Vedie sa súhrn všetkých získaných údajov.

Článok 37

Technický prenos testovacích metód

1. Pred prenosom testovacej metódy odovzdávajúce miesto overí, či je testovacia metóda v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh a príslušnými regulačnými požiadavkami.
2. Prenos testovacích metód z jedného laboratória (odovzdávajúce laboratórium) do iného laboratória (prijímajúce laboratórium) sa opíše v podrobnom protokole.
3. Protokol okrem iného zahŕňa nasledujúce prvky:
 - a) identifikácia testovania, ktoré sa má vykonať, a príslušná testovacia metóda, ktorá sa prenáša;
 - b) identifikácia akýchkoľvek osobitných požiadaviek na odbornú prípravu;
 - c) identifikácia štandardov a vzoriek, ktoré sa majú testovať;
 - d) identifikácia akýchkoľvek osobitných podmienok prepravy a skladovania testovaných položiek;
 - e) kritériá prijateľnosti.
4. Odchýlky od protokolu sa vyšetrí pred ukončením procesu technického prenosu. V správe o technickom prenose sa zdokumentuje porovnávací výsledok procesu a prípadne sa určia oblasti, ktoré si vyžadujú revalidáciu testovacej metódy.

KAPITOLA VIII

CERTIFIKÁCIA A PREPÚŠŤANIE ŠARŽÍ

Článok 38

Kvalifikovaná osoba

1. Na každom mieste výroby veterinárnych liekov v Únii je aspoň jedna kvalifikovaná osoba.
2. Na splnenie povinnosti stanovenej v článku 97 ods. 6 nariadenia (EÚ) 2019/6 kvalifikovaná osoba overí minimálne tieto aspekty:
 - a) pôvod a špecifikácie materiálov používaných pri výrobe veterinárnych liekov a obalových materiálov sú v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh;
 - b) účinné látky boli vyrobené v súlade so správnou výrobnou praxou a distribuované v súlade so správnou distribučnou praxou;
 - c) v prípade potreby je vírusová a mikrobiálna bezpečnosť a status transmisívnej spongiformnej encefalopatie všetkých materiálov použitých pri výrobe v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh;
 - d) všetky výrobné kroky vrátane kontrol a testovania boli vykonané v súlade s povolením na uvedenie na trh a na mieste výroby, ktoré je v ňom povolené, a v súlade so správnou výrobnou praxou;
 - e) boli vykonané všetky požadované medzioperačné kontroly a overenia vrátane monitorovania prostredia a existujú príslušné záznamy;
 - f) údaje z testov kontroly kvality hotového produktu preukazujú zhodu s príslušnými špecifikáciami alebo prípadne s programom testovania v čase prepustenia;
 - g) priebežné údaje o stabilite naďalej podporujú certifikáciu;
 - h) bol vyhodnotený vplyv akejkoľvek odchýlky na výrobný proces alebo testovanie a boli ukončené všetky dodatočné kontroly a testy;
 - i) bol vyhodnotený vplyv akejkoľvek zmeny výrobného procesu alebo testovania a boli ukončené všetky dodatočné kontroly a testy;

- j) audity miest výroby a miest zapojených do výroby alebo testovania účinných látok podporujú certifikáciu šarže;
- k) sú zavedené opatrenia súvisiace s realizáciou externe zabezpečovanej výroby alebo testovania, ako je stanovené v subdodávateľských dohodách;
- l) všetky vyšetrovania záležitostí, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu šarže, ktorá je predmetom certifikácie, boli ukončené v dostatočnom rozsahu na podporu certifikácie šarže;
- m) program vnútorných inšpekcií je aktívny.

Kvalifikovaná osoba, ktorá je zodpovedná za zabezpečenie overení uvedených v prvom pododseku, môže týmito úlohami poveriť primerane vyškolený personál alebo tretie strany.

3. Kvalifikovaná osoba má prístup k akejkoľvek dokumentácii týkajúcej sa krokov, za ktoré preberá zodpovednosť, vrátane podrobností o povolení na uvedenie na trh potrebných na posúdenie, či boli splnené príslušné požiadavky, a príslušných údajov o celom výrobnom procese veterinárneho lieku vrátane prípadných dovozných činností.

4. Ak sa na hodnotení jednej šarže veterinárneho lieku podieľa viac ako jedna kvalifikovaná osoba, rozdelenie zodpovednosti medzi týmito osobami vrátane podrobností o zodpovednosti za hodnotenie akýchkoľvek odchýlok sa stanoví jasne a písomne.

5. Kvalifikovaná osoba sa môže spoliehať na audity vykonané tretími stranami, ktoré potvrdzujú dodržiavanie správnej výrobnéj praxe na konkrétnych miestach výroby. V takýchto prípadoch sa uplatňujú požiadavky stanovené v článku 43. Kvalifikovaná osoba má prístup k akejkoľvek dokumentácii, ktorá je relevantná pre preskúmanie výsledku auditu.

Pri schvaľovaní auditorskej správy kvalifikovaná osoba zohľadní tieto skutočnosti:

- a) či sa auditorská správa zaoberá všeobecnými požiadavkami správnej výrobnéj praxe, ako je systém riadenia kvality, výrobné postupy a postupy kontroly kvality súvisiace s dodávaným produktom, s dostatočnou úrovňou podrobností, aby bolo možné dospieť k záveru, že príslušné činnosti, na ktoré sa audit vzťahuje, sú v súlade s povolením na uvedenie na trh a správnu výrobnou praxou;
- b) v prípade externe zabezpečovaných činností, či bolo overené dodržiavanie povolenia na uvedenie na trh a správnej výrobnéj praxe.

Článok 39

Certifikácia a prepúšťanie šarží

1. Šarže veterinárnych liekov sa môžu prepustiť na predaj alebo dodávanie na trh až po tom, ako kvalifikovaná osoba prostredníctvom kontrolnej správy certifikuje, že každá šarža veterinárneho lieku bola vyrobená a testovaná v súlade s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh a správnej výrobnéj praxe. Certifikáciu môže vykonávať len kvalifikovaná osoba výrobcu opísaná v povolení na uvedenie na trh. Vzor certifikátu o prepustení šarže je uvedený v prílohe VIII.

2. Kvalifikovaná osoba sa môže spoliehať na testovanie v čase prepustenia alebo na parametrické prepúšťanie len vtedy, keď sú splnené podmienky a požiadavky stanovené v prílohe IX.

3. Doklad o certifikácii uvedenej v odseku 1 zaznamenaná kvalifikovaná osoba do registra alebo rovnocenného dokumentu poskytnutého na tento účel. Uvedený register alebo rovnocenný dokument sa udržiava aktualizovaný a je k dispozícii príslušnému orgánu jeden rok po expirácii šarže, na ktorú sa vzťahuje, alebo najmenej päť rokov po certifikácii šarže kvalifikovanou osobou, podľa toho, čo je dlhšie.

4. Kvalifikovaná osoba, ktorá certifikuje šaržu veterinárneho lieku, môže prevziať plnú zodpovednosť za všetky kroky výroby šarže alebo sa môže o túto zodpovednosť deliť s inými kvalifikovanými osobami, ktoré potvrdili zhodu konkrétnych krokov výroby a kontroly šarže.

Ak miesto výroby vykonáva len čiastočné výrobné operácie, kvalifikovaná osoba na tomto mieste aspoň potvrdí, že operácie vykonávané na tomto mieste výroby boli vykonané v súlade so správnou výrobnou praxou a podmienkami písomnej dohody, v ktorej sú podrobne uvedené operácie, za ktoré je miesto výroby zodpovedné. Čiastočná výroba sa môže uskutočniť len na mieste výroby povolenom v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Vzor na potvrdenie čiastočnej výroby je uvedený v prílohe VIII.

5. Ak rôzne šarže hotového produktu pochádzajú z tej istej šarže nerozplneného produktu, certifikácia rôznych šarží hotového produktu môže byť založená na testovaní kontroly kvality predtým certifikovanej šarže za predpokladu, že je to odôvodnené na základe zásad riadenia rizík pre kvalitu. Kvalifikovaná osoba overí aspoň tieto prvky:

- a) boli splnené príslušné požiadavky na skladovanie nerozplneného produktu pred balením;
- b) šarža hotového produktu bola skladovaná a prípadne prepravovaná za požadovaných podmienok;
- c) zásielka zostala v bezpečí a nezistili sa žiadne dôkazy o neoprávnenej manipulácii počas skladovania alebo prepravy;
- d) bola stanovená identifikácia produktu;
- e) testované vzorky sú reprezentatívne pre všetky šarže hotových produktov pochádzajúcich zo šarže nerozplneného produktu.

6. Ak kvalifikovaná osoba certifikuje šaržu veterinárneho lieku v súlade s odsekom 1, prideliť tejto šarži prepúšťací stav prostredníctvom formálneho a jednoznačného oznámenia miestu výroby, ktoré produkt prepúšťa.

7. Kým sa šarži neprideli prepúšťací stav uvedený v odseku 6, zostáva šarža na mieste výroby alebo sa prepraví v karanténe na iné miesto výroby oprávnené na tento účel. Zavedú sa ochranné opatrenia, ktorými sa zabezpečí, aby sa necertifikované šarže neprepúšťali. Tieto ochranné opatrenia môžu byť fyzické (pomocou oddelenia a označovania) alebo elektronické (pomocou validovaných automatizovaných systémov). Ak sa necertifikované šarže prepravujú z jedného schváleného miesta výroby na iné, zostávajú v platnosti ochranné opatrenia na zabránenie predčasnemu prepusteniu.

Článok 40

Ďalšie požiadavky na dovoz veterinárnych liekov

1. V záujme splnenia povinnosti stanovenej v článku 97 ods. 7 nariadenia (EÚ) 2019/6 môže kvalifikovaná osoba vykonať certifikáciu až po uskutočnení fyzického dovozu. Miesto fyzického dovozu a miesto kvalifikovanej osoby zodpovednej za certifikáciu/potvrdenie sa povoľuje v súlade s článkom 88 ods. 1 nariadenia (EÚ) 2019/6.

2. Vzorkovanie dovážaného produktu je plne reprezentatívne pre danú šaržu. Vzorky potrebné na testovanie dovážanej šarže, ako aj referenčné a/alebo retenčné vzorky, sa môžu odobrať buď po príchode do Únie, alebo na mieste výroby v tretej krajine v súlade s dokumentovaným postupom. Zodpovednosť v súvislosti so vzorkovaním sa vymedzuje v písomnej dohode medzi miestami výroby. Všetky vzorky odobrané mimo Únie sa prepravujú za rovnakých prepravných podmienok ako šarža, ktorú zastupujú.

3. Ak sa vzorkovanie vykonáva na mieste výroby v tretej krajine, zdokumentovaný postup uvedený v odseku 2 sa odôvodní v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu a obsahuje aspoň tieto prvky:

- a) audit výrobných činností vrátane vzorkovania na mieste výroby v tretej krajine a hodnotenie následných krokov prepravy šarže aj vzoriek s cieľom zabezpečiť, aby vzorky boli reprezentatívne pre dovážanú šaržu;

- b) komplexná analýza dokladajúca záver, že vzorky odobrané v tretej krajine sú reprezentatívne pre šaržu po dovoze vrátane aspoň týchto údajov:
- opis vzorkovacieho procesu,
 - opis prepravných podmienok vzorky a dovážanej šarže, všetky rozdiely sa odôvodnia,
 - porovnávacia analýza vzoriek odobraných v tretej krajine a vzoriek odobraných po dovoze. Prípadné nezrovnalosti alebo výsledky mimo trendov sa zdokumentujú a vyšetrí,
 - zohľadnenie časového intervalu medzi vzorkovaním a dovozom šarže, a generovaním údajov na doloženie príslušných stanovených limitov;
- c) vykonáva sa náhodná pravidelná analýza vzoriek odobraných po dovoze, aby sa odôvodnilo neustále spoliehanie sa na vzorky odobrané v tretej krajine;
- d) podmienky skladovania a prepravy hotového produktu a vzoriek sa kontrolujú pred certifikáciou každej šarže;
- e) dokumentácia o šarži dodaná miestom výroby v tretej krajine je vo formáte a jazyku zrozumiteľnom pre dovozcu;
- f) príslušná objednávková a dodacia dokumentácia je k dispozícii na kontrolu na mieste výroby zodpovednom za certifikáciu;
- g) ak sú šarže rozdelené a čiastkové množstvá sa dovážajú samostatne, overuje sa a dokumentuje zosúladenie množstiev. Za vyšetrenie akejkoľvek nezrovnalosti zodpovedá kvalifikovaná osoba zodpovedná za certifikáciu šarže;
- h) miesto výroby zodpovedné za certifikáciu zabezpečí, aby bol zavedený priebežný program stability a aby boli odobrané referenčné a retenčné vzorky. Priebežný program stability sa môže vykonávať na mieste výroby v tretej krajine.
4. Miesto výroby zodpovedné za certifikáciu kvalifikuje výrobcu z tretej krajiny a vykonáva pravidelné monitorovanie, a to aj prostredníctvom auditov na mieste, s cieľom zabezpečiť dodržiavanie správnej výrobnéj praxe a podmienok povolenia na uvedenie na trh.

Článok 41

Prebaľovacie operácie

Kvalifikovaná osoba miesta výroby, ktorá sa podieľa len na prebaľovacích operáciách, certifikuje, že prebaľovanie bolo vykonané v súlade s príslušnými požiadavkami správnej výrobnéj praxe.

Článok 42

Riešenie neplánovaných odchýlok

Ak sa vyskytne neplánovaná odchýlka súvisiaca s výrobným procesom alebo analytickými kontrolnými metódami, kvalifikovaná osoba môže potvrdiť zhodu alebo certifikovať šaržu len vtedy, keď sú splnené tieto podmienky:

- a) sú dodržané špecifikácie pre účinné látky, pomocné látky, obalové materiály a hotový produkt;
- b) existuje hĺbkové posúdenie vplyvu odchýlky, ktoré dokladá záver, že jej výskyt nemá negatívny vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť produktu;
- c) v prípade potreby sa vyhodnotí potreba zaradenia dotknutej šarže/šarží do priebežného programu stability.

KAPITOLA IX

EXTERNE ZABEZPEČOVANÉ ČINNOSTI

Článok 43

Požiadavky na externe zabezpečované činnosti

1. Externé zabezpečovanie operácií súvisiacich s výrobou alebo kontrolou veterinárnych liekov sa uskutočňuje na základe písomnej zmluvy, v ktorej sa jasne vymedzuje zodpovednosť jednotlivých strán.
2. Výrobca (ďalej len „objednávateľ“) posúdi vhodnosť dodávateľa (ďalej len „dodávateľ“) na vykonávanie externe zabezpečovaných činností.
3. Objednávateľ zabezpečí, aby sa dodávateľovi odovzdali primerané informácie o vykonávaní externe zabezpečovaných činností a aby dodávateľ bol informovaný o všetkých problémoch spojených s produktom alebo prácou, ktoré by mohli predstavovať nebezpečenstvo pre priestory, zariadenia, pracovníkov, iné materiály alebo iné produkty.
4. Zmluva zahŕňa tieto dodatočné aspekty:
 - a) dodávateľ dodržiava správnu výrobnú prax;
 - b) dodávateľ umožní audity alebo kontroly zo strany objednávateľa a príslušných orgánov v súvislosti s externe zabezpečovanými činnosťami;
 - c) všetky záznamy týkajúce sa externe zabezpečovaných činností, ako aj referenčné vzorky, sa buď presunú k objednávateľovi, alebo sa objednávateľovi umožní k nim prístupovať;
 - d) dodávateľ nesmie bez písomného povolenia objednávateľa externe zabezpečovať žiadnu časť práce, ktorá mu bola zverená podľa zmluvy.
5. Objednávateľ preskúma a posúdi záznamy a výsledky týkajúce sa externe zabezpečovaných činností a v prípade potreby prijme príslušné opatrenia.

KAPITOLA X

KVALITATÍVNE CHYBY A STIAHNUTIE PRODUKTOV Z TRHU

Článok 44

Kvalitatívne chyby

1. Zavedie sa systém na zabezpečenie toho, aby sa všetky sťažnosti týkajúce sa kvality, prijaté ústne alebo písomne, zaznamenávali a dôkladne vyšetrovali a aby sa vykonávali príslušné opatrenia vrátane prípadného stiahnutia veterinárnych liekov z trhu.
2. Pracovníci zodpovední za riešenie sťažností súvisiacich s kvalitou a vyšetrovanie kvalitatívnych chýb sú nezávislí od marketingových a predajných oddelení, pokiaľ nie je odôvodnené inak. Ak sa kvalifikovaná osoba zapojená do certifikácie príslušných šarží nezúčastňuje na vyšetrovaní, je o tom včas informovaná.
3. Vypracujú sa operačné postupy, v ktorých sa opíšu opatrenia, ktoré sa majú zaviesť po prijatí sťažnosti týkajúcej sa kvality. Dané operačné postupy sa týkajú aspoň týchto bodov:
 - a) určenie rozsahu kvalitatívnej chyby;
 - b) posúdenie rizík, ktoré kvalitatívna chyba predstavuje;
 - c) identifikácia potenciálnych hlavných príčin kvalitatívnej chyby alebo, ak takúto príčinu nemožno zistiť, identifikácia najpravdepodobnejšej príčiny;
 - d) potreba vhodných opatrení na minimalizáciu rizík;

- e) potreba nápravných alebo preventívnych opatrení;
 - f) posúdenie vplyvu, ktorý môže mať akékoľvek stiahnutie z trhu na dostupnosť veterinárneho lieku;
 - g) interná a externá komunikácia, ktorá sa má uskutočniť.
4. Ak sa vybavovanie sťažností týkajúcich sa kvality a podozrení na kvalitatívne chyby riadi centrálné v rámci organizácie, sú zdokumentované úlohy a zodpovednosti príslušných strán.
5. Ak veterinárny liek vyrába subjekt, ktorý nie je držiteľom povolenia na uvedenie na trh, úloha a zodpovednosť výrobcu, držiteľa povolenia na uvedenie na trh a akejkoľvek inej príslušnej tretej strany sa stanovia písomne.
6. Ak sa v šarži zistí kvalitatívna chyba alebo jestvuje podozrenie na takúto chybu, zváži sa, či treba skontrolovať aj iné šarže alebo prípadne iné produkty, aby sa zistilo, či sa ich to tiež týka. Vyšetria sa šarže, ktoré môžu obsahovať chybné časti šarže alebo zložky.
7. Vyšetrovania kvalitatívnych chýb zahŕňajú preskúvanie predchádzajúcich správ o kvalitatívnych chybách alebo akýchkoľvek iných relevantných informácií, ktoré naznačujú osobitné alebo opakujúce sa problémy.
8. Prioritou počas vyšetrovania je zabezpečiť prijatie vhodných opatrení na minimalizáciu rizík. Všetky prijaté rozhodnutia a opatrenia odrážajú úroveň rizika a sú zdokumentované. Účinnosť zavedených nápravných a preventívnych opatrení sa monitoruje.
9. Kvalitatívne chyby sa včas oznámia držiteľovi povolenia na uvedenie na trh. Príslušné orgány sa informujú aj v prípade potvrdenej kvalitatívnej chyby, ktorá môže viesť k stiahnutiu produktu z trhu alebo k neobvyklému obmedzeniu dodávok. Neplánované odchýlky opísané v článku 42 sa nemusia oznamovať.
10. Opatrenia na riešenie kvalitatívnych chýb sú primerané rizikám a prioritou je ochrana ošetrovaných zvierat a bezpečnosť používateľov. Ak je to možné, o opatreniach, ktoré sa majú prijať, sa vopred diskutuje s dotknutými príslušnými orgánmi.

Článok 45

Stiahnutie produktu z trhu

1. Stanovia sa postupy na stiahnutie produktov z trhu, ktoré zahŕňajú spôsob, akým sa má stiahnutie z trhu začať, koho treba v prípade stiahnutia z trhu informovať (vrátane príslušných orgánov) a ako sa má so stiahnutým materiálom zaobchádzať. Jasne sa stanoví príslušná rola a úlohy výrobcu a držiteľa povolenia na uvedenie na trh pri začatí a organizovaní stiahnutí z trhu.
2. Zabezpečí sa, aby sa operácie stiahnutia z trhu mohli začať včas a kedykoľvek. V určitých prípadoch a s cieľom chrániť zdravie spotrebiteľov alebo zvierat môže byť potrebné stiahnuť produkty z trhu skôr, ako sa zistí hlavná príčina alebo úplný rozsah kvalitatívnej chyby.
3. Efektivita postupu stiahnutia z trhu sa pravidelne vyhodnocuje, a to vrátane situácií počas úradných hodín aj mimo nich. Zváži sa možnosť vykonania simulovaného stiahnutia z trhu a výsledok jeho hodnotenia sa zdokumentuje.
4. Produkty stiahnuté z trhu sa identifikujú a uskladnia oddelene v bezpečnom priestore, kým sa nerozhodne čo sa s nimi ďalej stane. Priebeh sťahovania z trhu sa zaznamenáva až do jeho ukončenia a vydania záverečnej správy vrátane zosúladenia dodaných a opätovne získaných množstiev príslušných produktov alebo šarží.
5. Ak sa nevyžaduje naliehavé opatrenie na ochranu zdravia spotrebiteľov alebo zvierat, pred začatím stiahnutia z trhu sa informujú všetky dotknuté príslušné orgány. Príslušné orgány sa informujú aj v situáciách, keď sa pre chybnú šaržu nenavrhuje žiadne opatrenie na stiahnutie z trhu, pretože uplynul jej dátum expirácie.
6. Okrem stiahnutia z trhu existujú aj ďalšie opatrenia na zníženie rizika, ktoré možno zväziť na riadenie rizík vyplývajúcich z kvalitatívnych chýb, ako je napríklad poskytnutie vhodných informácií zdravotníckym pracovníkom. Takýto postup sa prediskutuje a dohodne s príslušnými orgánmi.

KAPITOLA XI

ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Článok 46

Nadobudnutie účinnosti a uplatňovanie

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiatym dňom nasledujúcim po jeho uverejnení v *Úradnom vestníku Európskej únie*.

Uplatňuje sa od 16. júla 2026.

Toto nariadenie je záväzné v celom rozsahu a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 17. októbra 2025

Za Komisiu
predsedníčka
Ursula VON DER LEYEN

PRÍLOHA I

STERILNÉ PRODUKTY A ASEPTICKÁ VÝROBA

ODDIEL I

ROZSAH PÔSOBNOSTI

Dodatočné požiadavky stanovené v tejto prílohe sa vzťahujú na výrobu sterilných produktov a produktov, pri ktorých sa vyžaduje aseptická výroba.

ODDIEL II

VŠEOBECNÉ ZÁSADY

- II.1. Výroba sterilných produktov podlieha osobitným požiadavkám s cieľom minimalizovať riziká mikrobiálnej a časticovej kontaminácie a kontaminácie endotoxínmi/pyrogénmi. Osobitne sa zohľadňujú tieto aspekty:
- a) priestory, zariadenia a procesy sú vhodne navrhnuté, kvalifikované a/alebo validované a v prípade potreby podrobené priebežnému overovaniu. Zváža sa použitie vhodných technológií (napr. systémy bariér s obmedzeným vstupom (RABS), izolátory, robotické systémy, rýchle/alternatívne metódy a systémy kontinuálneho monitorovania) na zvýšenie ochrany produktu pred potenciálnymi vonkajšími zdrojmi kontaminácie endotoxínmi/pyrogénmi, ako aj časticovej a mikrobiálnej kontaminácie a na pomoc pri rýchlom zisťovaní potenciálnych kontaminantov v prostredí a vo produkte;
 - b) pracovníci majú primeranú kvalifikáciu, skúsenosti a odbornú prípravu s osobitným zameraním na zásady ochrany sterilných produktov;
 - c) procesy a monitorovacie systémy výroby sterilných produktov koncipujú, uvádzajú do prevádzky, kvalifikujú, monitorujú a pravidelne preskúmajú pracovníci s príslušnými znalosťami (vrátane znalostí súvisiacich s procesom a príslušných technických a mikrobiologických znalostí);
 - d) suroviny a obalové materiály sa primerane kontrolujú a testujú, aby sa zabezpečilo, že úroveň biologickej záťaže a endotoxínov/pyrogénov je vhodná na použitie;
 - e) procesy súvisiace s konečnou úpravou a skladovaním sterilných produktov nesmú ohroziť sterilitu produktu. Medzi aspekty, ktoré treba v tejto súvislosti zohľadniť, patrí integrita obalu a udržiavanie primeraných podmienok skladovania;
 - f) každý nesúlad, ako je napríklad nevyhovujúci výsledok testu sterility, odchýlky pri monitorovaní prostredia alebo odchýlky od stanovených postupov, sa pred certifikáciou/prepustením šarže primerane vyšetrí. Pri vyšetrovaní sa určí potenciálny vplyv na proces a kvalitu produktu a či môžu byť ovplyvnené aj iné procesy alebo šarže. Dôvod zaradenia alebo vylúčenia produktu alebo šarže z rozsahu vyšetrovania sa jasne odôvodní a zaznamená.
- II.2. Procesy, zariadenia, priestory a výrobné činnosti sa riadia v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu, aby sa proaktívne identifikovali, vyhodnocovali a kontrolovali potenciálne riziká pre kvalitu. Samotné monitorovanie alebo testovanie sa nepovažuje za dostatočné na zabezpečenie sterility.
- II.3. Výrobca vypracuje stratégiu kontroly kontaminácie a zavedie ju na mieste výroby. Stratégia kontroly kontaminácie sa zameriava na predchádzanie kontaminácii určením všetkých kritických kontrolných bodov a posúdením účinnosti všetkých kontrol (konštrukčných, procedurálnych, technických a organizačných) a monitorovacích opatrení zavedených na riadenie rizík. Účinnosť stratégie kontroly kontaminácie sa pravidelne preskúma a v prípade potreby aktualizuje a je takisto podnetom na neustále zlepšovanie výrobných a kontrolných metód.

- II.4. Hoci stratégia kontroly kontaminácie zahŕňa súbor vzájomne súvisiacich opatrení, ktoré sa zvyčajne posudzujú, kontrolujú a monitorujú jednotlivo, účinnosť zavedených opatrení sa posudzuje celkovo.
- II.5. Vypracovanie stratégie kontroly kontaminácie si vyžaduje podrobné technické a procesné znalosti. Potenciálne zdroje kontaminácie možno pripísať zvyškom mikroorganizmov a buniek (napr. pyrogénom, endotoxínom), ako aj zvyškom častíc (napr. sklenené a iné viditeľné a neviditeľné častice). Medzi prvky, ktoré treba zohľadniť v rámci stratégie kontroly kontaminácie, patria okrem iného:
- koncepcia prevádzky a procesov vrátane súvisiacej dokumentácie,
 - priestory a zariadenia,
 - pracovníci,
 - vybavenie,
 - kontroly surovín vrátane medzioperačných kontrol,
 - obaly a uzávery na produkty,
 - schvaľovanie dodávateľov kľúčových komponentov a poskytovateľov kritických služieb,
 - riadenie externe zabezpečovaných činností a dostupnosť/prenos kritických informácií medzi stranami,
 - validácia procesov vrátane validácie sterilizačných procesov,
 - preventívna údržba: údržba zariadení, vybavenia a priestorov (plánovaná a neplánovaná údržba) na účely minimalizácie rizika kontaminácie,
 - čistenie a dezinfekcia,
 - monitorovacie systémy vrátane posúdenia uskutočniteľnosti zavedenia vedecky podložených alternatívnych metód, ktorými sa optimalizuje zisťovanie kontaminácie prostredia,
 - preventívne mechanizmy: analýza trendov, podrobné vyšetrovanie, zistenie hlavnej príčiny, nápravné a preventívne opatrenia a potreba komplexných vyšetrovacích nástrojov,
 - kontinuálne zlepšovanie na základe informácií získaných z uvedených postupov.
- II.6. Zmeny zavedených systémov sa posúdia z hľadiska všetkých vplyvov na stratégiu kontroly kontaminácie pred ich vykonaním aj po ňom.
- II.7. Výrobca prijme všetky kroky a bezpečnostné opatrenia potrebné na zabezpečenie sterility produktov vyrábaných v jeho priestoroch. Nie je možné výlučne sa spoliehať na žiadny koncový proces ani test hotového produktu.

ODDIEL III

PRIESTORY

III.1. Všeobecné požiadavky

- III.1.1. Výroba sterilných produktov sa vykonáva vo vhodných čistých miestnostiach, do ktorých sa vstupuje cez šatne, ktoré slúžia ako personálne priepusty a priepusty pre zariadenia a materiály.
- III.1.2. Čisté miestnosti a šatne sa udržiavajú primerane čisté a privádza sa do nich vzduch, ktorý prešiel cez filtre s primeranou účinnosťou. Kontroly a monitorovanie sú vedecky odôvodnené a účinne vyhodnocujú stav podmienok prostredia čistých miestností, priepustov a materiálových priepustov.

- III.1.3. Rôzne operácie prípravy komponentov, prípravy produktu a plnenia sa vykonávajú s vhodnými technickými a prevádzkovými opatreniami na oddelenie v rámci čistej miestnosti alebo priestorov, aby sa zabránilo zámene a kontaminácii.
- III.1.4. Systémy bariér s obmedzeným vstupom (RABS) ⁽¹⁾ alebo izolátory môžu minimalizovať mikrobiálnu kontamináciu spojenú s priamymi zásahmi človeka v kritickej zóne ⁽²⁾. Ich použitie sa preto považuje za súčasť stratégie kontroly kontaminácie, pričom použitie alternatívnych prístupov sa odôvodní.
- III.1.5. Používajú sa tieto triedy čistej miestnosti/zóny:
- a) Trieda A: na vysokorizikové operácie, ako je aseptická výrobná linka, plniaca zóna, zásobník na zátky, otvorený primárny obal, alebo na vykonávanie aseptických prepojení pod ochranou vzduchu priamo z filtra ⁽³⁾.
Podmienky triedy A sa zvyčajne zabezpečujú lokalizovanou ochranou prúdenia vzduchu, napríklad pracovnými stanicami s jednosmerným prúdením vzduchu ⁽⁴⁾ v rámci systému RABS alebo izolátorov. Zachovanie jednosmerného prúdenia vzduchu sa preukazuje a kvalifikuje v celom priestore triedy A. Priame zásahy obsluhy (napr. bez ochrany bariérovej technológie a technológie rukavicových portov) do priestoru triedy A sa minimalizujú.
 - b) Trieda B: je čistá miestnosť v okolí triedy A na aseptickú prípravu a plnenie (okrem izolátorov). Rozdiely tlaku vzduchu sa kontinuálne monitorujú. Čisté miestnosti nižšej triedy ako triedy B možno zväziť v prípadoch, keď sa používa technológia izolátora (pozri oddiel III.3.3 tejto prílohy).
 - c) Trieda C a D: na menej kritické výrobné kroky asepticky plnených sterilných produktov alebo ako okolie izolátorov. Môžu sa využívať aj na prípravu/plnenie produktov sterilizovaných v konečných obaloch.
- III.1.6. V čistých miestnostiach a kritických zónach sú všetky exponované povrchy hladké, nepriepustné a neporušené, aby sa minimalizovalo uvoľňovanie alebo hromadenie častíc alebo mikroorganizmov.
- III.1.7. S cieľom znížiť hromadenie prachu a uľahčiť čistenie, nesmú byť prítomné žiadne výklenky, ktoré sa ťažko čistia. Preto sa vyčnievajúce rímasy, police, skrinky a zariadenia obmedzujú na minimum. Dvere sú navrhnuté tak, aby sa predišlo vytvoreniu výklenkov, ktoré sa nedajú čistiť. Z tohto dôvodu sú všeobecne nežiaduce posuvné dvere.
- III.1.8. Materiály používané v čistých miestnostiach pri konštrukcii miestnosti, ako aj pri predmetoch používaných v danej miestnosti, sa vyberajú tak, aby sa minimalizovala tvorba častíc a aby sa umožnilo opakované používanie čistiacich, dezinfekčných a sporicídnych prostriedkov podľa potreby.
- III.1.9. Stropy sú navrhnuté a utesnené, aby sa zabránilo kontaminácii z priestoru nad nimi.
- III.1.10. V priestoroch triedy A a triedy B nie sú povolené výlevky ani odtoky. V ostatných triedach sú medzi prístrojom alebo výlevkou a odtokom umiestnené vzduchové uzávery. Podlahové odtoky v čistých miestnostiach nižšej triedy sú vybavené odtokovými žlabmi alebo vodnými uzávermi konštruovanými tak, aby sa zabránilo spätnému toku, a pravidelne sa čistia, dezinfikujú a udržiavajú.

⁽¹⁾ Na účely tejto prílohy je „systém RABS“ systém, ktorým sa zabezpečuje uzavreté, ale nie úplne utesnené, prostredie spĺňajúce stanovené podmienky kvality vzduchu a pri ktorom sa využíva pevná stena a integrované rukavice na oddelenie vnútorného prostredia od okolitého prostredia čistej miestnosti. Vnútorné povrchy systému RABS sa dezinfikujú a dekontaminujú sporicídnym prostriedkom. Obsluha používa rukavice, polovičné ochranné odevy, systém/porty rýchleho prenosu a iné integrované prenosové porty na manipuláciu alebo prenos materiálov do vnútra systému RABS. V závislosti od konštrukcie systému sa dvere otvárajú zriedka a len za presne stanovených podmienok.

⁽²⁾ Na účely tejto prílohy je „kritická zóna“ miesto v priestore aseptického spracovania, v ktorom sú produkt a kritické povrchy exponované prostrediu.

⁽³⁾ Na účely tejto prílohy je „vzduch priamo z filtra“ filtrovaný vzduch, ktorého prúd nebol prerušený pred kontaktom s exponovaným produktom a povrchmi prichádzajúcimi do kontaktu s produktom.

⁽⁴⁾ Na účely tejto prílohy je „jednosmerné prúdenie vzduchu“ prúd vzduchu, ktorý sa spoľahlivo, rovnomerne a dostatočne rýchlo pohybuje jedným smerom, čím reprodukovateľne odnáša častice od kritického priestoru spracovania alebo testovania.

- III.1.11. Do čistých miestností sa privádza filtrovaný vzduch, čím sa za všetkých prevádzkových podmienok udržiava pretlak a/alebo prúdenie vzduchu v závislosti od okolitého prostredia nižšej triedy, čím sa priestor účinne prečisťuje. V susedných miestnostiach rôznych tried je rozdiel tlaku vzduchu minimálne 10 pascalov (smerodajná hodnota). Osobitná pozornosť sa venuje ochrane kritickej zóny.
- III.1.12. Uvedené požiadavky týkajúce sa prívodu vzduchu a tlakov sa môžu v prípade potreby upraviť, aby sa izolovali určité materiály (napr. patogénne, vysokotoxické alebo rádioaktívne produkty alebo živé vírusové alebo bakteriálne materiály). Úprava môže zahŕňať priepusty s pretlakom alebo podtlakom, ktoré zabráňujú kontaminácii okolitého priestoru nebezpečným materiálom. Ak je z dôvodu izolácie potrebné, aby vzduch prúdil do kritickej zóny, zdroj vzduchu je priestor rovnakej alebo vyššej triedy.
- III.1.13. Na niektoré operácie (napr. v súvislosti s výrobou zahŕňajúcou patogénne, vysokotoxické alebo rádioaktívne materiály alebo živé vírusové alebo bakteriálne materiály, ak existuje riziko šírenia do prostredia alebo ak bola zistená kontaminácia) môže byť na základe posúdenia rizík potrebná dekontaminácia priestorov (napr. čistých miestností a systémov vykurovania, vetrania a klimatizácie) a úprava vzduchu prúdiaceho z čistého priestoru.
- III.1.14. Schémy prúdenia vzduchu v čistých miestnostiach a čistých zónach sa vizualizujú a preukáže sa, že nedochádza k prenikaniu vzduchu z priestorov nižšej triedy do priestorov vyššej triedy a že vzduch neprúdi z menej čistých priestorov (ako je podlaha), od obsluhy alebo zariadení, čím by sa mohli kontaminovať priestory vyššej triedy. Platia najmä tieto ustanovenia:
- a) Ak sa vyžaduje jednosmerné prúdenie vzduchu, vykonajú sa štúdie vizualizácie na určenie súladu.
 - b) Ak sa rozplnené uzavreté produkty prenášajú do susednej čistej miestnosti nižšej triedy cez malý výstupný bod, štúdie vizualizácie prúdenia vzduchu preukazujú, že vzduch nepreniká z čistých miestností nižšej triedy do priestoru triedy B.
 - c) Ak sa preukáže, že prúdenie vzduchu predstavuje riziko kontaminácie čistého priestoru alebo kritickej zóny, vykonajú sa nápravné opatrenia, ako je napríklad zlepšenie konštrukcie.
 - d) Štúdie schém prúdenia vzduchu sa vykonávajú v pokoji aj v prevádzke (napr. simuláciou zásahov obsluhy). Uchovávajú sa videozáznamy schém prúdenia vzduchu. Výsledky štúdií vizualizácie prúdenia vzduchu sa zdokumentujú a náležite zohľadnia pri zostavovaní programu monitorovania prostredia v priestoroch.
- III.1.15. Medzi čistými miestnosťami a/alebo medzi izolátormi a ich okolím sa nainštalujú indikátory rozdielov tlaku vzduchu. Nastavené hodnoty a kritickosť rozdielov tlaku vzduchu sa riešia ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie. Rozdiely tlaku vzduchu označené ako kritické sa kontinuálne monitorujú a zaznamenávajú. Zavedie sa výstražný systém, ktorý okamžite signalizuje akúkoľvek poruchu v prívode vzduchu alebo zníženie rozdielov tlaku vzduchu (pod stanovené hranice pri tých limitoch, ktoré sú označené ako kritické) a varuje obsluhu. Výstražný signál sa nesmie vypnúť bez posúdenia a je k dispozícii postup, v ktorom sa uvedú kroky, ktoré sa majú vykonať v prípade aktivovania výstražného signálu. Ak sú nastavené oneskorenia poplachu, posúdia sa a zdôvodnia. Ostatné rozdiely tlaku vzduchu sa monitorujú a zaznamenávajú v pravidelných intervaloch.
- III.1.16. Priestory sú navrhnuté tak, aby umožňovali pozorovanie výrobných činností z vonkajšej strany priestorov triedy A a B (napr. cez okná alebo prostredníctvom diaľkovo ovládaných kamier s úplným výhľadom na priestor a procesy, čo umožňuje pozorovanie a dohľad bez vstupu). Táto požiadavka sa uplatňuje pri konštrukcii nových priestorov alebo pri rekonštrukcii existujúcich priestorov.

III.2. Prenos zariadení a materiálov a pohyb pracovníkov

- III.2.1. Prenos zariadení a materiálov do čistých miestností a kritických zón a z nich predstavuje jeden z najzávažnejších potenciálnych zdrojov kontaminácie, a preto sa zavedú vhodné kontroly. Prenos materiálov, zariadení a komponentov do priestorov triedy A alebo B sa uskutočňuje najmä jednosmerne. Ak je to možné, položky sa sterilizujú a do týchto priestorov sa prenášajú cez prekladacie sterilizátory (napr. cez prekladací autokláv alebo depyrogenizačnú pec/tunel), ktoré sú zabudované do steny. Ak sterilizácia položiek pri prenose nie je možná, použije sa validovaný postup, ktorým sa dosiahne rovnaký cieľ, a to nevnieť kontamináciu (napr. použitím účinného procesu dezinfekcie pri prenose, systémov rýchleho prenosu pre izolátory alebo v prípade plyných alebo kvapalných materiálov použitím filtra zachytávajúceho baktérie). Položky sa z priestorov triedy A a B (napr. materiály, odpad, vzorky prostredia) vynášajú samostatným jednosmerným procesom. Ak to nie je možné, zváži sa časové oddelenie pohybu (prichádzajúci/odchádzajúci materiál) a uplatnia sa primerané kontroly, aby sa zabránilo potenciálnej kontaminácii.
- III.2.2. Do priestorov triedy A alebo triedy B sa cez priepust alebo materiálový priepust prenášajú len materiály a zariadenia, ktoré sú uvedené v schválenom zozname vypracovanom na základe posúdenia počas validácie procesu presúvania. Všetky neschválené položky, ktoré si vyžadujú prenos, sa najprv schvaľujú ako výnimka.
- III.2.3. Prenos materiálu alebo zariadení z priestoru nižšej triedy alebo neklasifikovaného priestoru do čistého priestoru vyššej triedy podlieha čisteniu a dezinfekcii primerane k rizikám. Zariadenia a materiály (určené na použitie v priestore triedy A) sú pri prenose cez priestor triedy B chránené. Uplatňujú sa a zaznamenávajú vhodné opatrenia na posúdenie a zmiernenie rizík vrátane osobitného dezinfekčného a monitorovacieho programu schváleného oddelením zodpovedným za zabezpečovanie kvality.
- III.2.4. Priepusty sa navrhnu a používajú tak, aby sa zabezpečilo fyzické oddelenie a minimalizovala mikrobiálna a časticová kontaminácia v rôznych priestoroch, a používajú sa na pohyb materiálu a pracovníkov medzi rôznymi triedami. Priepusty používané na pohyb pracovníkov sú vždy, keď je to možné, oddelené od priepustov používaných na pohyb materiálu. Ak to nie je možné, zváži sa časové oddelenie presunu (pracovníci/materiál). Priepusty sa účinne prečisťujú filtrovaným vzduchom, aby sa zabezpečilo zachovanie triedy čistých miestností. Posledný stupeň priepustu má v stave „v pokoji“ rovnakú triedu čistoty (životaschopné a celkové častice) ako čistá miestnosť, do ktorej ústi. Je žiaduce používať oddelené šatne na vstup do priestoru triedy B a výstup z neho. Ak to nie je možné, zváži sa časové oddelenie činností (vstup/výstup). Ak je riziko kontaminácie vysoké, používajú sa oddelené šatne na vstup do výrobných priestorov a na výstup z nich.
- III.2.5. Pri konštrukcii priepustov sa zohľadňujú tieto aspekty:
- Personálne priepusty ⁽⁵⁾: Priestory na umývanie rúk sú vo všeobecnosti k dispozícii len v šatni prvého stupňa a nenachádzajú sa v šatniach s priamym prístupom do priestoru triedy B.
 - Materiálové priepusty ⁽⁶⁾: Priepusty a materiálové priepusty sú navrhnuté tak, aby chránili prostredie vyššej triedy, napríklad účinným prečisťovaním s aktívnym prívodom filtrovaného vzduchu.

V prípade materiálových priepustov a iných priepustov (pre materiál a pracovníkov) sa vstupné a výstupné dvere neotvárajú súčasne. Priepusty ústiace do priestorov triedy A a triedy B sú vybavené systémom vzájomného blokovania. V prípade priepustov ústiacych do priestorov triedy C a D je zavedený aspoň vizuálny a/alebo zvukový výstražný systém. Ak je to potrebné na zachovanie oddelenia priestoru, medzi zatvorením a otvorením vzájomne blokovaných dverí sa zavedie časové oneskorenie.

⁽⁵⁾ Na účely tejto prílohy je „personálny priepust“ priestor so zvýšenou čistotou, ktorý sa používa na vstup pracovníkov (napr. z priestoru triedy D do priestoru triedy C alebo z priestoru triedy C do priestoru triedy B).

⁽⁶⁾ Na účely tejto prílohy je „materiálový priepust“ priestor používaný na prenos materiálov a zariadení.

III.3. Bariérové technológie

III.3.1. Izolátory a systémy RABS a súvisiace procesy sú navrhnuté tak, aby poskytovali ochranu oddelením prostredia triedy A od prostredia okolitej miestnosti. Nebezpečenstvá, ktoré vznikajú pri vstupe alebo vynášaní položiek počas spracovania, sa minimalizujú zavedením vhodných technológií alebo validovaných systémov.

III.3.2. Konceptia použitej technológie a procesov zabezpečuje, aby sa v kritickej zóne udržiavali vhodné podmienky na ochranu exponovaného produktu počas operácií.

a) Požiadavky na izolátory:

- Konštrukcia otvorených izolátorov zabezpečuje podmienky triedy A prostredníctvom ochrany vzduchu priamo z filtra v kritickej zóne a jednosmerného prúdenia vzduchu, ktoré počas spracovania smeruje nad exponované produkty a od nich.
- Konštrukcia uzavretých izolátorov zabezpečuje podmienky triedy A pomocou primeranej ochrany exponovaných produktov počas spracovania. Prúdenie vzduchu v uzavretých izolátoroch, v ktorých sa vykonávajú jednoduché operácie, nemusí byť úplne jednosmerné. Žiadne turbulentné prúdenie vzduchu⁽⁷⁾ však nesmie zvyšovať riziko kontaminácie exponovaného produktu. Keď sú súčasťou uzavretých izolátorov výrobné linky, podmienky triedy A sa zabezpečujú pomocou ochrany vzduchu priamo z filtra v kritickej zóne a jednosmerného prúdenia vzduchu, ktoré počas spracovania smeruje nad exponované produkty a od nich.
- Izolátory s podtlakom sa používajú len vtedy, keď sa izolácia produktu považuje za nevyhnutnú (napr. pri rádiofarmakách) a uplatňujú sa špecializované opatrenia na kontrolu rizík, aby sa zabezpečilo, že kritická zóna nie je ohrozená.

b) Požiadavky na systém RABS: Konštrukcia systému RABS zabezpečuje podmienky triedy A s jednosmerným prúdením vzduchu a ochranou vzduchu priamo z filtra v kritickej zóne. Zachová sa pretlak vzduchu z kritickej zóny do podporného okolitého prostredia.

III.3.3. Okolité prostredie izolátorov alebo systémov RABS zabezpečuje, aby sa minimalizovalo riziko prenosu kontaminácie.

a) Požiadavky na izolátory:

- Použitá klasifikácia okolia je založená na posúdení rizík a odôvodnená ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie. Okolité prostredie otvorených izolátorov vo všeobecnosti zodpovedá minimálnej triede C, zatiaľ čo okolité prostredie uzavretých izolátorov zodpovedá minimálnej triede D.
- Kľúčové aspekty pri posudzovaní rizík v oblasti stratégie kontroly kontaminácie izolátora zahŕňajú program biologickej dekontaminácie, rozsah automatizácie, vplyv manipulácie s rukavicami, ktorá môže potenciálne ohroziť ochranu vzduchu priamo z filtra, pokiaľ ide o kritické časti procesu, vplyv potenciálnej straty integrity bariéry/rukavíc, použité prenosové mechanizmy a činnosti, ako je zostavenie alebo údržba, ktoré si môžu vyžadovať otvorenie dverí pred konečnou biologickou dekontamináciou izolátora. Ak sa identifikujú ďalšie procesné riziká, zavedie sa vyššia trieda okolia, pokiaľ to nie je inak riadne odôvodnené v stratégii kontroly kontaminácie.
- Na rozhraniach otvorených izolátorov sa vykonávajú štúdie schém prúdenia vzduchu, aby sa preukázalo, že nedochádza k vnikaniu vzduchu.

⁽⁷⁾ Na účely tejto prílohy je „turbulentné prúdenie vzduchu“ vzduch, ktorý nie je jednosmerný. Turbulentný vzduch v čistých miestnostiach prečisťuje čistú miestnosť distribúciou zmiešaného prúdenia, a zabezpečuje tak udržanie prijateľnej kvality vzduchu.

- b) Požiadavky na systém RABS: Okolité prostredie systémov RABS používané na aseptické spracovanie zodpovedá minimálne triede B a vykonajú sa štúdie schém prúdenia vzduchu, aby sa preukázalo, že počas zásahov, v prípade potreby aj vrátane otvárania dverí, nedochádza k vnikaniu vzduchu.

III.3.4. Materiály použité na rukavicové systémy (pre izolátory aj systémy RABS) majú primeranú mechanickú a chemickú odolnosť. Frekvencia výmeny rukavíc sa určí ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie.

- a) Požiadavky na izolátory:

- Test tesnenia rukavicového systému sa vykonáva vhodnou metodikou so zreteľom na zamýšľané použitie a súvisiace riziká. Testovanie sa vykonáva v stanovených intervaloch. Integrita rukavíc sa vo všeobecnosti testuje aspoň na začiatku a na konci každej šarže alebo kampane. V závislosti od dĺžky kampane môže byť potrebné dodatočné testovanie integrity rukavíc.

Monitorovanie integrity rukavíc zahŕňa vizuálnu kontrolu spojenú s každým použitím a po akejkoľvek manipulácii, ktorá môže ovplyvniť integritu systému.

Pri činnostiach manuálneho aseptického spracovania (t. j. obsluha sterilný produkt manuálne pripravuje, rozplňuje, umiestňuje a/alebo utesňuje otvorený obal so sterilným produktom), pri ktorých sa vyrába jedna jednotka alebo malá šarža, môže byť frekvencia overovania integrity založená na iných kritériách, ako je začiatok a koniec každej výrobnéj činnosti.

- Testovanie integrity/tesnenia izolátorového systému sa vykonáva v stanovených intervaloch.

- b) Požiadavky na systém RABS: Rukavice používané v priestore triedy A sa pred inštaláciou sterilizujú a pred každou výrobnou kampanou sa sterilizujú alebo účinne biologicky dekontaminujú validovanou metódou. Ak počas operácií dochádza k expozícii okolitému prostrediu, po každej expozícii sa vykoná dezinfekcia podľa schválenej metodiky. Rukavice sa vizuálne kontrolujú pri každom použití a v pravidelných intervaloch sa testuje ich integrita.

III.3.5. Metódy dekontaminácie (čistenie a biologická dekontaminácia a v prípade potreby inaktivácia biologických materiálov) sa riadne zdokumentujú. Proces čistenia pred biologickou dekontamináciou je nevyhnutný, pretože akékoľvek rezíduá môžu znížiť účinnosť dekontaminačného procesu. Preukáže sa, že použité čistiace prostriedky a prostriedky biologickej dekontaminácie nemajú nežiaduci vplyv na produkt vyrobený v rámci systému RABS alebo izolátora.

- a) Požiadavky na izolátory: Proces biologickej dekontaminácie interiéru je automatizovaný, validovaný a kontrolovaný v rámci stanovených parametrov cyklu a obsahuje sporicídny prostriedok vo vhodnej forme (napr. v plynnej alebo odparenej forme). Rukavice sú primerane rozťahnuté a majú oddelené prsty, aby sa zabezpečil kontakt s prostriedkom. Použité metódy (čistenie a sporicídna biologická dekontaminácia) zabezpečujú, aby sa na vnútorných povrchoch a v kritickej zóne izolátora nevyskytovali životaschopné mikroorganizmy.
- b) Požiadavky na systém RABS: Sporicídna dezinfekcia zahŕňa rutinné použitie sporicídneho prostriedku pomocou metódy, ktorá bola validovaná, preukázateľne obsiahla všetky vnútorné povrchy a zabezpečila vhodné prostredie na aseptické spracovanie.

III.4. Kvalifikácia čistých miestností a zariadení s čistým vzduchom

III.4.1. Čisté miestnosti a zariadenia s čistým vzduchom, ako sú zariadenia s jednosmerným prúdením vzduchu ⁽⁸⁾, systémy RABS a izolátory, ktoré sa používajú na výrobu sterilných produktov/aseptickú výrobu, sú kvalifikované podľa požadovaných vlastností prostredia. Každá výrobná operácia si vyžaduje primeranú úroveň čistoty prostredia v prevádzkovom stave, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie produktu alebo materiálov, s ktorými sa manipuluje. V stave „v pokoji“ a „v prevádzke“ sa takisto udržiava primeraná úroveň čistoty.

III.4.2. Čisté miestnosti a zariadenia s čistým vzduchom sú kvalifikované v súlade s prílohou V. Prostredníctvom kvalifikácie čistých miestností a zariadení s čistým vzduchom sa posudzuje úroveň zhody klasifikovanej čistej miestnosti alebo zariadenia s čistým vzduchom s príslušnými požiadavkami vzhľadom na zamýšľané použitie ⁽⁹⁾. Súčasťou kvalifikačných požiadaviek sú nasledujúce údaje (ak sú relevantné pre konštrukciu/prevádzku inštalácie):

- testovanie tesnenia a integrity nainštalovaného filtračného systému,
- testy prúdenia vzduchu – objem a rýchlosť,
- test rozdielu tlaku vzduchu,
- test a vizualizácia smeru prúdenia vzduchu,
- mikrobiálna kontaminácia prenášaná vzduchom a mikrobiálna kontaminácia povrchov,
- test merania teploty,
- test relatívnej vlhkosti,
- test obnovy,
- test tesnenia izolácie systému.

III.4.3. Klasifikácia čistých miestností je súčasťou kvalifikácie čistých miestností. Pri klasifikácii čistých miestností sa úroveň čistoty vzduchu hodnotí meraním celkovej koncentrácie častíc. Klasifikačné činnosti sa plánujú a vykonávajú tak, aby sa zabránilo akémukoľvek vplyvu na kvalitu procesu alebo produktu. Počiatočná klasifikácia sa napríklad vykonáva počas simulovaných operácií a reklasifikácia sa vykonáva počas simulovaných operácií alebo počas simulácie aseptického procesu.

III.4.4. Pri klasifikácii čistých miestností sa meria celkový počet častíc s veľkosťou 0,5 a 5 µm alebo väčšou. Toto meranie sa vykonáva v pokoji aj pri simulovaných operáciách v súlade s limitmi uvedenými v tabuľke 1.

- Stav „v pokoji“ je stav, keď je nainštalované všetko vybavenie vrátane funkčného systému vykurovania, vetrania a klimatizácie, pričom hlavné výrobné zariadenia sú nainštalované podľa špecifikácie, ale nie sú v prevádzke a v miestnosti nie sú prítomní pracovníci.
- Limity celkovej koncentrácie častíc uvedené v tabuľke 1 pre stav „v pokoji“ sa dosiahnu po období „čistenia“ po ukončení operácií a činnosti vyprázdnenia/vyčistenia linky. Obdobie „čistenia“ (smerodajná hodnota – menej ako 20 minút) sa určí počas kvalifikácie miestností, zdokumentuje sa a dodržiava v postupoch na obnovenie kvalifikovaného stavu čistoty, ak sa počas prevádzky narušíl.

⁽⁸⁾ Na účely tejto prílohy je „zariadenie s jednosmerným prúdením vzduchu“ box s jednosmerným prívodom filtrovaného vzduchu. Tento pojem je zameniteľný s pojmom „laminárny box“.

⁽⁹⁾ Treba poznamenať, že kvalifikácia čistých miestností je iný proces ako monitorovanie prostredia.

- Stav „v prevádzke“ je stav, keď je inštalácia čistej miestnosti dokončená, systém vykurovania, vetrania a klimatizácie je v plnej prevádzke, zariadenia sú nainštalované a funkčné v operačnom režime stanovenom výrobcom s maximálnym počtom prítomných pracovníkov, ktorí vykonávajú alebo simulujú rutinnú prevádzkovú činnosť.

Tabuľka 1

Maximálna celková povolená koncentrácia častíc na klasifikáciu

Trieda	Maximálne limity celkovej koncentrácie častíc $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximálne limity celkovej koncentrácie častíc $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	v pokoji	v prevádzke	v pokoji	v prevádzke
A	3 520	3 520	Nešpecifikované ⁽¹⁾	Nešpecifikované ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Nešpecifikované ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	vopred nestanovené ⁽²⁾	29 300	vopred nestanovené ⁽²⁾

⁽¹⁾ Klasifikácia vrátane častíc s veľkosťou $5 \mu\text{m}$ sa môže zväziť, ak je to relevantné v súlade so stratégiou kontroly kontaminácie alebo predošlými trendmi.

⁽²⁾ Pre triedu D nie sú vopred stanovené prevádzkové limity. Výrobca stanoví príslušné prevádzkové limity na základe posúdenia rizík, prípadne rutinných údajov.

III.4.5. Pri klasifikácii čistej miestnosti sa dodrží minimálny počet vzorkovacích miest a ich rozmiestnenie, ako je stanovené v norme ISO 14644 časť 1. V prípade priestoru aseptického spracovania (priestor triedy A) a okolitého prostredia (priestory triedy B) sa podľa potreby zväžia ďalšie miesta na odber vzoriek s ohľadom na riziká a vyhodnotia sa všetky kritické priestory spracovania, ako je miesto plnenia a podávače uzáverov nádob. Kritické miesta spracovania sa určia na základe zdokumentovaného posúdenia rizík a znalosti procesu a operácií, ktoré sa majú v danom priestore vykonávať.

III.4.6. Rýchlosť vzduchu privádzaného systémami jednosmerného prúdenia vzduchu je jasne zdôvodnená v kvalifikačnom protokole vrátane miesta, kde sa rýchlosť vzduchu meria. Rýchlosť prúdenia vzduchu je navrhnutá, meraná a udržiavaná tak, aby vhodný jednosmerný pohyb vzduchu poskytoval ochranu produktu a otvoreným komponentom na pracovnom mieste (napr. tam, kde sa vykonávajú vysokorizikové operácie a kde sú produkt a/alebo komponenty exponované). Systémy jednosmerného prúdenia vzduchu zabezpečujú na pracovnom mieste homogénnu rýchlosť vzduchu v rozsahu $0,36 - 0,54 \text{ m/s}$ (smerodajná hodnota), pokiaľ nie je v stratégii kontroly kontaminácie vedecky odôvodnené inak. Štúdie vizualizácie prúdenia vzduchu sú v súlade s meraním rýchlosti vzduchu.

III.4.7. Úroveň mikrobiálnej kontaminácie čistých miestností sa určí pri kvalifikácii čistých miestností. Počet vzorkovacích miest sa určí na základe zdokumentovaného posúdenia rizík a výsledkov klasifikácie miestnosti, štúdií vizualizácie prúdenia vzduchu a znalostí procesu a operácií, ktoré sa majú v danom priestore vykonávať. Maximálne limity mikrobiálnej kontaminácie počas kvalifikácie každej triedy sú uvedené v tabuľke 2. Kvalifikácia zahŕňa stavy „v pokoji“ aj „v prevádzke“.

Tabuľka 2

Maximálna povolená úroveň mikrobiálnej kontaminácie počas kvalifikácie

Trieda	Vzorka vzduchu JTK (°)/m ³	Spádové misky (priemer 90 mm) JTK/4 hodiny (°)	Kontaktné misky (priemer 55 mm) JTK/misku
A	Žiadny rast		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) Na účely tejto prílohy je „jednotka tvoriaca kolónie“ alebo „JTK“ jedna zistiteľná kolónia pochádzajúca z jedného alebo viacerých mikroorganizmov. Jednotky tvoriace kolónie sa zvyčajne vyjadrujú ako JTK na ml v prípade kvapalných vzoriek, JTK na m³ v prípade vzoriek vzduchu a JTK na vzorku v prípade vzoriek odobraných z pevného média, ako sú spádové alebo kontaktné misky.

(°) Spádové misky sa exponujú počas trvania operácií a podľa požiadaviek sa menia maximálne po 4 hodinách. Čas expozície sa zakladá na štúdiách obnovy a nesmie spôsobiť vysušenie použitého média.

Poznámka č. 1: Všetky metódy uvedené v tabuľke pre konkrétnu triedu sa použijú na kvalifikáciu priestoru danej konkrétnej triedy. Ak sa nepoužije žiadna z metód uvedených v tabuľke alebo sa použijú alternatívne metódy, zvolený prístup sa náležite odôvodní.

Poznámka č. 2: Limity sa v celom dokumente uplatňujú na základe JTK. Ak sa používajú iné alebo nové technológie, ktorých výsledky sú vyjadrené inak než v JTK, výrobca vedecky zdôvodní uplatnené limity a podľa možnosti ich porovná s JTK.

Poznámka č. 3: Na kvalifikáciu odevu pracovníkov sa vzťahujú limity pre kontaktné misky a otlaky rukavíc stanovené v tabuľke 6.

Poznámka č. 4: Vzorkovacie metódy nesmú predstavovať riziko kontaminácie výrobných činností.

III.4.8. Rekvalifikácia čistých miestností a zariadení s čistým vzduchom sa vykonáva pravidelne podľa stanovených postupov. Rekvalifikácia obsahuje aspoň tieto údaje:

- klasifikácia čistej miestnosti (celková koncentrácia častíc),
- test integrity koncových filtrov,
- meranie objemu prúdenia vzduchu,
- overenie rozdielu tlaku vzduchu medzi miestnosťami,
- test rýchlosti prúdenia vzduchu: tento test sa vyžaduje pri plniacich zónach s prívodom jednosmerného prúdenia vzduchu (napr. pri plnení produktov sterilizovaných v konečných obaloch alebo okolitom prostredí triedy A a systéme RABS). V prípade priestorov triedy B, C a D sa vykonanie testu rýchlosti prúdenia vzduchu zakladá na posúdení rizík, ktoré sa zdokumentuje ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie. Napokon v prípade tried s nejdosmerným prúdením vzduchu sa test rýchlosti prúdenia vzduchu nahradí meraním testovania obnovy.

III.4.9. Maximálny časový interval na rekvalifikáciu priestorov triedy A a B je šesť mesiacov, zatiaľ čo pre priestory triedy C a D je maximálny časový interval na rekvalifikáciu 12 mesiacov.

Okrem toho príslušná rekvalifikácia pozostávajúca aspoň z uvedených testov sa vykoná aj po dokončení nápravného opatrenia vykonaného s cieľom odstrániť nezrovnalosť v zariadeniach alebo priestoroch, prípadne po zmenách zariadení, priestorov alebo procesov. Medzi príklady zmien, ktoré si vyžadujú rekvalifikáciu, patrí prerušenie prúdenia vzduchu, ktoré ovplyvňuje prevádzku zariadenia, zmena konštrukcie čistej miestnosti alebo nastavenia prevádzkových parametrov systému vykurovania, vetrania a klimatizácie, alebo údržbárske činnosti ovplyvňujúce prevádzku zariadenia (napr. výmena koncových filtrov).

III.5. Dezinfekcia

- III.5.1. Osobitná pozornosť sa venuje dezinfekcii čistých miestností. Konkrétne sa čisté miestnosti dôkladne čistia a dezinfikujú v súlade s písomným programom. Používa sa viac typov dezinfekčných prostriedkov, aby sa zabezpečilo, že ak účinkujú iným spôsobom, ich kombinované použitie je účinné proti baktériám aj plesniam. Dezinfekcia zahŕňa pravidelné používanie sporicídneho prostriedku. Pravidelne sa vykonáva monitorovanie na posúdenie účinnosti dezinfekčného programu a na zistenie zmien v typoch mikrobioty (napr. organizmov rezistentných voči aktuálne používanému dezinfekčnému režimu).

Aby bola dezinfekcia účinná, je potrebné predchádzajúce čistenie na odstránenie povrchovej kontaminácie. Okrem toho sa v niektorých prípadoch musí vykonať čistiaci proces na účinné odstránenie rezíduí dezinfekčných činidiel.

- III.5.2. Proces dezinfekcie sa validuje. Ak je to odôvodnené, vhodnosť a účinnosť dezinfekčných prostriedkov pri konkrétnom spôsobe ich použitia a na type povrchového materiálu alebo reprezentatívneho materiálu sa preukáže validačnými štúdiami, ktorými sa podložia obdobia expirácie pripravených roztokov po ich otvorení.
- III.5.3. Dezinfekčné a čistiace prostriedky používané v priestoroch triedy A a triedy B sú pred použitím sterilné. Požiadavka na sterilitu sa môže vzťahovať aj na dezinfekčné prostriedky používané v priestoroch triedy C a D, ak sa to považuje za vhodné v rámci stratégie kontroly kontaminácie. Ak dezinfekčné a čistiace prostriedky riedi/pripravuje výrobca sterilného produktu, postupuje sa pri tom tak, aby sa zabránilo kontaminácii, a monitoruje sa mikrobiálna kontaminácia. Roztoky sa uchovávajú vo vopred vyčistených (prípadne sterilizovaných) nádobách a skladujú sa len počas príslušného vymedzeného obdobia. Ak sa dezinfekčné a čistiace prostriedky dodávajú „pripravené na použitie“, výsledky z analytických certifikátov alebo certifikátov o súlade sa môžu prijať pod podmienkou úspešného absolvovania príslušnej kvalifikácie dodávateľa.
- III.5.4. Ak sa vykonáva fumigácia alebo dezinfekcia čistých miestností a súvisiacich povrchov parou (napr. peroxidom vodíka v plynnej fáze), treba pochopiť a validovať účinnosť fumigačného prostriedku a použitého disperzného systému.

ODDIEL IV**ZARIADENIA**

- IV.1. Je k dispozícii podrobný písomný opis zariadení (vrátane prípadných schém procesu a prístrojovej techniky). Tvoriť súčasť počiatočného kvalifikačného balíka a priebežne sa aktualizuje.
- IV.2. Požiadavky na monitorovanie zariadení sa stanovujú v rámci kvalifikácie. Udalosti, ktoré spôsobujú poplachy týkajúce sa procesov a zariadení sa berú na vedomie a vyhodnocujú z hľadiska trendov. Frekvencia vyhodnocovania poplachov sa zakladá na ich kritickosti (kritické poplachy sa preskúmajú okamžite).
- IV.3. Zariadenia, príslušenstvo a služby sú podľa možnosti navrhnuté a nainštalované tak, aby sa prevádzka, údržba a opravy mohli vykonávať mimo čistej miestnosti. Ak je potrebné vykonať údržbu v čistej miestnosti a nie je možné dodržať požadované štandardy čistoty a/alebo asepzy, zvažujú sa bezpečnostné opatrenia, ako je obmedzenie vstupu do pracovného priestoru na konkrétnych pracovníkov alebo vypracovanie jasne stanovených pracovných protokolov a postupov údržby. Zvážia sa aj dodatočné čistenie, dezinfekcia a monitorovanie prostredia. Ak sa vyžaduje sterilizácia zariadení, vykoná sa, pokiaľ je to možné, po úplnom opätovnom zmontovaní.
- IV.4. Proces čistenia sa validuje v takej podobe, aby sa ním odstránili všetky reziduá alebo zvyšky, ktoré by mohli mať nepriaznivý vplyv na účinnosť použitého dezinfekčného prostriedku, a aby sa minimalizovala chemická, mikrobiálna a časticová kontaminácia produktu počas procesu a pred dezinfekciou.

- IV.5. Pri aseptických procesoch sa sterilizujú časti, ktoré prichádzajú do priameho a nepriameho kontaktu s produktom. Na účely splnenia tejto požiadavky „časti, ktoré prichádzajú do priameho kontaktu s produktom“ sú tie časti zariadení, cez ktoré produkt prechádza, napríklad plniace ihly alebo čerpadlo, zatiaľ čo „časti, ktoré prichádzajú do nepriameho kontaktu s produktom“ sú tie časti zariadení, ktoré nie sú v kontakte s produktom, ale môžu prísť do kontaktu s inými sterilizovanými povrchmi, ktoré sú rozhodujúce z hľadiska celkovej sterility produktu (napr. sterilizované položky, ako sú zásobníky na zátky a vodiace lišty a sterilizované komponenty).
- IV.6. Všetky zariadenia, ako sú napríklad sterilizátory, vzduchotechnické systémy (vrátane filtrácie vzduchu) a systémy pre vodu, podlieha kvalifikácii, monitorovaniu a plánovanej údržbe. Po ukončení údržby sa schváli jeho opätovné používanie.
- IV.7. Ak sa má vykonať neplánovaná údržba zariadení, ktoré sú kritické pre sterilitu produktu, vykoná sa a zaznamená sa posúdenie potenciálneho vplyvu na sterilitu produktu.
- IV.8. Pásový prepravník nesmie prechádzať priehradkou medzi priestorom triedy A alebo B a priestorom spracovania s nižšou čistotou vzduchu, pokiaľ samotný pás nie je kontinuálne sterilizovaný (napr. v sterilizačnom tuneli).
- IV.9. Počítacie častice vrátane vzorkovacích hadíc sú kvalifikované. Pri priemere hadíc a polomeroch ohybu sa zohľadňujú špecifikácie odporúčané výrobcom. Dĺžka hadice zvyčajne nesmie presiahnuť 1 m, pokiaľ to nie je odôvodnené, a počet ohybov je minimalizovaný. Na účely klasifikácie sa používajú prenosné počítacie častice s krátkou vzorkovacou hadicou. V systémoch s jednosmerným prúdením vzduchu sa používajú izokinetické vzorkovacie hlavice⁽¹⁰⁾. Sú správne orientované a umiestnené čo najbližšie ku kritickému miestu, aby sa zabezpečila reprezentatívnosť vzoriek.

ODDIEL V

VYBAVENIE

V.1. Všeobecné požiadavky

- V.1.1. Povaha a rozsah kontrol uplatňovaných na systémy vybavenia zodpovedajú riziku pre kvalitu produktu súvisiacemu s vybavením. Vplyv vybavenia na kvalitu produktu sa má určiť prostredníctvom posúdenia rizík a zdokumentovať v rámci stratégie kontroly kontaminácie.

Nasledujúce vybavenie možno vo všeobecnosti považovať za vybavenie spojené so zvýšeným rizikom:

- vybavenie, ktoré prichádza do priameho kontaktu s produktom, napr. voda na umývanie a oplachovanie, plyny a para na sterilizáciu,
- kontaktné materiály, ktoré sa nakoniec stanú súčasťou produktu,
- kontaktné povrchy, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom,
- vybavenie, ktoré inak priamo ovplyvňuje produkt.

- V.1.2. Vybavenie sa navrhuje, inštaluje, kvalifikuje, prevádzkuje, udržiava a monitoruje tak, aby sa zabezpečilo, že systém vybavenia bude fungovať podľa očakávania.

- V.1.3. Výsledky kritických parametrov a kritických atribútov kvality vysokorizikového vybavenia podliehajú pravidelnej analýze trendov, aby sa zabezpečilo, že spôsobilosť systému zostane primeraná.

⁽¹⁰⁾ Na účely tejto prílohy je „izokinetická vzorkovacia hlavica“ vzorkovacia hlavica skonštruovaná tak, aby čo najmenej narušala vzduch, aby do dýzy prúdili rovnaké častice, aké by prešli daným priestorom, keby tam dýza nebola [t. j. vzorkovacie podmienky, pri ktorých je priemerná rýchlosť prúdenia vzduchu prúdiaceho do vstupu snímača takmer rovnaká (± 20 %) ako priemerná rýchlosť prúdenia vzduchu na danom mieste].

- V.1.4. Záznamy o inštalácii systému vybavenia sa uchovávajú počas celého jeho životného cyklu vrátane výkresov a schém, stavebných materiálov a špecifikácií systému. Dôležité informácie, ktoré sa uchovávajú, zahŕňajú:
- smer toku v potrubí, sklon, priemer a dĺžku potrubia,
 - údaje o cisternách a nádržiach,
 - ventily, filtre, odtoky, odberové a užívateľské miesta.
- V.1.5. V čistých miestnostiach sa nesmie nachádzať potrubie, rúry ani iné vybavenie. Ak sa im nedá vyhnúť, sú nainštalované tak, aby nevytvárali výklenky, neutesnené otvory ani povrchy, ktoré sa ťažko čistia. Okrem toho inštalácia umožňuje čistenie a dezinfekciu vonkajšieho povrchu potrubia.
- V.2. **Systémy pre vodu** ⁽¹⁾
- V.2.1. Úpravné vody a distribučné systémy sa navrhujú, konštruujú, inštalujú, uvádzajú do prevádzky, kvalifikujú, monitorujú a udržiavajú tak, aby sa zabránilo mikrobiologickej kontaminácii a zabezpečil spoľahlivý zdroj vody primeranej kvality. Prijímú sa najmä opatrenia na minimalizáciu rizika výskytu tuhých častíc, mikrobiálnej kontaminácie/rozšírenia mikroorganizmov a endotoxínov/pyrogénov (napr. sklon potrubia na zabezpečenie úplného odtoku a zabránenie vzniku mŕtvych úsekov ⁽²⁾). Ak sú súčasťou systému filtre, osobitná pozornosť sa venuje ich monitorovaniu a údržbe.
- V.2.2. Systémy pre vodu sú kvalifikované a validované tak, aby udržiavali príslušné úrovne fyzikálnej, chemickej a mikrobiálnej kontroly, pričom sa zohľadňuje vplyv sezónnych výkyvov.
- V.2.3. Voda v systémoch na distribúciu vody prúdi turbulentne, aby sa minimalizovalo riziko adhézie mikroorganizmov a následnej tvorby biofilmu. Prietok sa stanoví počas kvalifikácie a pravidelne sa monitoruje.
- V.2.4. Voda na injekciu sa vyrába z vody, ktorá spĺňa špecifikácie stanovené v priebehu kvalifikácie, a skladuje sa a distribuuje spôsobom, ktorým sa minimalizuje riziko mikrobiálneho rastu (napr. neustálou cirkuláciou pri teplote nad 70 °C). Okrem toho sa voda na injekciu vyrába destiláciou alebo procesom purifikácie, ktorý je rovnocenný destilácii, ako je reverzná osmóza spojená s inými vhodnými technikami, napríklad elektrodeionizáciou (EDI), ultrafiltráciou alebo nanofiltráciou.
- V.2.5. Ak sú cisterny na skladovanie vody na injekciu vybavené hydrofóbnymi ventilačnými filtermi zachytávajúcimi baktérie, tieto filtre nesmú byť zdrojom kontaminácie a pred inštaláciou a po použití sa musí testovať integrita filtra. Zavedú sa kontrolné opatrenia, aby sa zabránilo tvorbe kondenzátu na filteri (napr. ohrevom).
- V.2.6. Aby sa minimalizovalo riziko tvorby biofilmu, sterilizácia, dezinfekcia alebo regenerácia systémov pre vodu sa vykonáva podľa vopred stanoveného harmonogramu a takisto ako nápravné opatrenie po výsledkoch mimo limitov alebo špecifikácie. Ak sa na dezinfekciu systému pre vodu používajú chemikálie, následne sa vykoná validovaný postup preplachovania/prečisťovania. Okrem toho sa voda testuje po dezinfekcii/regenerácii. Výsledky chemického testovania sa skontrolujú pred obnovením prevádzky systému pre vodu a pred tým, ako sa zväží certifikácia/prepustenie šarží vyrobených s použitím vody z tohto systému, sa overí, či sú výsledky mikrobiologických/endotoxínových testov v súlade so špecifikáciou.

⁽¹⁾ Na účely tejto prílohy je „systém pre vodu“ systém na výrobu, skladovanie a distribúciu vody, zvyčajne v súlade s určitou liekopisnou kvalitou (napr. čistenej vody a vody na injekciu).

⁽²⁾ Na účely tejto prílohy je „mŕtvy úsek“ časť potrubia, v ktorej nedochádza k cirkulácii (kde tekutina môže stagnovať) a ktorá je väčšia ako tri vnútorné priemery potrubia.

- V.2.7. Vykonáva sa pravidelné priebežné chemické a mikrobiálne monitorovanie systémov pre vodu s cieľom zabezpečiť, aby voda stále spĺňala liekopisné požiadavky. Výstražné úrovne sa stanovujú na základe počiatočných kvalifikačných údajov a potom sa pravidelne prehodnocujú na základe údajov získaných počas následných rekvalifikácií, rutinného monitorovania a vyšetrovaní. Preskúvanie priebežných monitorovacích údajov sa vykonáva s cieľom identifikovať akýkoľvek nežiaduci trend v účinnosti systému. Vzorkovacie programy vychádzajú z kvalifikačných údajov a zohľadňujú potenciálne najhoršie prípady vzorkovacích miest, pričom sa zabezpečí, aby sa každý deň odobrala aspoň jedna reprezentatívna vzorka vody, ktorá sa používa na výrobné procesy, ako aj všetky dodatočné požiadavky, ktoré môžu byť potrebné v súlade so stratégiou kontroly kontaminácie. Aby sa zabezpečilo pravidelné získavanie reprezentatívnych vzoriek vody na analýzu, vzorkovacie programy zahŕňajú všetky odtoky a užívateľské miesta v stanovenom intervale.
- V.2.8. Odchýlky od výstražnej úrovne sa zdokumentujú a preskúmajú a ich súčasťou je vyšetrovanie s cieľom určiť, či ide o jednorazovú (izolovanú) udalosť, alebo či výsledky indikujú nežiaduci trend alebo zhoršenie stavu systému. Každá odchýlka od akčného limitu sa vyšetrí s cieľom určiť pravdepodobnú hlavnú príčinu (hlavné príčiny) a akýkoľvek potenciálny vplyv na kvalitu produktu a výrobné procesy.
- V.2.9. Systémy pre vodu na injekciu zahŕňajú systémy kontinuálneho monitorovania, napr. celkového obsahu organického uhlíka a vodivosti, pretože môžu poskytnúť lepší prehľad o celkovej účinnosti systému ako nesúvislý odber vzoriek. Umiestnenie snímačov je založené na riziku.
- V.2.10. Voda používaná pri výrobe musí byť v súlade s aktuálnou monografiou príslušného liekopisu.

V.3. **Para používaná ako priamy sterilizačný prostriedok**

- V.3.1. Napájacia voda do generátora čistej pary je vhodne prečistená. Generátory čistej pary sú navrhnuté, kvalifikované a prevádzkované tak, aby sa zabezpečilo, že kvalita vyrobenej pary spĺňa stanovené úrovne chemikálií a endotoxínov.
- V.3.2. Para používaná ako priamy sterilizačný prostriedok má vhodnú kvalitu a neobsahuje prísady v množstve, ktoré by mohlo spôsobiť kontamináciu produktu alebo zariadení. V prípade generátorov dodávajúcich čistú paru na priamu sterilizáciu materiálov alebo povrchov, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom (napr. pórovité pevné náplne do autoklávov), kondenzát pary spĺňa požiadavky aktuálnej monografie príslušného liekopisu týkajúce sa vody na injekciu (mikrobiologické testovanie kondenzátu pary nie je povinné). Je zavedený aj vhodný vzorkovací harmonogram, aby sa zabezpečilo pravidelné získavanie reprezentatívnej čistej pary na analýzu. Ostatné aspekty kvality čistej pary používanej na sterilizáciu sa pravidelne posudzujú na základe validovaných parametrov vrátane, ak nie je odôvodnené inak, nekondenzovateľných plynov, hodnoty suchosti (podielu suchosti) a prehriatia.

V.4. **Plyny a vákuové systémy**

- V.4.1. Plyny, ktoré prichádzajú do priameho kontaktu s produktom alebo povrchmi primárneho obalu, majú primeranú chemickú, časticovú a mikrobiálnu kvalitu. Všetky príslušné parametre vrátane obsahu oleja a vody sa špecifikujú so zreteľom na použitie a typ plynu, konštrukciu systému na výrobu plynu a v prípade potreby sú v súlade s aktuálnou monografiou príslušného liekopisu alebo požiadavkou na kvalitu produktu.

- V.4.2. Plyny používané v aseptických procesoch sa na užívateľskom mieste filtrujú cez sterilizačný filter⁽¹³⁾ (s nominálnou veľkosťou pórov maximálne 0,22 µm). Ak sa filter používa na základe šarží (napr. na filtráciu plynu používaného na prekrytie asepticky plnených produktov) alebo ako ventilačný filter na nádrže s produktom, výsledky testu integrity sa preskúmajú v rámci procesu certifikácie/prepustenia šarže. Všetky prenosové potrubia alebo rúry, ktoré sa nachádzajú za koncovým sterilizačným filtrom, sa sterilizujú. Ak sa v procese používajú plyny, na užívateľskom mieste sa pravidelne vykonáva mikrobiálne monitorovanie plynu.
- V.4.3. Ak spätný tok z vákuových alebo tlakových systémov predstavuje potenciálne riziko pre produkt, zavedie(-ú) sa mechanizmus(-my), ktorý(-é) zabráni(-a) spätnému toku pri vypnutí vákuového alebo tlakového systému.
- V.5. **Vykurovacie, chladiace a hydraulické systémy**
- V.5.1. Hlavné zariadenia súvisiace s hydraulickými, vykurovacími a chladiacimi systémami sú podľa možnosti umiestnené mimo miestnosti plnenia. Zavedú sa vhodné kontrolné mechanizmy na izolovanie akéhokoľvek úniku alebo krížovej kontaminácie spojenej s tekutinami systému.
- V.5.2. Zavedú sa vhodné systémy na zabezpečenie toho, aby sa zistil akýkoľvek únik z týchto systémov, ktorý by mohol predstavovať riziko pre produkt (napr. systém indikácie úniku).

ODDIEL VI

PRACOVNÍCI

- VI.1. Výrobca zabezpečí, aby bol k dispozícii dostatočný počet pracovníkov, ktorí sú primerane kvalifikovaní, vyškolení a majú skúsenosti s výrobou a testovaním sterilných produktov a so všetkými osobitnými výrobnými technológiami používanými pri výrobných operáciách na mieste.
- VI.2. V čistých miestnostiach je prítomný len minimálny počet pracovníkov. Určí sa a zdokumentuje maximálny počet pracovníkov obsluhy v čistých miestnostiach. Počas činností, ako je počiatočná kvalifikácia a simulácia aseptického procesu, sa náležite zväží maximálny počet pracovníkov obsluhy, ktorí môžu byť prítomní v čistej miestnosti, aby sa neohrozilo zabezpečovanie sterility.
- VI.3. Všetci pracovníci vrátane tých, ktorí vykonávajú čistenie, údržbu a monitorovanie, ako aj tých, ktorí vstupujú do čistých miestností, absolvujú pravidelné školenia o aspektoch súvisiacich s výrobou sterilných produktov/aseptickou výrobou vrátane školení o odevoch, základných prvkoch mikrobiológie a hygiene s osobitným zameraním na postupy v čistých miestnostiach, kontrolu kontaminácie, aseptické techniky a ochranu sterilných produktov (pre pracovníkov obsluhy, ktorí vstupujú do čistých miestností triedy B a/alebo realizujú zásahy do triedy A) a o potenciálnych dôsledkoch pre ošetrované zvieratá, ak produkt nie je sterilný/nesplňa požadované špecifikácie kvality. Úroveň odbornej prípravy sa zakladá na kritickosti funkcie a priestoru, v ktorom pracovníci pracujú.
- VI.4. Pracovníci, ktorí vstupujú do priestorov triedy A a B, sú vyškolení v oblasti aseptického obliekania a aseptického správania. Dodržiavanie postupov aseptického obliekania sa má potvrdiť posúdením pred začatím výkonu funkcie a pravidelne sa znovu posudzuje (aspoň raz ročne). Proces posúdenia zahŕňa vizuálne aj mikrobiologické hodnotenie [pomocou monitorovacích miest, ako sú prsty rukavíc, predlaktia, hrudník a kapučňa (rúško/čelo)].

⁽¹³⁾ Na účely tejto prílohy je „sterilizačný filter“ filter, ktorý je po vhodnej validácii schopný odstrániť stanovenú mikrobiálnu záťaž z tekutiny alebo plynu, čím vzniká sterilný filtrát/výtok. Takéto filtre majú zvyčajne veľkosť pórov rovnú 0,22 µm alebo menšiu.

- VI.5. Vstup bez dozoru do priestorov triedy A a triedy B, v ktorých sa vykonávajú alebo budú vykonávať aseptické operácie, sa obmedzuje na primerane kvalifikovaných pracovníkov, ktorí úspešne absolvovali posúdenie oblekania a zúčastnili sa úspešnej simulácie aseptického procesu.

Nekvalifikovaní pracovníci nesmú vstupovať do čistých miestností triedy B alebo triedy A v prevádzke. Ak je to vo výnimočných prípadoch potrebné, výrobcovia vypracujú písomné postupy, v ktorých opíšu postup, pri uplatnení ktorého môžu nekvalifikovaní pracovníci vstúpiť do priestorov triedy B a A. Oprávnená osoba výrobcu dozerá na nekvalifikovaných pracovníkov počas ich činností a posudzuje vplyv týchto činností na čistotu priestoru. Vstup týchto osôb sa posudzuje a zaznamenáva.

- VI.6. Zavedie sa proces diskvalifikácie pracovníkov na základe aspektov priebežného hodnotenia a/alebo identifikácie nežiaduceho trendu z programu monitorovania personálu a/alebo po účasti na neúspešnej simulácii aseptického procesu. Po diskvalifikácii absolvuje daný pracovník obsluhu preškolenie a rekvalifikáciu, než sa mu povolí akákoľvek ďalšia účasť na aseptických postupoch. V prípade pracovníkov obsluhy, ktorí vstupujú do čistých miestností triedy B alebo vykonávajú zásahy do triedy A, sa odporúča, aby rekvalifikácia zahŕňala účasť na úspešnej simulácii aseptického procesu.

- VI.7. Sú nevyhnutné vysoké štandardy osobnej hygieny a čistoty. Ak príslušný pracovník oznámi zdravotný stav, ktorý môže predstavovať neprimerané mikrobiálne nebezpečenstvo, alebo ak sa tento zdravotný stav inak prejaví, danému pracovníkovi sa zabráni vo vstupe do čistej miestnosti. Zdravotný stav a opatrenia, ktoré sa majú prijať v súvislosti pracovníkmi, ktorí môžu predstavovať neprimerané mikrobiálne nebezpečenstvo, sa zdokumentujú v príslušných postupoch.

- VI.8. Pracovníci, ktorí sa podieľajú na manipulácii s materiálmi ľudského/živočíšneho pôvodu alebo kultúrami mikroorganizmov inými ako tie, ktoré sa používajú v aktuálnom výrobnom procese, prípadne na spracúvaní takýchto materiálov alebo kultúr, alebo na iných činnostiach, ktoré môžu mať negatívny vplyv na kvalitu (napr. mikrobiálna kontaminácia), nesmú vstupovať do čistých priestorov, pokiaľ neboli dodržané a zdokumentované jasne stanovené a účinné postupy dekontaminácie a vstupu.

- VI.9. Do čistých priestorov nie je dovolené nosiť náramkové hodinky, mejkap, šperky, iné osobné veci, ako sú mobilné telefóny, ani akékoľvek iné nepotrebné predmety. Elektronické zariadenia používané v čistých miestnostiach, napr. mobilné telefóny a tablety, ktoré výrobca dodáva výlučne na použitie v čistých miestnostiach, môžu byť prijateľné, ak sú vhodne navrhnuté tak, aby umožňovali čistenie a dezinfekciu zodpovedajúce triede, v ktorej sa používajú. Používanie a dezinfekcia takýchto zariadení sa zahrnie do stratégie kontroly kontaminácie.

- VI.10. Oblekanie do čistých miestností a umývanie rúk sa vykonáva v súlade s písomnými postupmi koncipovanými tak, aby sa minimalizovala kontaminácia odevov určených do čistých miestností a/alebo prenos kontaminantov do čistých priestorov.

- VI.11. Ochranný odev a jeho kvalita zodpovedajú procesu a triede pracovného priestoru. Nosí sa tak, aby chránil produkt pred kontamináciou. Ak je potrebné, aby požadovaný typ odevu chránil obsluhu pred produktom, zabezpečí sa aj to, aby nebola ohrozená ochrana produktu pred kontamináciou.

Čistota a integrita odevov sa vizuálne kontroluje bezprostredne pred oblečením a po ňom. Integrita ochranného obleku sa kontroluje aj pri výstupe. Pred použitím sterilizovaných odevov a ochrany očí sa skontroluje, či boli podrobené sterilizačnému procesu, či je dodržaný stanovený čas ich výdrže a či nedošlo k neoprávnenej manipulácii s balením. Odevy na opakované použitie (vrátane ochrany očí) sa majú vymeniť, ak sa zistí poškodenie, alebo v stanovenej frekvencii, ktorá sa určí počas kvalifikačných štúdií. Pri kvalifikácii odevov sa zohľadnia všetky potrebné požiadavky na testovanie odevov vrátane poškodenia odevov, ktoré sa nedá identifikovať len vizuálnou kontrolou.

VI.12. Opis odevu, ktorý sa zvyčajne vyžaduje pre každú triedu čistoty, sa uvádza ďalej:

a) Trieda B (vrátane vstupu/zásahov do triedy A):

- vhodný odev, ktorý je určený na použitie pod sterilizovaným oblekom, sa oblečie pred týmto oblekom,
- pri obliekaní sterilizovaných odevov sa používajú vhodne sterilizované nepudrované gumové alebo plastové rukavice,
- sterilná pokrývka hlavy zakrýva všetky vlasy (vrátane ochlpenia tváre) a v prípade, že je oddelená od zvyšku ochranného odevu, je zastrčená za golier sterilného obleku,
- nosí sa sterilné rúško a sterilná ochrana očí (napr. okuliare), ktoré zakryjú celú pokožku tváre a zabránia uvoľňovaniu kvapiek a častíc,
- nosí sa vhodná sterilizovaná obuv (napr. vysoké návleky),
- nohavice sa zastrčia do obuvi a rukávy odevu sa zastrčia do druhého páru sterilných rukavíc, ktoré sa nosia na páre, ktorý sa nosí pri obliekaní,
- ochranný odev minimalizuje uvoľňovanie vlákien alebo častíc a zachytáva častice uvoľňované z tela. Počas kvalifikácie odevov sa má posúdiť ich účinnosť z hľadiska uvoľňovania a zachytávania častíc,
- odevy musia byť zabalené a zložené tak, aby umožňovali obsluhu obliecť si ich bez kontaktu s vonkajším povrchom odevu, a aby sa zabránilo kontaktu odevu s podlahou.

b) Trieda C:

- vlasy, brada a fúzy sú zakryté,
- nosí sa jednodielny alebo dvojdielny nohavicový oblek stiahnutý na zápätiach a s vysokým golierom a vhodne vydezinfikované topánky alebo návleky, ktoré minimalizujú uvoľňovanie vlákien a častíc,
- pri vykonávaní činností, ktoré predstavujú riziko kontaminácie, sa v priestoroch triedy C môže vyžadovať dodatočný odev vrátane rukavíc a rúška.

c) Trieda D:

- vlasy, brada a fúzy sú zakryté,
- nosí sa nešpecializovaný ochranný oblek a riadne vydezinfikovaná obuv alebo návleky,
- prijímajú sa vhodné opatrenia, aby sa zabránilo akémukoľvek vniknutiu kontaminantov z priestorov mimo čistého priestoru,
- pri vykonávaní činností, ktoré predstavujú riziko kontaminácie, sa v priestoroch triedy D môže vyžadovať dodatočný odev vrátane rukavíc a rúška.

VI.13. Obliekanie do čistých miestností sa uskutočňuje v šatniach s vhodnou triedou čistoty, aby sa zabezpečilo, že sa zachová čistota odevu. Do šatní ústiach priamo do priestorov triedy B a C sa nesmie nosiť odev nosený vonku vrátane ponožiek (okrem bielizne). Okrem toho sa pred vstupom do šatní pre triedy B a C nosia jednodielne alebo dvojdielne pracovné nohavicové obleky, ktoré zakrývajú celé horné a dolné končatiny, a pracovné ponožky, ktoré zakrývajú nohy. Pracovný odev ani ponožky nesmú predstavovať riziko kontaminácie priestoru na prezliekanie alebo procesov.

- VI.14. Každý pracovník obsluhy, ktorý vstupuje do priestorov triedy B alebo A, sa pri každom vstupe oblečie do čistého, sterilizovaného ochranného odevu (vrátane ochrany očí a rúška) vhodnej veľkosti. Maximálny čas nosenia sterilizovaného obleku pred jeho výmenou v priebehu zmeny sa určí ako súčasť kvalifikácie odevu.
- VI.15. Rukavice sa počas operácií pravidelne dezinfikujú. Ak sa odevy alebo rukavice poškodia a predstavujú akékoľvek riziko kontaminácie produktu, okamžite sa vymenia.
- VI.16. Odevy určené do čistého priestoru na opakované použitie sa čistia v pracovni, ktorá je primerane oddelená od výrobných operácií, a to kvalifikovaným postupom, ktorým sa zabezpečuje, aby sa odevy počas opakovaného prania nepoškodili ani nekontaminovali vláknami alebo časticami. Používané pracovne nesmú predstavovať riziko kontaminácie ani krížovej kontaminácie. Po vypraní a pred zabalením sa odevy vizuálne skontrolujú z hľadiska poškodenia a vizuálnej čistoty. Procesy nakladania s odevmi sa stanovujú ako súčasť programu kvalifikácie odevov a zahŕňajú maximálny počet prací a sterilizačných cyklov.
- VI.17. Činnosti v čistých priestoroch, ktoré nie sú kritické pre výrobné procesy, sa musia obmedziť na minimum, najmä keď prebiehajú aseptické operácie. S cieľom zabrániť nadmernému uvoľňovaniu častíc a organizmov sa pracovníci pohybujú pomaly, kontrolovane a metodicky. Obsluha vykonávajúca aseptické činnosti vždy dodržiava aseptickú techniku, aby sa zabránilo zmenám prúdenia vzduchu, ktoré by mohli do kritickej zóny vniesť vzduch nižšej kvality. Okrem toho sa obmedzí pohyb v okolí kritickej zóny a zabráni sa blokovaniu jednosmerného prúdenia vzduchu (priamo z filtra).

ODDIEL VII

VÝROBA A OSOBITNÉ TECHNOLOGIE

VII.1. Produkty sterilizované v konečných obaloch ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Príprava komponentov a materiálov sa vykonáva v čistých miestnostiach minimálne triedy D, aby sa obmedzilo riziko mikrobiálnej a časticovej kontaminácie, ako aj kontaminácie endotoxínmi/pyrogénmi, aby bol produkt vhodný na sterilizáciu. Ak je však produkt vystavený vysokému alebo neobvyklému riziku mikrobiálnej kontaminácie (napr. produkt aktívne podporuje mikrobiálny rast, musí sa pred rozplnením dlho držať alebo sa nespracúva prevažne v uzavretých nádobách), príprava sa vykonáva aspoň v prostredí triedy C. Príprava masť, krémov, suspenzií a emulzií sa pred sterilizáciou v konečnom obale takisto vykonáva aspoň v prostredí triedy C.

Odchyľne od uvedeného prostredia triedy C, vo výnimočných prípadoch, napríklad ak pri výrobnom procese vzniká prášok/prach a nemožno tomu primeranými prostriedkami zabrániť, sa môže príprava produktov sterilizovaných v konečných obaloch vykonávať v prostredí triedy D. Na zavedenie triedy D v tomto výnimočnom prípade sa od výrobcu vyžaduje, aby vykonal posúdenie rizík a uplatnil vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby nebola negatívne ovplyvnená kvalita produktu. Tento postup sa zdokumentuje ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie.

- VII.1.2. Obaly a komponenty primárneho obalu sa čistia validovanými procesmi, aby sa zabezpečila primeraná kontrola mikrobiálnej a časticovej kontaminácie/kontaminácie endotoxínmi/pyrogénmi.

⁽¹⁴⁾ Na účely tejto prílohy je „sterilizácia v konečnom obale“ použitie letálneho sterilizačného prostriedku alebo podmienok na produkt v jeho konečnom obale s cieľom dosiahnuť vopred stanovenú úroveň zabezpečovania sterility, konkrétne 10^{-6} alebo menej (napr. teoretická pravdepodobnosť prítomnosti jediného životaschopného mikroorganizmu na sterilizovanej jednotke alebo v nej je rovná alebo nižšia ako 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Plnenie produktov určených na sterilizáciu v konečných obaloch sa vykonáva aspoň v prostredí triedy C. Ak je však produkt vystavený neobvyklému riziku kontaminácie z prostredia (napr. plnenie prebieha pomaly, nádoby majú široké hrdlo alebo je nutné, aby boli pred uzavretím exponované dlhšie ako niekoľko sekúnd), produkt sa plní v prostredí triedy A s okolitým prostredím aspoň triedy C, ak sa nevykonajú dodatočné opatrenia s cieľom zabezpečiť, aby nebola negatívne ovplyvnená kvalita produktu, pričom v takomto prípade sa plnenie uskutoční aspoň v prostredí triedy D.
- VII.1.4. V záujme zníženia úrovne biologickej záťaže a častíc pred rozplnením produktu do konečného obalu zahŕňa spracovanie nerozplneného roztoku podľa možnosti krok filtrácie pomocou filtra zachytávajúceho mikroorganizmy a stanoví sa maximálny čas medzi prípravou a rozplnením.
- VII.1.5. Príklady operácií, ktoré sa majú vykonávať v rôznych triedach, sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Príklady operácií a tried na prípravu a spracovanie pri sterilizácii v konečných obaloch

Trieda A	Plnenie produktov pri neobvyklom/vysokom riziku mikrobiálnej kontaminácie, pokiaľ nie je možné odôvodniť nižšiu triedu v súlade s oddielom VII.1.3.
Trieda C	Príprava roztokov pri neobvyklom/vysokom riziku mikrobiálnej kontaminácie, pokiaľ nie je možné odôvodniť triedu D v súlade s oddielom VII.1.1 druhým pododsekom. Plnenie produktov (okrem prípadov, keď sa vyžaduje trieda A), pokiaľ nie je možné odôvodniť triedu D v súlade s oddielom VII.1.3.
Trieda D	Príprava roztokov a komponentov na následné plnenie.

VII.2. Aseptická príprava a spracovanie

- VII.2.1. Aseptický proces sa zdokumentuje ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie. Konkrétne sa identifikujú a posúdia riziká spojené s aseptickým procesom a všetky súvisiace požiadavky a určia sa vhodné kontroly vrátane kritérií prijateľnosti týchto kontrol, požiadaviek na monitorovanie a preskúmanie ich účinnosti. Metódy a postupy na kontrolu týchto rizík sa jasne opíšu a zavedú. Prijaté zvyškové riziká sa formálne zdokumentujú.
- VII.2.2. Bezpečnostné opatrenia na minimalizáciu mikrobiálnej a časticovej kontaminácie/kontaminácie endotoxínmi/pyrogénmi na mieste sú opísané v stratégii kontroly kontaminácie a vykonávajú sa počas prípravy aseptického prostredia, počas všetkých krokov spracovania (vrátane krokov pred sterilizáciou nerozplneného produktu a po nej) a až do utesnenia produktu v konečnom obale. Prítomnosť materiálov náchylných na uvoľňovanie častíc a vlákien v čistých miestnostiach sa minimalizuje.
- VII.2.3. Tam, kde je to možné, sa používajú zariadenia ako systém RABS, izolátory alebo iné systémy, aby sa znížila potreba kritických zásahov⁽¹⁵⁾ do triedy A a minimalizovalo sa riziko kontaminácie. Možno zvážiť aj robotiku a automatizáciu procesov s cieľom eliminovať priame kritické zásahy človeka (napr. teplovzdušný tunel, automatické nakladanie lyofilizátora, sterilizácia na mieste).
- VII.2.4. Príklady operácií, ktoré sa majú vykonávať v rôznych triedach prostredia, sú uvedené v tabuľke 4.

⁽¹⁵⁾ Na účely tejto prílohy je „kritický zásah“ zásah do kritickej zóny.

Tabuľka 4

Príklady operácií a tried na aseptickú prípravu a spracovanie

Trieda A	— Aseptická montáž plniacich zariadení. — Prepojenia vykonané za aseptických podmienok (kde sú exponované sterilizované kontaktné plochy produktu), ktoré sa realizujú za koncovým sterilizačným filtrom. Vždy, keď je to možné sa tieto prepojenia sa sterilizujú na mieste parou. — Aseptická príprava a miešanie. — Dopĺňanie sterilného nerozplneného produktu, obalov a uzáverov. — Vyberanie a chladenie nechránených položiek (napr. bez obalu) zo sterilizátorov. — Usporiadúvanie a preprava sterilných komponentov primárneho obalu na aseptickú plniaciu linku v nezabalenom stave. — Aseptické plnenie, utesňovanie obalov, ako sú ampulky, uzatváranie liekoviek, prenos otvorených alebo čiastočne zazátkovaných liekoviek. — Nakladanie lyofilizátora.
Trieda B	— Podpora okolitého prostredia pre triedu A (keď nejde o izolátor). — Preprava alebo usporadúvanie zariadení, komponentov a pomocných položiek na účely ich vstupu do triedy A, pričom sú chránené pred okolitým prostredím.
Trieda C	— Príprava roztokov na filtráciu vrátane vzorkovania a dávkovania.
Trieda D	— Čistenie zariadení. — Manipulácia s komponentmi, zariadeniami a príslušenstvom po čistení. — Montáž vyčistených komponentov, zariadení a príslušenstva pred sterilizáciou pod prúdom vzduchu filtrovaným cez HEPA filter. — Montáž uzavretých a sterilizovaných jednorazových systémov pomocou inherentne sterilných prepájacích zariadení ⁽¹⁾.

(¹) Na účely tejto prílohy je „inherentne sterilné prepájacie zariadenie“ zariadenie, ktoré znižuje riziko kontaminácie počas prepájacieho procesu; môže ísť o mechanické alebo utesnenie zatavením.

VII.2.5. V prípade produktov, ktorých konečnú liekovú formu nie je možné filtrovať, sa podľa potreby zväžia tieto opatrenia:

- všetky zariadenia, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom a komponentmi, sa pred použitím sterilizujú,
- všetky suroviny alebo medziprodukty sa sterilizujú a pridávajú asepticky,
- nerozplnené roztoky alebo medziprodukty sa sterilizujú.

VII.2.6. Rozbaľovanie, montáž a príprava sterilizovaných zariadení, komponentov a pomocných položiek, ktoré prichádzajú do priameho alebo nepriameho kontaktu s produktom, sa považuje za aseptický proces a vykonáva sa v priestore triedy A s okolitým prostredím triedy B. Zostavenie plniacej linky a plnenie produktu sa považuje za aseptický proces a vykonáva sa v priestore triedy A s okolitým prostredím triedy B. Ak sa použije izolátor, okolité prostredie je v súlade s oddielom III.3.3 tejto prílohy.

VII.2.7. Ak sú produkt a zložky exponované prostrediu a produkt sa následne nefiltruje (sterilizačným filtrom) ani nesterilizuje v konečnom obale, príprava a plnenie produktov, ako sú masti, krémy, suspenzie a emulzie, sa vykonáva v priestore triedy A s okolitým prostredím triedy B. Ak sa použije izolátor alebo systém RABS, okolité prostredie je v súlade s oddielom III.3.3 tejto prílohy.

- VII.2.8. Aseptické prepojenia sa vykonávajú v priestore triedy A s okolitým prostredím triedy B, pokiaľ sa následne nesterilizujú na mieste alebo sa nevykonávajú prostredníctvom inherentne sterilných prepájacích zariadení, ktoré minimalizujú akúkoľvek potenciálnu kontamináciu z bezprostredného prostredia. Inherentne sterilné prepájacie zariadenia sú navrhnuté tak, aby sa znížilo riziko kontaminácie. Ak sa použije izolátor, okolité prostredie je v súlade s oddielom III.3.3 tejto prílohy.

Aseptické prepojenia sa riadne posudzujú a ich účinnosť sa overuje.

- VII.2.9. Aseptická manipulácia (vrátane prepájacích zariadení, ktoré nie sú inherentne sterilné) sa minimalizuje použitím technických konštrukčných riešení, ako sú vopred zmontované a sterilizované zariadenia. Ak je to možné, potrubie a zariadenia, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom, sú vopred zmontované a sterilizované na mieste.

- VII.2.10. Stanoví sa zoznam povolených a kvalifikovaných zásahov, bežných ⁽¹⁶⁾ aj nápravných, ku ktorým môže počas výroby dôjsť. Typ bežných a nápravných zásahov a spôsob ich vykonávania sa najprv vyhodnotí v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu a výsledkami simulácie aseptického procesu a priebežne sa aktualizuje.

Zásahy sú starostlivo navrhnuté tak, aby sa zabezpečila účinná minimalizácia rizika kontaminácie prostredia, procesu a produktu vrátane zohľadnenia akéhokoľvek vplyvu na prúdenie vzduchu, kritické povrchy ⁽¹⁷⁾ a produkty. Vždy, keď je to možné, použijú sa technické riešenia, aby sa minimalizovali zákroky obsluhy počas zásahu. Vždy sa dodržiava aseptická technika vrátane používania sterilných nástrojov na manipuláciu.

Nepovolené/nekvalifikované zásahy sa vykonávajú len vo výnimočných prípadoch, po náležitom zvážení rizík spojených so zásahom a s povolením útvaru kvality. Podrobnosti o vykonanom zásahu sa okrem toho zaznamenávajú, dôkladne ich posúdi oddelenie kvality a náležite sa zohľadnia pri prepustení šarže.

- VII.2.11. Zásahy a zastavenia sa zaznamenávajú do záznamu o šarži. Každé zastavenie linky alebo zásah sa dostatočne zdokumentuje v záznamoch o šarži, pričom sa uvedie príslušný čas, trvanie udalosti a zúčastnená obsluha.

- VII.2.12. Trvanie každého aspektu aseptickej prípravy a spracovania sa čo najviac skráti a stanovia sa validované maximálne časy vrátane:

- času výdrže medzi čistením, sušením a sterilizáciou zariadenia, komponentu a obalu,
- času výdrže v prípade sterilizovaných zariadení, komponentov a obalov pred použitím a počas plnenia/montáže,
- času výdrže v prípade dekontaminovaného prostredia pred použitím, napr. systému RABS alebo izolátora,
- času medzi začiatkom prípravy produktu a jeho sterilizáciou alebo filtráciou cez filter zachytávajúci mikroorganizmy (ak je to vhodné) až po dokončenie aseptického plnenia. Maximálny prípustný čas pre každý produkt sa stanoví s prihliadnutím na jeho zloženie a spôsob skladovania,
- času výdrže sterilizovaného produktu pred plnením,
- času aseptického spracovania a
- času plnenia.

⁽¹⁶⁾ Na účely tejto prílohy sú „bežné zásahy“ zásahy, ktoré sú neoddeliteľnou súčasťou aseptického procesu a ktoré sa vyžadujú buď pri zostavení, rutinnej prevádzke, alebo monitorovaní (napr. aseptická montáž, dopĺňanie obalov, vzorkovanie prostredia) a ktoré sú stanovené v príslušných štandardných pracovných postupoch/pracovných pokynoch.

⁽¹⁷⁾ Na účely tejto prílohy je „kritický povrch“ povrch, ktorý môže prísť do priameho kontaktu s produktom alebo jeho obalmi alebo uzávermi, alebo inak priamo ovplyvniť ich sterilitu/nekontamináciu.

- VII.2.13. Aseptické operácie (vrátane simulácie aseptického procesu) pravidelne monitorujú pracovníci s osobitnými odbornými znalosťami v oblasti aseptického spracovania s cieľom overiť správne vykonávanie operácií vrátane správania obsluhy v čistej miestnosti a v prípade zistenia nevhodných postupov reagovať na zistené nedostatky.

VII.3. **Záverečné činnosti**

- VII.3.1. Otvorené obaly primárneho obalu sa udržiavajú v podmienkach triedy A s vhodným okolitým prostredím pre technológiu, ako je opísané v oddiele III.3.3. Na čiastočne zazátkované liekovky alebo na predplnené striekačky sa vzťahujú aj ďalšie opatrenia uvedené v časti VII.7.6.

- VII.3.2. Konečné obaly sa uzatvárajú vhodne validovanými metódami.

- VII.3.3. Ak sa konečné obaly uzatvárajú zatavením, napr. obaly vyrobené spôsobom Blow-Fill-Seal alebo Form-Fill-Seal, nízko- a vysokoobjemové parenterálne vaky, sklenené alebo plastové ampulky, stanovia sa kritické parametre a premenné, ktoré ovplyvňujú integritu utesnenia, a počas prevádzky sa účinne kontrolujú a monitorujú.

Sklenené ampulky, jednotky Blow-Fill-Seal a maloobjemové obaly (≤ 100 ml) uzavreté zatavením podliehajú 100 % testovaniu integrity validovanými metódami. V prípade veľkoobjemových obalov (>100 ml) uzavretých zatavením môže byť akceptovateľné zredukované vzorkovanie, ak je to vedecky odôvodnené a založené na údajoch preukazujúcich konzistentnosť existujúceho procesu a vysokú úroveň medzioperačnej kontroly. Vizuálna kontrola nie je prijateľnou metódou testu integrity.

- VII.3.4. Vzorky produktov, pri ktorých sa používajú iné systémy ako zatavenie, sa odoberú a ich integrita sa skontroluje validovanými metódami. Frekvencia testovania je založená na znalostiach a skúsenostiach s používanými systémami obalov a uzatvárania. Vzorkovací plán je vedecky zdôvodnený a vychádza z informácií, ako je riadenie dodávateľov, špecifikácie obalových komponentov a poznatky o procese.

- VII.3.5. Vákuovo utesnené obaly sa po uplynutí príslušného vopred stanoveného obdobia a pred certifikáciou/prepustením a počas času použiteľnosti testujú na udržanie vákua.

- VII.3.6. Pri validovaní integrity uzavretia obalu sa zohľadnia všetky požiadavky na prepravu alebo zasielanie, ktoré môžu negatívne ovplyvniť integritu obalu (napr. dekompresia alebo extrémne teploty).

- VII.3.7. Ak zariadenia používané na fixáciu pertlí liekoviek môžu vytvárať veľké množstvá neživotaschopných častíc, prijímajú sa opatrenia na zabránenie časticovej kontaminácii, napríklad zariadenia sa umiestnia na fyzicky oddelené miesto vybavené vhodným odsávaním vzduchu.

- VII.3.8. Pertľovanie liekoviek s asepticky rozplnenými produktmi sa môže vykonávať ako aseptický proces s použitím sterilizovaných pertlí alebo ako čistý proces mimo priestoru aseptického spracovania. Ak sa použije druhý prístup, liekovky sú chránené podmienkami triedy A až kým neopustia priestor aseptického spracovania a od toho okamihu musia byť zazátkované liekovky chránené prívodom vzduchu triedy A⁽¹⁸⁾, kým sa pertľa nefixuje. Podporné okolité prostredie s prívodom vzduchu triedy A splňa požiadavky aspoň triedy D.

Ak sa pertľovanie vykonáva manuálne, realizuje sa v podmienkach triedy A buď vo vhodne navrhnutom izolátore, alebo v prostredí triedy A s okolitým prostredím triedy B.

⁽¹⁸⁾ Na účely tejto prílohy je „prívod vzduchu triedy A“ vzduch, ktorý prešiel cez filter kvalifikovaný ako filter spôsobilý produkovať vzduch kvality triedy A, pokiaľ ide o celkovú koncentráciu častíc, ale neuplatňuje sa požiadavka na vykonávanie kontinuálneho monitorovania celkovej koncentrácie častíc ani na dodržiavanie limitov triedy A, pokiaľ ide o koncentráciu životaschopných častíc.

- VII.3.9. Ak sa pertľovanie asepticky rozplneného produktu vykonáva ako čistý proces s ochranou prívodu vzduchu triedy A, liekovky s chýbajúcimi alebo posunutými zátkami sa pred zapertľovaním zamietnu. Sú zavedené vhodne kvalifikované automatizované metódy na zisťovanie, ako vysoko je zátko.
- VII.3.10. Ak sa na pertľovacej stanici vyžaduje ľudský zásah, použijú sa vhodné technologické a organizačné opatrenia, aby sa zabránilo priamemu kontaktu s liekovkami a minimalizovala sa kontaminácia. Pri zabezpečovaní požadovaných podmienok môžu byť prospešné systémy RABS a izolátory.
- VII.3.11. Všetky rozplnené obaly s parenterálnymi produktmi sa jednotlivo kontrolujú, či nedošlo k vonkajšej kontaminácii alebo či nemajú iné chyby. Klasifikácia chýb vrátane ich kritickosti sa stanoví počas kvalifikácie na základe rizika a poznatkov z minulosti. Medzi faktory, ktoré treba zvážiť, patrí okrem iného potenciálny vplyv chyby na ošetrované zviera a cesta podania. Zriadi sa knižnica chýb, ktorá bude obsahovať všetky známe typy chýb a bude sa používať na školenie pracovníkov výroby a zabezpečovania kvality.

Kritické chyby sa identifikujú vopred, a nie počas následného vzorkovania a kontroly prijateľných obalov. Pri každej následne zistenej kritickej chybe sa začne vyšetrovanie, keďže takáto chyba indikuje možné zlyhanie pôvodného kontrolného procesu.

Šarže s neobvyklou úrovňou chýb v porovnaní s bežným počtom chýb na proces (na základe rutinných údajov a údajov o trendoch) sa vyšetrí.

- VII.3.12. Ak sa kontroly vykonávajú manuálne, sú zabezpečené vhodné a kontrolované podmienky osvetlenia a okolitého prostredia. Rýchlosť kontrol sa primerane kontroluje a kvalifikuje. Obsluha vykonávajúca kontrolu absolvuje aspoň raz ročne kvalifikáciu na vykonávanie vizuálnej kontroly (s dioptriami, ak ich bežne nosí). Kvalifikácia sa vykoná s použitím vhodných vzoriek zo súborov knižnice chýb výrobcu a s prihliadnutím na najhoršie možné scenáre (napr. čas kontroly, rýchlosť linky, keď sa produkt prepravníkovým systémom posúva k obsluhu, veľkosť obalu alebo únava) a zahŕňa aj kontrolu zraku. Pracovné podmienky sú primerané, aby sa zredukovali rušivé prvky, a s cieľom minimalizovať únavu obsluhy sa zaraďujú primerane dlhé a časté prestávky.
- VII.3.13. Ak sa používajú automatizované kontrolné metódy, proces sa validuje s cieľom odhaliť známe chyby (ktoré môžu ovplyvniť kvalitu alebo bezpečnosť produktu). Účinnosť automatizovaných metód je rovnaká alebo lepšia ako výkonnosť manuálnych kontrolných metód. Funkčnosť zariadení sa kontroluje pomocou reprezentatívnych chýb pred uvedením zariadení do prevádzky a v pravidelných intervaloch v rámci šarže.
- VII.3.14. Výsledky kontroly sa zaznamenávajú a zisťujú sa trendy v typoch a počte chýb. Na základe štatistických zásad sa takisto zisťujú trendy v úrovniach zamietnutia pre rôzne typy chýb. Keď sa zistia nežiaduce trendy, posúdi sa vplyv na šarže na trhu.

VII.4. Sterilizácia

VII.4.1. Všeobecné požiadavky

- VII.4.1.1. Ak je to možné, hotové produkty sa sterilizujú v konečných obaloch validovaným a kontrolovaným sterilizačným procesom, pretože sa tým poskytuje väčšia záruka sterility ako pri použití validovaného a kontrolovaného procesu sterilnej filtrácie a/alebo aseptického spracovania. Ak nie je možné, aby sa produkt podrobil sterilizácii v konečnom obale, zváži sa použitie záverečného ošetrenia teplom po aseptickom procese⁽¹⁹⁾ v kombinácii s aseptickým procesom, aby sa dosiahlo lepšie zabezpečovanie sterility.

⁽¹⁹⁾ Na účely tejto prílohy je „záverečné ošetrenie teplom po aseptickom procese“ proces aplikácie vlhkého tepla na konečný obal po aseptickom spracovaní, ktorý preukázateľne dosahuje úroveň zabezpečovania sterility $\leq 10^{-6}$, ale pri ktorom nie sú splnené požiadavky sterilizácie parou (napríklad $F_0 \geq 8$ min). Tento postup môže byť prínosný aj pri ničení vírusov, ktoré sa nedajú odstrániť filtráciou.

- VII.4.1.2. Výber, koncepcia a umiestnenie zariadení a cyklu/programu používaných na sterilizáciu sú založené na vedeckých zásadách a údajoch, ktoré preukazujú opakovateľnosť a spoľahlivosť sterilizačného procesu. Všetky parametre sa vymedzujú a kritické parametre sa kontrolujú, monitorujú a zaznamenávajú.
- VII.4.1.3. Všetky sterilizačné procesy sa validujú. Vo validačných štúdiách sa zohľadňuje zloženie produktu, podmienky skladovania a maximálny čas medzi začiatkom prípravy produktu alebo materiálu, ktorý sa má sterilizovať, a jeho sterilizáciou. Pred zavedením akéhokoľvek sterilizačného procesu sa jeho vhodnosť pre produkt a zariadenia a jeho účinnosť pri dôslednom dosahovaní požadovaných sterilizačných podmienok vo všetkých častiach každého typu náplne, ktorá sa má spracovať, overí fyzikálnymi meraniami, prípadne biologickými indikátormi ⁽²⁰⁾. Aby bola sterilizácia účinná, musí byť proces navrhnutý tak, aby sa zabezpečilo, že celý produkt, ako aj povrchy zariadení a komponentov budú podrobené požadovanému ošetrovaniu.
- VII.4.1.4. Osobitná pozornosť sa venuje prípadom, keď prijatá sterilizačná metóda produktu nie je opísaná v aktuálnom vydaní liekopisu alebo keď sa používa pre produkt, ktorý nie je jednoduchým vodným roztokom. Ak je to možné, zvolí sa metóda tepelnej sterilizácie.
- VII.4.1.5. Pre všetky sterilizačné procesy sa stanovujú validované usporiadania náplne a tieto spôsoby sa pravidelne revalidujú. V rámci celkovej stratégie validácie náplne sa rieši aj maximálne a minimálne naplnenie.
- VII.4.1.6. Validita sterilizačného procesu sa prehodnocuje v plánovaných intervaloch na základe rizika. Tepelné sterilizačné cykly sa revalidujú minimálne raz ročne pre najhoršie možné usporiadania náplne. Ostatné usporiadania náplne sa validujú s vhodnou frekvenciou, ktorá sa odôvodní ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie.
- VII.4.1.7. Pri všetkých sterilizačných procesoch sa stanovujú a dodržiavajú rutinné operačné parametre, napr. fyzikálne parametre a usporiadania náplne.
- VII.4.1.8. Zavedú sa mechanizmy na zistenie sterilizačného cyklu, ktorý nie je v súlade s validovanými parametrami. Každá neúspešná sterilizácia alebo každá sterilizácia, ktorá sa odchyľovala od validovaného procesu (napr. mala dlhšie alebo kratšie fázy, napr. ohrievacie cykly), sa vyšetrí.
- VII.4.1.9. Vhodné biologické indikátory umiestnené na primeraných miestach sa považujú za doplnkovú metódu na podporu validácie sterilizačného procesu. Biologické indikátory sa skladujú a používajú podľa pokynov výrobcu. Ak sa na podporu validácie a/alebo na monitorovanie sterilizačného procesu (napr. etylénoxidom) používajú biologické indikátory, pozitívne kontroly sa testujú pri každom sterilizačnom cykle. Okrem toho, ak sa používajú biologické indikátory, prijímajú sa prísne bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo prenosu mikrobiálnej kontaminácie do výrobných alebo iných testovacích procesov. Izolované výsledky biologických indikátorov nemožno použiť na preváženie iných kritických parametrov a prvkov koncepcie procesu.
- VII.4.1.10. Spoľahlivosť biologických indikátorov je dôležitá. Dodávatelia sa teda kvalifikujú a podmienky prepravy a skladovania sa kontrolujú, aby sa zabezpečilo, že kvalita indikátorov nie je ohrozená. Pred použitím novej šarže/dávky biologických indikátorov sa overí populácia, čistota a identita indikačného organizmu v šarži/dávke. V prípade ostatných kritických parametrov, napr. hodnoty D ⁽²¹⁾ alebo hodnoty Z ⁽²²⁾, sa zvyčajne môže použiť certifikát šarže poskytnutý kvalifikovaným dodávateľom.

⁽²⁰⁾ Na účely tejto prílohy sú „biologické indikátory“ populácia mikroorganizmov inokulovaná do vhodného média (napr. roztoku, obalu alebo zátky) a umiestnená v sterilizátore alebo v náplni, alebo na konkrétnych miestach miestnosti na stanovenie účinnosti sterilizačného alebo dezinfekčného cyklu fyzikálneho alebo chemického procesu. Mikroorganizmus tvoriaci záťaž sa vyberie a validuje na základe jeho rezistencie voči danému procesu. Kvalitu biologického indikátora určuje hodnota D, počet mikroorganizmov a mikrobiologická čistota prijatej šarže.

⁽²¹⁾ Na účely tejto prílohy je „hodnota D“ hodnota sterilizačného parametra (trvanie alebo absorbovaná dávka) potrebná na zníženie počtu životaschopných organizmov na 10 % pôvodného počtu.

⁽²²⁾ Na účely tejto prílohy je „hodnota Z“ teplotný rozdiel, ktorý vedie k desaťnásobnej zmene hodnoty D biologických indikátorov.

VII.4.1.11. Produkty, zariadenia a komponenty, ktoré neboli podrobené sterilizačnému procesu, sa zreteľne a vhodnými prostriedkami odlišia od tých, ktoré boli sterilizované. Zariadenia, ako sú koše alebo zásobníky používané na prenášanie produktov, iné zariadenia a/alebo komponenty sú jasne označené (alebo elektronicky sledované) názvom produktu a číslom šarže, ako aj údajom o tom, či boli alebo neboli sterilizované. Na označenie toho, či šarža (alebo subšarža materiálu, komponentov, zariadení) prešla alebo neprešla sterilizačným procesom, sa môžu v prípade potreby použiť indikátory, ako sú prúžky do autoklávu alebo indikátory ožiarenia. Je potrebné poznamenať, že uvedené indikátory vypovedajú len o tom, že sa uskutočnil sterilizačný proces, nie však o sterilite produktu ani o dosiahnutí požadovanej úrovne zabezpečovania sterility.

VII.4.1.12. Pre každý sterilizačný cyklus sú k dispozícii záznamy o sterilizácii. Každý cyklus má jedinečný identifikátor. Tieto záznamy sa preskúmajú a posúdia ako súčasť postupu certifikácie/prepustenia šarže.

VII.4.1.13. Ak sa to vyžaduje, materiály, zariadenia a komponenty sa sterilizujú validovanými metódami vhodnými pre konkrétny materiál. Po sterilizácii sa zabezpečí vhodná ochrana, aby sa zabránilo rekontaminácii.

Ak sa sterilizované položky nepoužijú ihneď po sterilizácii, skladujú sa vo vhodne utesnených baleniach a stanoví sa maximálny čas ich výdrže. V odôvodnených prípadoch sa komponenty, ktoré boli zabalené do viacerých sterilných obalových vrstiev, nemusia skladovať v čistej miestnosti, ak integrita a rozmiestnenie sterilných obalov umožňuje, aby obsluha mohla položky ľahko dezinfikovať pri prenose do triedy A (napr. použitie viacerých sterilných obalov, ktoré sa dajú odstrániť pri každom prenose z nižšej triedy do vyššej). Ak sa ochrana dosiahne izoláciou v utesnenom balení, tento proces balenia sa uskutoční pred sterilizáciou.

VII.4.1.14. Presun sterilizovaných materiálov, zariadení, komponentov a pomocných položiek v utesnených baleniach do triedy A sa vykonáva s použitím vhodných validovaných metód (napríklad priepustov alebo materiálových priepustov) a súčasnou dezinfekciou vonkajšej strany utesneného balenia. Môže sa zväziť aj použitie technológie portov rýchleho prenosu⁽²³⁾. Preukáže sa, že použitými metódami sa účinne kontroluje potenciálne riziko kontaminácie priestorov triedy A a triedy B, ako aj to, že postup dezinfekcie je účinný pri znižovaní akejkoľvek kontaminácie na balení na úroveň prijateľnú na účely vstupu položiek do priestorov triedy B a triedy A.

VII.4.1.15. Ak sa materiály, zariadenia, komponenty a pomocné položky sterilizujú v utesnených baleniach alebo obaloch, balenia sú kvalifikované na minimalizáciu rizika časticovej a mikrobiálnej kontaminácie/kontaminácie endotoxínmi/pyrogénmi alebo chemikáliami a na kompatibilitu so zvolenou sterilizačnou metódou. Proces utesnenia balení sa validuje. Pri validácii sa zohľadní integrita sterilného ochranného bariérového systému, maximálny čas výdrže pred sterilizáciou a maximálny čas použiteľnosti priradený sterilizovaným položkám. Pred použitím sa skontroluje integrita sterilného ochranného bariérového systému každej sterilizovanej položky.

VII.4.1.16. V prípade materiálov, zariadení, komponentov a pomocných položiek, ktoré neprichádzajú do priameho ani nepriameho kontaktu s produktom a sú potrebné na aseptické spracovanie, ale nemôžu byť sterilizované, sa zavedie účinný a validovaný proces dezinfekcie a prenosu. Tieto položky sa po dezinfekcii chránia, aby sa zabránilo rekontaminácii. Tieto položky, ako aj iné položky, ktoré predstavujú potenciálne cesty kontaminácie, sa zahrnú do programu monitorovania prostredia.

VII.4.2. Tepelná sterilizácia

VII.4.2.1. Každý cyklus tepelnej sterilizácie sa zaznamenáva buď elektronicky, alebo v papierovej podobe pomocou zariadenia s vhodnou správnosťou a presnosťou. Použitý systém má v kontrolnej a monitorovacej technike ochranné opatrenia a/alebo redundanciu na zistenie cyklu, ktorý nie je v súlade s požiadavkami na validované parametre cyklu, a na prerušenie alebo predčasné ukončenie takéhoto cyklu (napr. použitím duplexných/dvojítych snímačov pripojených k nezávislým kontrolným a monitorovacím systémom).

⁽²³⁾ Na účely tejto prílohy je „systém/port rýchleho prenosu“ systém používaný na prenos položiek do systémov RABS alebo izolátorov, ktorý minimalizuje riziko pre kritickú zónu. Príkladom môže byť prepravník rýchleho prenosu s portom α/β .

- VII.4.2.2. Umiestnenie teplotných snímačov používaných na kontrolu a/alebo zaznamenávanie sa určí počas validácie so zreteľom na konštrukciu systému a s cieľom správne zaznamenávať a zastupovať rutinné podmienky cyklu. Vo validačných štúdiách sa preukáže vhodnosť umiestnenia kontrolného a záznamového snímača systému a zahrnie sa do nich overenie funkčnosti a umiestnenia týchto snímačov pomocou nezávislého monitorovacieho snímača umiestnenej počas validácie na rovnakom mieste.
- VII.4.2.3. Čas trvania sterilizácie sa začne merať až keď celá náplň dosiahne požadovanú teplotu. V prípade sterilizačných cyklov kontrolovaných pomocou referenčného snímača umiestneného v náplni sa venuje osobitná pozornosť zabezpečeniu toho, aby sa teplota snímača náplne pred začiatkom cyklu kontrolovala v rámci definovaného teplotného rozsahu.
- VII.4.2.4. Po ukončení vysokoteplotnej fázy cyklu tepelnej sterilizácie sa prijímú bezpečnostné opatrenia proti kontaminácii sterilizovanej náplne počas chladenia. Každá chladiaca kvapalina alebo plyn, ktoré prídu do kontaktu s produktom alebo sterilizovaným materiálom, sa sterilizujú. Dodatočné požiadavky uplatniteľné v prípade, že bolo povolené parametrické prepúšťanie, sú stanovené v prílohe IX.
- VII.4.3. *Sterilizácia vlhkým teplom*
- VII.4.3.1. Sterilizáciu vlhkým teplom možno dosiahnuť parou (priamy alebo nepriamy kontakt) alebo inými systémami, ako sú systémy pre prehriatu vodu (kaskádové alebo imerzné cykly), ktoré možno použiť na obaly, ktoré by sa mohli poškodiť pri iných koncepciách cyklu (napr. obaly Blow-Fill-Seal, plastové vaky).
- VII.4.3.2. Položky, ktoré sa majú sterilizovať, okrem produktov v utesnených obaloch, sú suché a zabalené v ochrannom bariérovom systéme, ktorý umožňuje odstránenie vzduchu a prenikanie pary a zabráňuje rekontaminácii po sterilizácii. Všetky naložené položky sú po vyložení zo sterilizátora suché. Suchosť náplne sa potvrdí vizuálnou kontrolou v rámci prijatia sterilizačného procesu.
- VII.4.3.3. Pri cykloch s pórovitou náplňou (pevné predmety) sa na monitorovanie procesu používa čas, teplota a tlak, ktoré sa zaznamenávajú. Pri každej sterilizovanej položke sa po vybratí z autoklávu skontroluje poškodenie, integrita obalového materiálu a vlhkosť. Každá položka, pri ktorej sa zistí, že nie je vhodná na daný účel, sa odstráni z výrobného priestoru a uskutoční sa vyšetrovanie.
- VII.4.3.4. V prípade autoklávov schopných vykonávať predvákuové sterilizačné cykly sa teplota zaznamenáva na odtoku z komory počas celého trvania sterilizácie. V prípade potreby sa môžu použiť aj snímače umiestnené v náplni, ale kontrolný systém aj naďalej vychádza z validácie náplne. Pri systémoch sterilizácie parou na mieste sa teplota zaznamenáva na príslušných miestach odtoku kondenzátu počas celého trvania sterilizácie. Validácia cyklov s pórovitou náplňou zahŕňa výpočet času vyrovnávania teploty ⁽²⁴⁾, času expozície, korelácie tlaku a teploty a rozmedzie minimálnej/maximálnej teploty počas expozície. Validácia kvapalinových cyklov zahŕňa teplotu, čas a/alebo hodnotu F_0 ⁽²⁵⁾. Kritické parametre spracovania podliehajú stanoveným limitom (vrátane príslušných tolerancií) a sú potvrdené ako súčasť validácie sterilizácie a kritérií prijatia rutinného cyklu.
- VII.4.3.5. Testy tesnenia sterilizátora sa vykonávajú pravidelne (zvyčajne raz týždenne), keď je súčasťou cyklu vákuová fáza a keď sa systém po sterilizácii vráti na tlak nižší, ako je tlak okolia sterilizátora.

⁽²⁴⁾ Na účely tejto prílohy je „čas vyrovnávania teploty“ čas, ktorý uplynie medzi dosiahnutím sterilizačnej teploty v referenčnom mieste merania a dosiahnutím sterilizačnej teploty vo všetkých miestach v náplni.

⁽²⁵⁾ Na účely tejto prílohy je „hodnota F_0 “ letalita vyjadrená ako čas v minútach pri referenčnej teplote dosiahnutej procesom sterilizácie náplne, s ohľadom na mikroorganizmy s relevantnou teoretickou hodnotou Z.

- VII.4.3.6. Ak sterilizačný proces zahŕňa odvzdušňovanie (napr. pórovité náplne autoklávov, komory lyofilizátorov), pred sterilizáciou a počas nej je zabezpečené primerané odčerpávanie vzduchu. V prípade autoklávov to zahŕňa testovací cyklus odvzdušnenia (zvyčajne sa vykonáva denne) alebo použitie systému na detekciu úniku vzduchu. Náplne, ktoré sa majú sterilizovať, sú navrhnuté tak, aby podporovali účinné odvzdušňovanie a voľný odtok, aby sa zabránilo hromadeniu kondenzátu.
- VII.4.3.7. Deformácii a poškodeniu mäkkých obalov, ktoré sa sterilizujú pri sterilizácii v konečnom obale, ako sú obaly vyrábané spôsobom Blow-Fill-Seal alebo Form-Fill-Seal, sa zabráni vhodnou koncepciou a kontrolou cyklu (napríklad nastavením správneho tlaku, rýchlosti ohrevu a chladenia a usporiadaním náplne).
- VII.4.3.8. Ak sa na sterilizáciu parou používajú systémy na mieste (napr. na fixné potrubia, nádoby a komory lyofilizátorov), systém je vhodne navrhnutý a validovaný, aby sa zabezpečilo, že všetky jeho časti sa podrobia požadovanému ošetrovaniu. Počas rutinného používania sa na vhodných miestach systému monitoruje teplota, tlak a čas, aby sa zabezpečila účinná a reprodukovateľná sterilizácia všetkých priestorov. Počas počiatočnej a rutinnej validácie sa preukáže, že tieto miesta sú reprezentatívne a korelujú s miestami, ktoré sa ohrievajú najpomalšie. Keď sa systém sterilizuje parou na mieste, zostane neporušený, a ak si to vyžadujú príslušné operácie, pred použitím sa v ňom udržiava pretlak alebo sa vybaví sterilizačným ventilačným filtrom.
- VII.4.3.9. V cykloch s tekutou náplňou, kde sa ako teplotonosná látka používa prehriata voda, táto prehriata voda konzistentne preniká na všetky požadované kontaktné miesta. Štúdie počiatočnej kvalifikácie zahŕňajú mapovanie teploty v celej náplni. Zariadenia podliehajú rutinným kontrolám, aby sa zabezpečilo, že dýzy (do ktorých sa privádza voda) nie sú zablokované a v odtokoch nie sú zvyšky.
- VII.4.3.10. Validácia sterilizácie tekutej náplne v autokláve s prehriatou vodou zahŕňa mapovanie teploty v celej náplni a štúdie prenikania tepla a reprodukovateľnosti. Všetky časti náplne sa ohrievajú rovnomerne a dosiahnu požadovanú teplotu v stanovenom čase. Snímače na rutinné monitorovanie teploty korelujú s najhoršími možnými umiestneniami identifikovanými počas procesu kvalifikácie.
- VII.4.4. *Sterilizácia suchým teplom*
- VII.4.4.1. Pri sterilizácii suchým teplom sa na sterilizáciu produktu alebo položky používa vzduch alebo plyn s vysokou teplotou. Využíva sa najmä pri tepelnom odstraňovaní ťažko odstrániteľných kontaminantov odolných voči teplu, ako sú endotoxíny/pyrogény. Kombinácia času a teploty, ktorým sú produkt, komponenty alebo zariadenia exponované, vedie pri rutinnej prevádzke v rámci stanovených limitov k primeranej a reprodukovateľnej úrovni letality a/alebo inaktivácii/odstráneniu endotoxínov/pyrogénov. Proces môže prebiehať v peci alebo kontinuálne v tuneli, napr. pri sterilizácii a depyrogenizácii sklenených nádob.
- VII.4.4.2. Sterilizačné/depyrogenizačné teplovzdušné tunely sú nakonfigurované tak, aby prúdenie vzduchu chránilo integritu a funkčnosť sterilizačnej zóny triedy A udržiavaním vhodných rozdielov tlaku a prúdenia vzduchu cez tunel. Posúdia sa profily rozdielov tlaku vzduchu. Posúdi sa vplyv každej zmeny prúdenia vzduchu, aby sa zabezpečilo zachovanie profilu ohrevu. Všetok vzduch privádzaný do tunela prechádza aspoň cez HEPA filter a vykonávajú sa pravidelné testy (minimálne dvakrát ročne) na preukázanie integrity vzduchového filtra. Okrem toho sa všetky časti tunela, ktoré prichádzajú do kontaktu so sterilizovanými komponentmi, vhodne sterilizujú alebo dezinfikujú.

Kritické parametre procesu, ktoré sa riešia počas validácie a/alebo rutinného spracovania, zahŕňajú okrem iného:

- rýchlosť pásu alebo čas zotrvania v sterilizačnej zóne,
- teplotu – minimálnu a maximálnu teplotu,

- prenikanie tepla do materiálu/položky,
 - distribúciu/rovnosť tepla,
 - prúdenie vzduchu určené na základe profilov rozdielu tlaku vzduchu v korelácii so štúdiami distribúcie a prenikania tepla.
- VII.4.4.3. Ak sa ako súčasť procesu depyrogenizácie akéhokoľvek komponentu alebo zariadenia/materiálu, ktorý prichádza do kontaktu s produktom, použije tepelná úprava, vykonajú sa validačné štúdie, aby sa preukázalo, že proces zabezpečuje vhodnú hodnotu F_h ⁽²⁶⁾ a vedie k zníženiu koncentrácie endotoxínov minimálne o 3 $\log_{10}$. Ak sa to dosiahne, nie sú dodatočné požiadavky na preukázanie sterilizácie.
- VII.4.4.4. Počas validácie sa použijú obaly s pridaným endotoxínom a vykoná sa úplné zosúladenie. Obaly musia byť reprezentatívne z hľadiska bežne spracúvaných materiálov (pokiaľ ide o zloženie obalových materiálov, pórovitosť, rozmery, nominálny objem). Preukáže sa aj kvantifikácia a účinnosť obnovy endotoxínov.
- VII.4.4.5. Teplovzdušné pece sa zvyčajne používajú na sterilizáciu alebo depyrogenizáciu komponentov primárnych obalov, vstupných surovín alebo účinných látok, ale môžu sa používať aj pri iných procesoch. Ak sa nezachováva integrita balenia, počas celého procesu sterilizácie a výdrže po sterilizácii sa v nich udržiava pretlak v porovnaní s čistými priestormi nižšej triedy. Všetok vzduch vstupujúci do pece musí prejsť cez HEPA filter. Kritické parametre procesu, ktoré sa zvažujú počas kvalifikácie a/alebo rutinného spracovania, zahŕňajú okrem iného:
- teplotu,
 - čas expozície,
 - tlak v komore (na zachovanie pretlaku),
 - rýchlosť prúdenia vzduchu,
 - kvalitu vzduchu v peci,
 - prenikanie tepla do materiálu/položky (miesta, ktoré sa pomaly ohrievajú),
 - distribúciu/rovnosť tepla,
 - usporiadanie náplne a rozmiestnenie položiek, ktoré sa majú sterilizovať/depyrogenizovať, vrátane minimálnej a maximálnej dávky.
- VII.4.5. *Sterilizácia žiarením*
- VII.4.5.1. Sterilizácia žiarením sa používa najmä na sterilizáciu materiálov a produktov citlivých na teplo. Ultrafialové žiarenie nie je prijateľnou sterilizačnou metódou. Osobitné požiadavky týkajúce sa používania sterilizácie ionizujúcim žiarením sú stanovené v prílohe VII.
- VII.4.5.2. Validačnými postupmi sa zabezpečí, aby sa zohľadnil vplyv rozdielov hustoty produktu a balení.
- VII.4.6. *Sterilizácia etylénoxidom*
- VII.4.6.1. Táto metóda sa použije len vtedy, keď nie je možné použiť inú metódu. Počas validácie procesu sa preukáže, že nedochádza k žiadnemu škodlivému účinku na produkt a že podmienky a čas určené na odplynutie sú vhodné na dosiahnutie zníženia množstva akéhokoľvek zvyškového plynného etylénoxidu a produktov reakcie na stanovené prijateľné limity pre daný produkt alebo materiál.

⁽²⁶⁾ Na účely tejto prílohy je „hodnota F_h “ letalita vyjadrená ako čas v minútach pri referenčnej teplote dosiahnutej procesom sterilizácie náplne, s ohľadom na mikroorganizmy s relevantnou teoretickou hodnotou Z.

- VII.4.6.2. Je nevyhnutný priamy kontakt plynu s mikrobiálnymi bunkami. Preto sa prijímú bezpečnostné opatrenia, aby sa zabránilo prítomnosti organizmov, ktoré môžu byť uzavreté v materiáli, ako sú kryštály alebo vysušený proteín. Proces môže významne ovplyvniť aj povaha, pórovitosť a množstvo obalových materiálov.
- VII.4.6.3. Pred expozíciou plynu sa materiály uvedú do rovnováhy s vlhkosťou a teplotou, ktoré si proces vyžaduje. Ak sa na prípravu náplne na sterilizáciu používa para, má vhodnú kvalitu. Čas potrebný na túto operáciu sa vyváža proti potrebe minimalizovať čas pred sterilizáciou.
- VII.4.6.4. Každý sterilizačný cyklus sa monitoruje vhodnými biologickými indikátormi, pričom sa použije vhodný počet testovacích jednotiek rozmiestnených v celej náplni na stanovených miestach, ktoré sa počas validácie ukázali ako najhoršie možné miesta.
- VII.4.6.5. Kritické parametre procesu, ktoré sa majú zväziť v rámci validácie sterilizačného procesu a rutinného monitorovania, okrem iného zahŕňajú:
- koncentráciu plynného etylénoxidu,
 - tlak,
 - množstvo použitého plynného etylénoxidu,
 - relatívnu vlhkosť,
 - teplotu,
 - čas expozície.
- VII.4.6.6. Po sterilizácii sa náplň prevzdušní, aby prebehla desorpcia plynného etylénoxidu a/alebo jeho produktov reakcie zo zabaleného produktu na vopred stanovenú úroveň. Prevzdušňovanie sa môže vykonávať v rámci sterilizačnej komory a/alebo v samostatnej prevzdušňovacej komore alebo prevzdušňovacej miestnosti. Prevzdušňovacia fáza sa validuje ako súčasť celkovej validácie procesu sterilizácie etylénoxidom.
- VII.4.7. *Sterilizácia filtráciou pri produktoch, ktoré sa nedajú sterilizovať v konečnom obale*
- VII.4.7.1 Roztoky alebo kvapaliny, ktoré nemožno sterilizovať v konečnom obale, sa sterilizujú filtráciou cez sterilizačný filter (s nominálnou veľkosťou pórov maximálne 0,22 µm, ktorý bol vhodne validovaný na získanie sterilného filtrátu) a následne sa asepticky rozplnia do vopred sterilizovaného obalu. Použitý filter sa vyberá tak, aby bola zabezpečená jeho kompatibilita s produktom a súlad s povolením na uvedenie na trh.
- VII.4.7.2. Aby sa zabezpečila nízka a kontrolovaná biologická záťaž kvapaliny pred koncovým sterilizačným filtrom, môžu sa na viacerých miestach výrobného procesu použiť vhodné predfiltre na zníženie biologickej záťaže a/alebo sterilizačné filtre. Vzhľadom na potenciálne dodatočné riziká sterilného filtračného procesu v porovnaní s inými sterilizačnými procesmi sa v rámci celkovej stratégie kontroly kontaminácie zväzi dodatočná filtrácia cez sterilizačný filter čo najbližšie k miestu plnenia.
- VII.4.7.3. Výber komponentov filtračného systému a ich vzájomné prepojenie a usporiadanie v rámci filtračného systému vrátane predfiltrov sa zakladá na kritických atribútoch kvality produktu, ktoré sú odôvodnené a zdokumentované. Filtračný systém minimalizuje uvoľňovanie vlákien a častíc, nesmie spôsobovať neprijateľné úrovne nečistôt ani k nim prispievať, ani mať vlastnosti, ktoré by inak menili kvalitu alebo účinok produktu. Podobne sú vlastnosti filtra kompatibilné s tekutinou a nesmú byť nežiaduco ovplyvnené produktom, ktorý sa má filtrovať. Vyhodnotí sa adsorpcia zložiek produktu a extrakcia/vylúhovanie komponentov filtra.
- VII.4.7.4. Filtračný systém je skonštruovaný tak, aby:
- umožňoval prevádzku v rámci validovaných parametrov procesu,
 - zachoval sterilitu filtrátu,

- minimalizoval počet aseptických prepojení potrebných medzi koncovým sterilizačným filtrom a konečným plnením produktu,
 - umožňoval vykonanie čistiacich postupov podľa potreby,
 - umožňoval vykonanie sterilizačných postupov vrátane sterilizácie na mieste v prípade potreby,
 - umožňoval testovanie integrity 0,22 µm koncového sterilizačného filtra na mieste, najlepšie ako uzavretého systému, a to podľa potreby pred filtráciou aj po nej. Prednostne sa používajú metódy testovania integrity na mieste, aby sa zabránilo akémukoľvek nežiaducemu vplyvu na kvalitu produktu.
- VII.4.7.5. Sterilná filtrácia kvapalín sa validuje v súlade s príslušnými požiadavkami liekopisu. Validácia môže byť zoskupená podľa rôznych síl alebo variantov produktu, ale vykonáva sa za podmienok najhoršieho prípadu. Voľba zoskupenia je odôvodnená a zdokumentovaná.
- VII.4.7.6. Ak je to počas validácie filtra možné, na testovanie zachytávania baktérií sterilizačným filtrom sa použije produkt, ktorý sa má filtrovať⁽²⁷⁾. Ak produkt, ktorý sa má filtrovať, nie je vhodný na použitie pri testovaní zachytávania baktérií, odôvodní sa použitie vhodného náhradného produktu pri testovaní. Odôvodní sa aj organizmus tvoriaci záťaž použitý pri testovaní zachytávania baktérií.
- VII.4.7.7. Filtračné parametre, ktoré sa zvažujú a stanovujú počas validácie, okrem iného zahŕňajú:
- a) zmáčaciu tekutinu používanú na testovanie integrity filtra:
 - na základe odporúčaní výrobcu filtra alebo na základe tekutiny, ktorá sa má filtrovať. Stanoví sa príslušná špecifikácia hodnoty testu integrity,
 - ak sa systém prečisťuje alebo sa testuje integrita na mieste inou tekutinou ako je produkt, prijímú sa vhodné opatrenia s cieľom predísť akémukoľvek škodlivému vplyvu na kvalitu produkt;
 - b) podmienky filtračného procesu vrátane:
 - času výdrže tekutiny pred filtráciou a vplyvu na biologickú záťaž,
 - kondicionovania filtra, v prípade potreby tekutinou,
 - maximálneho času filtrácie/celkového času, počas ktorého je filter v kontakte s tekutinou,
 - maximálneho operačného tlaku,
 - prietoku,
 - maximálneho objemu filtrácie,
 - teploty,
 - času potrebného na prefiltrovanie známeho objemu nerozplneného roztoku a rozdielu tlaku, ktorý sa má použiť pred a za filtrom.

⁽²⁷⁾ Na účely tejto prílohy je „testovanie zachytávania baktérií“ test vykonaný s cieľom validovať, že filter dokáže odstrániť baktérie z plynu alebo kvapaliny. Test sa zvyčajne vykonáva použitím štandardného organizmu, ako je *Brevundimonas diminuta*, v minimálnej koncentrácii 10⁷ jednotiek tvoriacich kolóniu/cm².

- VII.4.7.8. Zavedú sa rutinné medzioperačné kontroly, aby sa zabezpečilo dodržiavanie validovaných filtračných parametrov. Výsledky kritických parametrov procesu sa zahrnú do záznamu o šarži, okrem iného vrátane minimálneho času potrebného na prefiltrovanie známeho objemu nerozplneného roztoku a rozdielu tlaku pred a za filtrom. Každá významná odchýlka od kritických parametrov počas výroby sa zdokumentuje a vyšetrí.
- VII.4.7.9. Integrita sterilizovanej filtračnej zostavy sa pred použitím overí otestovaním integrity (test integrity pred použitím a po sterilizácii alebo test PUPSIT), aby sa skontrolovalo, či nedošlo k poškodeniu a strate integrity spôsobenej prípravou filtra pred použitím. Uznáva sa však, že test PUPSIT nemusí byť vždy možný po sterilizácii z dôvodu obmedzení procesu (napr. filtrácia veľmi malých objemov roztoku). V týchto prípadoch sa môže použiť alternatívny prístup za predpokladu, že sa vykonalo dôkladné posúdenie rizík a dosiahla sa zhoda zavedením vhodných kontrol na zmiernenie akéhokoľvek rizika filtračného systému, ktorý nie je narušený.

Body, ktoré sa majú zohľadniť pri takomto posúdení rizík, okrem iného zahŕňajú:

- dôkladné znalosti a kontrolu procesu sterilizácie filtrov, aby sa minimalizovala možnosť poškodenia filtra,
- dôkladné znalosti a kontrolu dodávateľského reťazca vrátane zmluvných sterilizačných priestorov, stanovených podmienok prepravy a balenia sterilizovaného filtra (aby sa zabránilo poškodeniu filtra počas prepravy a skladovania),
- dôkladné znalosti procesu, ako je konkrétny typ produktu vrátane časticovej záťaže, a či existuje riziko vplyvu na hodnoty integrity filtra (ako je možnosť zmeny hodnôt testovania integrity, a teda zabránenie tomu, aby sa porušený filter odhalil počas testu integrity filtra po použití), a realizáciu predfiltrácie alebo krokov spracovania pred koncovým sterilizačným filtrom, ktorými sa odstráni časticová záťaž pred sterilnou filtráciou.

Okrem toho sa sterilizačný filter, ktorý sa používa na sterilizáciu tekutiny, podrobí nedeštruktívnemu testu integrity po použití pred vybratím filtra z nosiča. Proces testovania integrity sa validuje a výsledky testov korelujú so schopnosťou filtra zachytávať mikroorganizmy stanovenou počas validácie. Medzi používané testy patria napríklad zmeranie tlaku, pri ktorom filter začne prepúšťať bublinky plynu (bubble point test), metóda difúzneho toku (diffusive flow), test vnikania vody (water intrusion) alebo test poklesu tlaku (pressure hold test).

- VII.4.7.10. Integrita kritických sterilných plynových a vzduchových ventilačných filtrov (ktoré priamo súvisia so sterilitou produktu) sa overuje testovaním po použití, pri ktorom filter zostáva vo filtračnej zostave alebo v nosiči.
- VII.4.7.11. Integrita nekritických vzduchových alebo plynových ventilačných filtrov sa potvrdzuje a zaznamenáva v príslušných intervaloch. Ak sú plynové filtre na mieste dlhší čas, pri inštalácii a pred výmenou sa vykoná test integrity. Maximálny čas používania sa špecifikuje a monitoruje na základe rizika (napr. s ohľadom na maximálny počet použití a prípadne povolených cyklov tepelného ošetrovania/sterilizácie).
- VII.4.7.12. Pri filtrácii plynu sa zabráni neúmyselnému zvlhčeniu alebo zmáčaniu filtra alebo filtračného zariadenia.
- VII.4.7.13. Ak bol sterilizačný filtračný proces validovaný ako systém pozostávajúci z viacerých filtrov na dosiahnutie sterility pre danú tekutinu, filtračný systém sa považuje za jednu sterilizačnú jednotku a všetky filtre v rámci systému po použití prejdú testovaním integrity s vyhovujúcim výsledkom.
- VII.4.7.14. V redundantnom filtračnom systéme (kde je druhý redundantný sterilizačný filter prítomný ako záloha, ale sterilizačný proces je validovaný ako vyžadujúci len jeden filter) sa po použití vykoná test integrity primárneho sterilizačného filtra a ak sa preukáže, že je neporušený, po použití nie je potrebný test integrity redundantného (záložného) filtra. V prípade neúspešného testu integrity po použití primárneho filtra sa však vykoná test integrity po použití sekundárneho (redundantného) filtra spolu s vyšetrovaním a posúdením rizík s cieľom určiť príčinu neúspešného testu primárneho filtra.

- VII.4.7.15. Vzorky biologickej záťaže sa odoberajú z nerozplneného produktu a bezprostredne pred koncovou sterilnou filtráciou. V prípade, že sa používa redundantná filtračná zostava, vzorky sa odoberajú pred prvým filtrom. Vzorkovacie postupy sú navrhnuté tak, aby nedošlo ku kontaminácii.
- VII.4.7.16. Sterilizačné filtre na kvapaliny sa po spracovaní jednej šarže zlikvidujú a ten istý filter sa kontinuálne nepoužíva dlhšie ako jeden pracovný deň, pokiaľ takéto použitie nebolo validované.
- VII.4.7.17. Ak bola kampaňová výroba produktu riadne odôvodnená v stratégii kontroly kontaminácie a validovaná, výrobca:
- posúdi a zdokumentuje riziká spojené s dĺžkou používania filtra pri procese sterilnej filtrácie a pri konkrétnej tekutine;
 - vykoná a zdokumentuje účinné validačné a kvalifikačné štúdie s cieľom preukázať, že dĺžka používania filtra pri konkrétnom procese sterilnej filtrácie a konkrétnej tekutine neohrozuje funkčnosť koncového sterilizačného filtra ani kvalitu filtrátu;
 - zdokumentuje maximálnu validovanú dĺžku používania filtra a zavedie kontroly na zabezpečenie toho, aby sa filtre nepoužívali dlhšie, ako je overená maximálna dĺžka používania. O týchto kontrolách sa vedú záznamy;
 - vykonáva kontroly na zabezpečenie toho, aby sa filtre, ktoré sú kontaminované tekutinou alebo rezíduami čistiaceho prostriedku alebo sa z iného dôvodu považujú za chybné, vyradili z používania.

VII.5. **Form-Fill-Seal** ⁽²⁸⁾

- VII.5.1. Stroje na technológiu Form-Fill-Seal používané na produkty sterilizované v konečných obaloch spĺňajú požiadavky na prostredie stanovené v oddiele VII.1.3 tejto prílohy, zatiaľ čo prístroje na technológiu Form-Fill-Seal používané pri aseptickojej výrobe spĺňajú požiadavky na prostredie stanovené v tabuľke 4 tejto prílohy.
- VII.5.2. Kontaminácia obalových fólií používaných počas procesu Form-Fill-Seal sa minimalizuje zavedením vhodných kontrol týkajúcich sa komponentov, ich dodávania a manipulácie s nimi. Vzhľadom na kritickosť obalových fólií sa zavedú postupy na zabezpečenie toho, aby dodávané fólie spĺňali stanovené špecifikácie a mali primeranú kvalitu vrátane hrúbky a pevnosti materiálu, mikrobiálnej a časticovej kontaminácie, integrity tlačných informácií a konštrukcie obalu, ak je to relevantné. Frekvencia vzorkovania, ich biologická záťaž a prípadne úrovne endotoxínov/pyrogénov obalových fólií a súvisiacich komponentov sa riešia ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie.
- VII.5.3. Prevádzka zariadení vrátane procesov zostavenia, rozplňovania, utesňovania a rozdeľovania sa posúdi tak, aby bolo možné identifikovať, validovať, kontrolovať a vhodne monitorovať kritické parametre procesu.
- VII.5.4. Všetky plyny, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom (napr. plyny používané na nafúknutie obalu alebo na prekrytie produktu), sú vhodne filtrované čo najbližšie k užívateľskému miestu. Kvalita používaných plynov a účinnosť systémov filtrácie plynov sa takisto pravidelne overuje v súlade s oddielom V.4 tejto prílohy.
- VII.5.5. Kontroly, ktoré sa majú určiť počas kvalifikácie procesov Form-Fill-Seal a ktoré sú súčasťou stratégie kontroly kontaminácie, okrem iného zahŕňajú:
- určenie hraníc kritickej zóny,
 - kontrolu a monitorovanie prostredia stroja aj okolia, v ktorom je umiestnený,

⁽²⁸⁾ Na účely tejto prílohy je „Form-Fill-Seal“ automatizovaný proces plnenia, ktorý sa zvyčajne používa pre produkty sterilizované v konečných obaloch a pri ktorom sa primárny obal vyrába z celistvého plochého kotúča obalovej fólie a súčasne sa vytvarovaný obal plní produktom a naplnené obaly sa v kontinuálnom procese utesňujú. Procesy Form-Fill-Seal môžu využívať jednostranný systém (keď sa jeden plochý kotúč fólie ovíja okolo seba, aby vytvoril dutinu) alebo obojstranný systém (keď sa dva ploché kotúče fólie spájajú, čím vytvárajú dutinu), často pomocou vákuových foriem alebo stlačených plynov. Vytvorená dutina sa naplní, utesní a rozdelí na časti. Fólie sa zvyčajne skladajú z polymerickeho materiálu, fólie potiahnuté polymérom alebo iného vhodného materiálu.

- požiadavky na odev pracovníkov,
 - testovanie integrity plniacich liniek produktu a filtračných systémov (podľa potreby),
 - trvanie šarže alebo plniacej kampane,
 - kontrolu obalových fólií vrátane akýchkoľvek požiadaviek na dekontamináciu alebo sterilizáciu fólií,
 - čistenie a sterilizáciu zariadení na mieste podľa potreby,
 - prevádzku, nastavenia a správu poplachov stroja (podľa potreby).
- VII.5.6. Kritické parametre procesu Form-Fill-Seal sa stanovujú počas kvalifikácie zariadení a okrem iného zahŕňajú:
- nastavenia pre jednotné rozmery obalov a rozdeľovanie v súlade s validovanými parametrami,
 - nastavenie, udržiavanie a monitorovanie validovaných teplôt tvarovania (vrátane predhrievania a chladenia), časov a tlakov tvarovania, podľa potreby,
 - nastavenie, udržiavanie a monitorovanie validovaných teplôt utesňovania, rovnomernosť teploty utesňovania v celom utesnení, časy a tlaky utesnenia, podľa potreby,
 - teplotu prostredia a produktu,
 - testovanie pevnosti a rovnomernosti utesnenia obalov podľa šarží,
 - nastavenia pre správne objemy, rýchlosti a rovnomernosť plnenia,
 - nastavenia pre akékoľvek dotlačené údaje (kódovanie šarží), vyvýšenú alebo zníženú reliéfnu razbu, aby sa zabezpečilo, že nebude narušená integrita jednotky,
 - metódy a parametre na testovanie integrity naplnených obalov.
- VII.5.7. Počas výroby sa používajú vhodné postupy na overovanie, monitorovanie a zaznamenávanie kritických parametrov procesu Form-Fill-Seal a prevádzky zariadení.
- VII.5.8. V prevádzkových postupoch sa opisuje, ako sa zisťujú a odstraňujú problémy s tvarovaním a utesňovaním. Zamietnuté jednotky alebo problémy s utesňovaním sa zaznamenávajú a vyšetria.
- VII.5.9. Na základe rizík sa stanovujú vhodné postupy údržby zahŕňajúce plány údržby a kontroly nástrojov, ktoré sú rozhodujúce pre účinnosť utesnenia jednotky. Všetky zistené problémy, ktoré naznačujú potenciálne obavy o kvalitu produktu, sa zdokumentujú a vyšetria.
- VII.6. **Blow-Fill-Seal** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Zariadenia Blow-Fill-Seal používané na výrobu produktov, ktoré sú sterilizované v konečných obaloch, sú inštalované aspoň v prostredí triedy D. Podmienky na mieste plnenia spĺňajú požiadavky na prostredie stanovené v oddiele VII.1.3 tejto prílohy.

⁽²⁹⁾ Na účely tejto prílohy je „Blow-Fill-Seal“ technológia, pri ktorej sa obaly tvarujú z termoplastického granulátu, plnia sa produktom a potom sa utesňujú v kontinuálnej, integrovanej automatickej operácii. Dva najbežnejšie typy strojov na technológiu Blow-Fill-Seal sú typ s horizontálnym presunom (odrezaný parizon) a rotačný typ (uzavretý parizon).

- VII.6.2. Ak sa na aseptické spracovanie používajú zariadenia Blow-Fill-Seal, uplatňujú sa tieto požiadavky:
- a) Pri zariadeniach s horizontálnym presunom používaných na aseptické plnenie je parizon⁽³⁰⁾ otvorený do prostredia, a preto priestory, v ktorých prebieha extrúzia, vyfukovanie do foriem a utesňovanie parizonu, v kritických zónach spĺňajú podmienky triedy A. Okrem toho je prostredie plnenia navrhnuté a udržiavané tak, aby spĺňalo podmienky triedy A pre limity životaschopných a celkových častíc v pokoji aj v prevádzke;
 - b) V prípade zariadení rotačného typu používaných na aseptické plnenie je parizon po vytvarovaní spravidla uzavretý pred prostredím, a preto je prostredie plnenia v parizone navrhnuté a udržiavané tak, aby spĺňalo podmienky triedy A pre limity koncentrácie životaschopných častíc a celkovej koncentrácie častíc v pokoji aj v prevádzke;
 - c) Zariadenia sa inštalujú aspoň v prostredí triedy C za predpokladu, že sa používa odev triedy A/B. Mikrobiologické monitorovanie (vrátane stanovenia limitov a frekvencie) obsluhy, ktorá nosí odev triedy A/B v priestore triedy C, sa vykonáva v súlade so zásadami riadenia rizík.
- VII.6.3. Vzhľadom na tvorbu častíc pri extrúzii a odrezávaní polyméru počas prevádzky a obmedzenú veľkosť kritických plniacich zón zariadenia Blow-Fill-Seal sa monitorovanie celkových častíc pri týchto zariadeniach v prevádzke nevyžaduje. Sú však k dispozícii údaje, na základe ktorých sa preukáže, že konštrukcia zariadení zabezpečuje, aby kritické zóny prostredia procesu plnenia spĺňali v prevádzke podmienky triedy A.
- VII.6.4. Monitorovanie životaschopných častíc v prostredí pri procesoch Blow-Fill-Seal je založené na riziku a je v súlade s oddielom VIII tejto prílohy. Monitorovanie životaschopných častíc v prevádzke sa vykonáva počas celého trvania kritického spracovania vrátane montáže zariadení, s výnimkou zariadení rotačného typu, kde monitorovanie kritickej plniacej zóny nie je možné.
- VII.6.5. V programe kontroly a monitorovania prostredia sa zohľadňujú pohyblivé časti a zložité dráhy prúdenia vzduchu, ktoré vznikajú pri procese Blow-Fill-Seal, a vplyv vysokého tepelného výkonu tohto procesu (napr. prostredníctvom štúdií vizualizácie prúdenia vzduchu a/alebo iných rovnocenných štúdií). V programoch monitorovania prostredia sa zohľadňujú aj faktory, ako je konfigurácia vzduchového filtra, integrita vzduchového filtra, integrita chladiacich systémov, konštrukcia a kvalifikácia zariadení.
- VII.6.6. Vzduch alebo iné plyny, ktoré prichádzajú do kontaktu s kritickými povrchmi obalu počas extrúzie, tvarovania alebo utesňovania formovaného obalu, prejdú vhodnou filtráciou. Kvalita používaného plynu a účinnosť systémov filtrácie plynov sa pravidelne overuje v súlade s oddielom V.4 tejto prílohy.
- VII.6.7. Časticovej a mikrobiálnej kontaminácii polymerického granulátu sa zabráni vhodnou koncepciou, kontrolou a údržbou systémov skladovania, vzorkovania a distribúcie polymerického granulátu.
- VII.6.8. Schopnosť systému extrúzie poskytnúť primerané zabezpečovanie sterility vyformovaného obalu sa validuje. Frekvencia vzorkovania, biologická záťaž a prípadne úrovne endotoxínov/pyrogénov v surovom polyméri sa stanovujú a kontrolujú.
- VII.6.9. Zásahy, ktoré si vyžadujú prerušenie plnenia a/alebo extrúzie, formovania a utesnenia a v prípade potreby opakovanú sterilizáciu plniaceho stroja, musia byť jasne vymedzené a opísané v postupe plnenia a podľa potreby zahrnuté do simulácie aseptického procesu.

⁽³⁰⁾ Na účely tejto prílohy je „parizon“ polymérová rúrka vytlačená strojom s technológiou Blow-Fill-Seal, z ktorej sa tvarujú obaly.

VII.6.10. Kontroly identifikované počas kvalifikácie zariadení Blow-Fill-Seal sú v súlade so stratégiou kontroly kontaminácie na mieste. Aspekty, ktoré treba zvážiť, okrem iného zahŕňajú:

- určenie hraníc kritickej zóny,
- kontrolu a monitorovanie prostredia stroja aj okolia, v ktorom je umiestnený,
- požiadavky na odev pracovníkov,
- testovanie integrity plniacich liniek produktu a filtračných systémov (podľa potreby),
- trvanie šarže alebo plniacej kampane,
- kontrolu polymerického granulátu vrátane distribučných systémov a kritických teplôt pri extrúzii,
- čistenie a sterilizáciu zariadení na mieste podľa potreby,
- prevádzku, nastavenia a správu poplachov stroja (podľa potreby).

VII.6.11. Kritické procesné parametre zariadení Blow-Fill-Seal sa stanovujú počas kvalifikácie zariadenia a okrem iného zahŕňajú:

- čistenie na mieste a sterilizáciu na mieste v prípade potrubia a plniacich ihl (tŕňov) produktu,
- nastavenie, údržbu a monitorovanie parametrov extrúzie vrátane teploty, rýchlosti a nastavenia hrúbky vytlačacieho hrdla,
- nastavenie, udržiavanie a monitorovanie teplôt formy vrátane rýchlosti chladenia, ak je to potrebné pre stabilitu produktu,
- prípravu a sterilizáciu pomocných komponentov pridávaných do formovanej jednotky, napr. uzáverov fliaš,
- kontrolu prostredia, čistenie, sterilizáciu a monitorovanie kritických priestorov extrúzie, prenosu a plnenia podľa potreby,
- testovanie hrúbky steny obalu v kritických bodoch obalu podľa šarže,
- nastavenia pre správne objemy, rýchlosti a rovnomernosť plnenia,
- nastavenia pre akékoľvek dotlačené údaje (kódovanie šarží), vyvýšenú alebo zníženú reliéfnu razbu, aby sa zabezpečilo, že nebude narušená integrita a kvalita jednotky,
- metódy a parametre na testovanie integrity 100 % všetkých naplnených obalov,
- nastavenia rezačiek alebo dierovačov používaných na odstraňovanie plastového odpadu obklopujúceho naplnené jednotky (odstraňovanie pretoku).

VII.6.12. Počas výroby sa používajú vhodné postupy na overovanie, monitorovanie a zaznamenávanie kritických parametrov procesu Blow-Fill-Seal a prevádzky zariadení.

VII.6.13. V prevádzkových postupoch sa opisuje, ako sa zisťujú a korigujú problémy s vyfukovaním, tvarovaním a utesňovaním. Zamietnuté jednotky alebo problémy s utesňovaním sa zaznamenávajú a vyšetria.

- VII.6.14. Ak proces Blow-Fill-Seal zahŕňa pridávanie komponentov do formovaných obalov (napr. pridávanie uzáverov na vysokoobjemové parenterálne fľaše), tieto komponenty sa vhodne dekontaminujú a pridávajú do procesu čistým, kontrolovaným procesom. Uplatňujú sa tieto zásady:
- Pri aseptických procesoch sa pridávanie komponentov vykonáva v podmienkach triedy A, aby sa zabezpečila sterilita kritických povrchov, s použitím vopred sterilizovaných komponentov.
 - V prípade produktov sterilizovaných v konečných obaloch sa validáciou procesov sterilizácie v konečných obaloch zabezpečí sterilita všetkých kritických ciest produktu medzi komponentom a formovaným obalom vrátane priestorov, ktoré sa počas sterilizácie nezmáčajú.
 - Stanovia a validujú sa postupy testovania na zabezpečenie účinného utesnenia komponentov a formovaných obalov.
- VII.6.15. Na základe rizík sa stanovia vhodné postupy údržby zahŕňajúce plány údržby a kontroly položiek kritických pre utesnenie, integritu a sterilitu jednotky.
- VII.6.16. Formy používané na tvarovanie obalov sa považujú za kritické zariadenia. Preto si akékoľvek zmeny alebo úpravy foriem vyžadujú posúdenie integrity obalu hotového produktu a v prípade potreby sa so zreteľom na výsledok posúdenia podložia validáciou. Všetky zistené problémy, ktoré naznačujú potenciálne obavy o kvalitu produktu, sa zdokumentujú a vyšetrí.
- VII.7. **Lyofilizácia** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Lyofilizácia je kritickým krokom procesu a všetky činnosti, ktoré môžu ovplyvniť sterilitu produktu alebo materiálu, sa považujú za rozšírenie aseptického spracovania. Lyofilizačné zariadenia a ich procesy sú navrhnuté tak, aby sa zabezpečilo zachovanie sterility produktu alebo materiálu počas lyofilizácie tým, že sa zabráni mikrobiálnej a časticovej kontaminácii medzi rozplnením produktov na lyofilizáciu a ukončením lyofilizačného procesu. Kontrolné opatrenia sú súčasťou stratégie kontroly kontaminácie.
- VII.7.2. Sterilizácia lyofilizátora a všetkých súvisiacich zariadení (napr. zásobníkov, kruhových držiakov na liekovky) sa validuje a počas simulácie aseptického procesu sa primerane skúma čas výdrže medzi sterilizačným cyklom a použitím. Lyofilizátor sa pravidelne sterilizuje na základe konštrukcie systému. Okrem toho sa po údržbe alebo čistení vykoná opakovaná sterilizácia. Sterilizované lyofilizátory a všetky súvisiace zariadenia sú po sterilizácii chránené pred kontamináciou.
- VII.7.3. Lyofilizátory a všetky súvisiace priestory na prenos a nakladanie/vykládanie produktov sú navrhnuté tak, aby sa čo najviac minimalizoval zásah obsluhy. Frekvencia sterilizácie lyofilizátora sa určí na základe konštrukcie a rizík súvisiacich s kontamináciou systému počas používania. Lyofilizátory, ktoré sa nakladajú alebo vykladajú manuálne bez oddelenia bariérovou technológiou, sa pred každým naložením sterilizujú. V prípade lyofilizátorov, ktoré sa nakladajú a vykladajú automatizovanými systémami alebo sú chránené uzavretými bariérovými systémami, sa frekvencia sterilizácie zdôvodní a zdokumentuje v rámci stratégie kontroly kontaminácie.
- VII.7.4. Po sterilizácii a počas lyofilizácie sa zachová integrita lyofilizátora. Filter používaný na zachovanie integrity lyofilizátora sa sterilizuje pred každým použitím systému a výsledky testovania integrity sú súčasťou certifikácie/prepustenia šarže. Okrem toho sa zdokumentuje frekvencia testovania vakuu/integrity tesnenia komory a určí sa maximálny povolený únik vzduchu do lyofilizátora, ktorý sa kontroluje na začiatku každého cyklu.

⁽³¹⁾ Na účely tejto prílohy je „lyofilizácia“ fyzikálno-chemický proces sušenia určený na odstránenie rozpúšťadiel sublimáciou z vodných aj nevodných systémov, predovšetkým s cieľom dosiahnuť stabilitu produktu alebo materiálu. Lyofilizácia je synonymom pojmu sušenie mrazom.

VII.7.5. Lyofilizačné zásobníky sa pravidelne kontrolujú, aby sa zabezpečilo, že nie sú deformované alebo poškodené.

VII.7.6. Medzi faktory, ktoré treba zohľadniť pri koncepcii nakladania (a vykladania, ak je lyofilizovaný materiál ešte neutesnený a exponovaný), okrem iného patria:

- usporiadanie náplne v lyofilizátore sa špecifikuje a zdokumentuje,
- presun čiastočne uzavretých obalov do lyofilizátora sa vždy uskutočňuje za podmienok triedy A a manipuluje sa s nimi spôsobom koncipovaným s cieľom minimalizovať priamy zásah obsluhy. Na zabezpečenie zachovania čistoty systému používaného na prenos čiastočne uzavretých obalov sa používajú technológie, ako sú prepravníkové systémy alebo prenosné systémy prenášania (napr. prepravné vozíky s čistým vzduchom, prenosné pracovné stanice s jednosmerným prúdením vzduchu). Ak je to podložené validáciou, na ochranu čiastočne zazátkovaných liekoviek sa môžu alternatívne použiť zásobníky (napr. vhodne uzavreté boxy) uzavreté v priestore triedy A, ktoré sa opätovne neotvoria, kým sú v priestore triedy B,
- prúdenie vzduchu nesmie byť nežiaduco ovplyvnené prepravnými zariadeniami ani vetraním nakladacej zóny,
- neutesnené obaly (napríklad čiastočne zazátkované liekovky) sa udržiavajú v podmienkach triedy A a zvyčajne sú oddelené od obsluhy fyzickou bariérovou technológiou alebo inými vhodnými opatreniami,
- ak sa osadenie zátok nedokončí pred otvorením komory lyofilizátora, produkt vyložený z lyofilizátora zostane počas ďalšej manipulácie v podmienkach triedy A,
- nástroje používané pri nakladaní a vykladaní lyofilizátora (napr. zásobníky, vaky, zariadenia na umiestňovanie, pinzety) sú sterilné.

VII.8. **Uzavreté systémy**

VII.8.1. Používanie uzavretých systémov môže znížiť riziko mikrobiálnej a časticovej kontaminácie, ako aj kontaminácie chemikáliami z okolitého prostredia. Uzavreté systémy sa navrhujú tak, aby sa znížila potreba manipulácie manuálnej a s ňou spojené riziká.

VII.8.2. Je veľmi dôležité zabezpečiť sterilitu všetkých povrchov, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktmi v uzavretých systémoch používaných na aseptické spracovanie. Preto sa pri konštrukcii a výbere akéhokoľvek uzavretého systému používaného na aseptické spracovanie zabezpečuje zachovanie sterility. Pripojenie sterilných zariadení (napr. hadičky/potrubie), ktoré sa používajú za koncovým sterilizačným filtrom, je aseptické (napr. pomocou inherentne sterilných prepájacích zariadení).

VII.8.3. Zavedú sa vhodné opatrenia na zabezpečenie integrity komponentov používaných v aseptických prepojeniach. Prostriedky, ktorými sa to dosiahne, sa určia a uvedú v stratégii kontroly kontaminácie. Príslušné testy integrity systému sa zväžia najmä vtedy, keď existuje riziko ohrozenia sterility produktu. Posúdenie dodávateľa zahŕňa zhromažďovanie údajov o možných spôsoboch zlyhania, ktoré môžu viesť k strate sterility systému.

VII.8.4. Okolité prostredie, v ktorom sa uzavreté systémy nachádzajú, sa určí so zreteľom na konštrukciu systému a vykonávané procesy. Pri aseptickom spracovaní a v prípade rizika narušenia integrity systému sa systém umiestni v triede A. Ak sa dá preukázať, že systém zostane pri každom použití neporušený (napr. tlakovým testom a/alebo monitorovaním), môže sa použiť priestor s nižšou klasifikáciou. Každý presun medzi klasifikovanými priestormi sa dôkladne posúdi v súlade s oddielom III.2 tejto prílohy. Ak sa uzavretý systém otvorí (napr. z dôvodu údržby linky na výrobu nerozplneného produktu), vykoná sa to v klasifikovanom priestore vhodnom pre materiály (napr. trieda C pre procesy sterilizácie v konečných obaloch alebo trieda A pre aseptické spracovanie) alebo sa podrobí ďalšiemu čisteniu a dezinfekcii (a sterilizácii v prípade aseptických procesov).

VII.9. Jednorazové systémy ⁽³²⁾

- VII.9.1. Jednorazové systémy sa môžu používať pri výrobe sterilných produktov ako alternatíva k zariadeniam na opakované použitie. Jednorazové systémy môžu pozostávať z jedného alebo viacerých komponentov, ako sú napríklad vaky, filtre, hadičky, konektory, ventily, fľaše na skladovanie a snímače. Jednorazové systémy sa navrhujú tak, aby sa znížila potreba manipulácie a zložitosť manuálnych zásahov.
- VII.9.2. S jednorazovými systémami sa spájajú niektoré osobitné riziká, ktoré sa posúdia v rámci stratégie kontroly kontaminácie a okrem iného zahŕňajú:
- interakcie medzi produktom a povrchom, ktorý s produktom prichádza do kontaktu (napríklad adsorpcia alebo lúhovateľné ⁽³³⁾ a extrahovateľné ⁽³⁴⁾ látky),
 - nestabilitu systému v porovnaní s fixnými systémami na opakované použitie,
 - zvýšenie počtu a zložitosti manuálnych operácií (vrátane kontroly a manipulácie so systémom) a vykonaných prepojení,
 - zložitosť zostavy,
 - vykonávanie testovania integrity sterilizačných filtrov pred použitím a po ňom,
 - riziko dier a úniku,
 - možnosť ohrozenia systému v bode otvorenia vonkajšieho obalu,
 - riziko časticovej kontaminácie.
- VII.9.3. Sterilizačné procesy pre jednorazové systémy sú validované a preukáže sa, že nemajú nežiaduci vplyv na funkčnosť systému.
- VII.9.4. Posúdenie dodávateľov jednorazových systémov vrátane sterilizácie je kritické pre výber a používanie týchto systémov. Preto sa v prípade sterilných jednorazových systémov ako súčasť kvalifikácie dodávateľa vykonáva overenie zabezpečovania sterility a pri prijíme sa kontroluje doklad o sterilizácii každej jednotky.
- VII.9.5. Adsorpcia a reaktivita produktu s povrchmi, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom, sa vyhodnotí v podmienkach procesu.
- VII.9.6. Hodnotia sa profily extrahovateľnosti a lúhovateľnosti jednorazových systémov a akýkoľvek vplyv na kvalitu produktu, najmä ak je systém vyrobený z materiálov na báze polymérov. Pre každý komponent sa vykoná posúdenie s cieľom vyhodnotiť údaje o profile extrahovateľnosti. V prípade komponentov, ktoré sa považujú za vysokorizikové z hľadiska lúhovateľných látok vrátane tých, ktoré môžu absorbovať spracované materiály, alebo tých, ktoré sú dlhšie v kontakte s materiálom, sa zohľadní posúdenie štúdií profilu lúhovateľnosti vrátane bezpečnostných otázok. Pri uplatňovaní simulovaných podmienok spracovania tieto podmienky presne odrážajú skutočné podmienky spracovania a sú založené na vedeckom odôvodnení.

⁽³²⁾ Na účely tejto prílohy sú „jednorazové systémy“ systémy, v ktorých sa komponenty prichádzajúce do kontaktu s produktom použijú len raz s cieľom nahradiť zariadenia na opakované použitie, ako sú napríklad prepravné potrebia z nehrdzavejúcej ocele alebo obaly na nerozplnené produkty z nehrdzavejúcej ocele.

⁽³³⁾ Na účely tejto prílohy sú „lúhovateľné látky“ chemikálie, ktoré za bežných podmienok používania alebo skladovania migrujú do spracúvaného produktu alebo materiálu z povrchu zariadení používaných pri procese alebo z obalov, ktoré prichádzajú do styku s produktom.

⁽³⁴⁾ Na účely tejto prílohy sú „extrahovateľné látky“ chemikálie, ktoré migrujú do spracúvaného produktu alebo materiálu z povrchu zariadení používaných pri procese, keď sú vystavené vhodnému rozpúšťadlu za extrémnych podmienok.

- VII.9.7. Jednorazové systémy sú navrhnuté tak, aby si zachovali integritu počas celého spracovania za predpokladaných prevádzkových podmienok. Ak môžu byť jednorazové komponenty počas rutinného spracovania alebo prepravy vystavené extrémnym podmienkam (napr. procesom zmrazovania a rozmrazovania), treba venovať pozornosť ich štrukturálnej integrity vrátane overenia toho, či inherentne sterilné prepájacie zariadenia (utesnené tepelne alebo mechanicky) zostávajú za týchto podmienok neporušené.
- VII.9.8. Pre jednorazové systémy sa stanovia a zavedú kritériá prijateľnosti zodpovedajúce rizikám alebo kritickosti produktov a súvisiacich procesov. Každá časť jednorazových systémov sa pri prijatí skontroluje, aby sa zabezpečilo, že boli vyrobené, dodané a doručené v súlade so schválenou špecifikáciou. Pred použitím sa vykoná a zdokumentuje vizuálna kontrola vonkajšieho obalu (napr. vzhľadu vonkajšej škatule, vakov na produkty) a potlače etikiet a preskúmajú sa priložené dokumenty (napr. certifikát o súlade a doklad o sterilizácii).
- VII.9.9. Kritické činnosti manuálnej manipulácie s jednorazovými systémami, ako sú montáž a prepojenia, podliehajú príslušným kontrolám a overujú sa počas simulácie aseptického procesu.

ODDIEL VIII

MONITOROVANIE PROSTREDIA A PROCESOV

VIII.1. Všeobecné požiadavky

- VIII.1.1. Každé miesto má program monitorovania prostredia a procesov na monitorovanie kontrolných mechanizmov určených na minimalizáciu rizika mikrobiálnej a časticovej kontaminácie. Program, ktorý je súčasťou celkovej stratégie kontroly kontaminácie, zvyčajne pozostáva z týchto prvkov:

- monitorovanie prostredia – celkové častice,
- monitorovanie prostredia a pracovníkov – životaschopné častice,
- teplota, relatívna vlhkosť a ďalšie osobitné vlastnosti,
- simulácia aseptického procesu (len pre asepticky vyrábané produkty).

- VIII.1.2. Spoľahlivosť každého z prvkov monitorovacieho systému, ak sa posudzuje samostatne, je obmedzená. Preto sa výsledok každého z opísaných prvkov nemôže sám osebe považovať za indikátor asepsy. Výsledky všetkých prvkov programu však pomáhajú potvrdiť spoľahlivosť konštrukcie, validácie a prevádzky monitorovaného systému.

- VIII.1.3. Informácie z programu sa používajú na rutinnú certifikáciu/prepúšťanie šarží a na pravidelné posudzovanie počas preskúmania alebo vyšetrovania procesu. Hoci sa to vzťahuje na sterilizáciu v konečných obaloch aj aseptické procesy, uznáva sa, že kritickosť vplyvu sa môže líšiť v závislosti od typu produktu a procesu.

VIII.2. Monitorovanie prostredia a procesov

- VIII.2.1. Program monitorovania prostredia má dva ciele:

- zabezpečiť, aby čisté miestnosti a zariadenia s čistým vzduchom naďalej poskytovali prostredie s primeranou čistotou vzduchu v súlade s konštrukčnými a regulátornými požiadavkami,
- účinne zisťovať odchýlky od limitov prostredia, ktoré následne spustia vyšetrovanie a posúdenie rizík pre kvalitu produktu.

Vykoná sa posúdenie rizík s cieľom vypracovať komplexný program monitorovania prostredia vrátane vzorkovacích miest, frekvencie monitorovania, metód monitorovania a podmienok inkubácie [napr. čas, teplota (teploty), aeróbne a/alebo anaeróbne podmienky]. Posúdenie rizík zahŕňa najmä určenie kritických monitorovacích miest, teda miest, kde výskyt mikroorganizmov počas spracovania môže ovplyvniť kvalitu produktu (napr. priestory triedy A, priestory aseptického spracovania a priestory triedy B, ktoré sú priamo prepojené s priestorom triedy A).

Posúdenie rizík sa vykonáva na základe osobitných vlastností vstupov do procesu a konečného produktu, priestorov, zariadení, kritickosti konkrétnych procesov a krokov, operácií tvoriacich súčasť procesu, údajov z rutinného monitorovania, údajov z monitorovania získaných počas kvalifikácie a poznatkov o typickej mikrobiote izolovanej z prostredia. Na vytvorenie programu monitorovania prostredia je preto potrebná podrobná znalosť týchto aspektov. Do úvahy sa berú aj ďalšie relevantné informácie, ako sú napríklad štúdie vizualizácie prúdenia vzduchu.

Posúdenia rizík sa pravidelne prehodnocujú, aby sa potvrdila účinnosť programu monitorovania prostredia na mieste.

- VIII.2.2. Rutinné monitorovanie čistých miestností, zariadení s čistým vzduchom a pracovníkov sa vykonáva v prevádzke na všetkých kritických krokoch spracovania vrátane zostavenia zariadení.
- VIII.2.3. Ostatné charakteristiky, napríklad teplota a relatívna vlhkosť, sa kontrolujú v rozsahu, ktorý je v súlade s požiadavkami na produkt/proces/pracovníkov a podporuje udržiavanie stanovených štandardov čistoty (napr. triedy A alebo B).
- VIII.2.4. Monitorovaním triedy A sa preukáže zachovanie aseptických podmienok spracovania počas kritických operácií. Monitorovanie sa vykonáva na miestach, ktoré predstavujú najvyššie riziko kontaminácie povrchov sterilných zariadení, obalov, uzáverov a produktu. Výber miest monitorovania a orientácia a umiestnenie vzorkovacích zariadení sú vhodné na získanie spoľahlivých údajov z kritických zón.
- VIII.2.5. Vzorkovacie metódy nesmú predstavovať riziko kontaminácie výrobných činností.
- VIII.2.6. Pre výsledky monitorovania koncentrácie životaschopných častíc a celkovej koncentrácie častíc sa stanoví vhodné výstražné úrovne a akčné limity. Maximálne akčné limity celkovej koncentrácie častíc sú opísané v tabuľke 5 a maximálne akčné limity koncentrácie životaschopných častíc sú opísané v tabuľke 6. Na základe trendov údajov, povahy procesu alebo podľa stratégie kontroly kontaminácie sa však môžu vyžadovať prísnejšie akčné limity. Výstražné úrovne koncentrácie životaschopných častíc aj celkovej koncentrácie častíc sa stanovujú na základe výsledkov kvalifikačných testov čistých miestností a pravidelne sa preskúmajú na základe priebežných údajov o trendoch.
- VIII.2.7. Výstražné úrovne pre triedu A (len celková koncentrácia častíc), triedu B, triedu C a triedu D sa nastavujú tak, aby sa zistili a riešili nežiaduce trendy (napr. počet udalostí alebo jednotlivé udalosti, ktoré indikujú zhoršenie kontroly prostredia).
- VIII.2.8. V postupoch monitorovania sa vymedzí prístup k trendom. Trendy okrem iného zahŕňajú:
- rastúci počet odchýlok od akčných limitov alebo výstražných úrovní,
 - po sebe nasledujúce odchýlky od výstražných úrovní,
 - pravidelné, ale izolované odchýlky od akčných limitov, ktoré môžu mať spoločnú príčinu (napr. jednotlivé odchýlky, ktoré vždy nasledujú po plánovanej preventívnej údržbe),
 - zmeny typu a množstva mikrobioty a prevaha konkrétnych organizmov. Osobitná pozornosť sa venuje obnoveným organizmom, ktoré môžu indikovať stratu kontroly či zhoršenie čistoty alebo organizmom, ktoré sa ťažko kontrolujú, ako sú spórotvorné mikroorganizmy a plesne.

VIII.2.9. Monitorovanie čistých miestností triedy C a D v prevádzke sa vykonáva na základe údajov zozbieraných počas kvalifikácie a rutinných údajov, ktoré umožňujú účinnú analýzu trendov. Požiadavky na výstražné úrovne a akčné limity budú závisieť od povahy vykonávaných činností. Akčné limity môžu byť prísnejšie ako limity uvedené v tabuľkách 5 a 6.

VIII.2.10. Ak sa prekročia akčné limity, vyžaduje sa vyšetrovanie hlavnej príčiny, posúdenie potenciálneho vplyvu na produkt (vrátane šarží vyrobených medzi monitorovaním a podaním správy) a vykonanie nápravných a preventívnych opatrení (podľa potreby).

Ak sa prekročia výstražné úrovne, musí sa vykonať hodnotenie a prijať následné opatrenia vrátane zváženia vyšetrovania a/alebo nápravných opatrení, aby sa zabránilo ďalšiemu zhoršovaniu prostredia.

Uvedené skutočnosti sa zohľadnia v operačných postupoch.

VIII.3. Monitorovanie prostredia – celková koncentrácia častíc

VIII.3.1. Zavedie sa program monitorovania celkovej koncentrácie častíc s cieľom získať údaje na posúdenie potenciálnych rizík kontaminácie a zabezpečiť udržiavanie prostredia pre sterilné/aseptické operácie v kvalifikovanom stave.

VIII.3.2. Limity pre monitorovanie prostredia na koncentráciu častíc prenášaných vzduchom pre priestor každej triedy sa uvádzajú v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Maximálna celková povolená koncentrácia častíc na monitorovanie

Trieda	Maximálne limity celkovej koncentrácie častíc $\geq 0,5$ $\mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximálne limity celkovej koncentrácie častíc ≥ 5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	v pokoji	v prevádzke	v pokoji	v prevádzke
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	vopred nestanovené ⁽¹⁾	29 300	vopred nestanovené ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Pre triedu D nie sú vopred stanovené prevádzkové limity. Výrobca stanoví prevádzkové limity na základe posúdenia rizík, prípadne rutinných údajov.

Poznámka č. 1: Limity koncentrácií častíc uvedené v tabuľke pre stav „v pokoji“ sa dosiahnu po krátkom čase „čistenia“ stanovenom počas kvalifikácie (smerodajná hodnota menej ako 20 minút) v stave bez obsluhy po ukončení prevádzky.

Poznámka č. 2: Príležitostnú indikáciu počtu makročastíc, najmä ≥ 5 μm , v rámci triedy A možno považovať za falošné počty z dôvodu elektronického šumu, rozptýleného svetla, náhodnej straty atď. Po sebe nasledujúce alebo pravidelné nízke počty však môžu indikovať možnú kontamináciu, a preto sa preskúmajú. Takéto udalosti môžu indikovať skorú poruchu filtračného systému prívodu vzduchu do miestnosti, poruchu zariadení alebo môžu signalizovať aj nesprávne postupy pri zostavovaní stroja a rutinnej prevádzke.

VIII.3.3. V prípade triedy A sa monitorovanie častíc vykonáva počas celého trvania kritického spracovania vrátane montáže zariadení.

VIII.3.4. Priestor triedy A sa monitoruje kontinuálne (na častice $\geq 0,5$ a častice ≥ 5 μm) a s vhodným prietokom vzorky [najmenej 28 litrov (1 ft³) za minútu], aby sa zachytili všetky zásahy, prechodné udalosti a akékoľvek zhoršenie systému. Systém často koreluje každý jednotlivý výsledok vzorky s výstražnými úrovňami a akčnými limitmi s takou frekvenciou, aby bolo možné včas identifikovať akékoľvek potenciálnu odchýlku a reagovať na ňu. Ak sa prekročia výstražné úrovne, spustia sa poplachy. V postupoch sa vymedzia opatrenia, ktoré sa majú prijať v reakcii na poplachy, vrátane zváženia dodatočného mikrobiálneho monitorovania.

- VIII.3.5. Odporúča sa, aby sa podobný systém použil pre priestor triedy B, hoci frekvencia vzorkovania môže byť nižšia. Priestor triedy B sa monitoruje s takou frekvenciou a vhodnou veľkosťou vzorky, aby sa zabezpečilo, že program zachytí akékoľvek zvýšenie úrovne kontaminácie a zhoršenie systému. Ak sa prekročia výstražné úrovne, spustia sa poplachy.
- VIII.3.6. Pri výbere monitorovacieho systému sa zohľadní každé riziko, ktoré predstavujú materiály používané pri výrobných operáciách (napr. materiály obsahujúce živé organizmy, práškovité produkty alebo rádiofarmaká), ktoré môžu spôsobiť biologické alebo chemické nebezpečenstvo alebo nebezpečenstvo ožiarenia.
- VIII.3.7. Ak sú kontaminanty prítomné v dôsledku vykonávaných procesov a môžu potenciálne poškodiť počítač častíc alebo predstavovať nebezpečenstvo (napr. živé organizmy, práškovité produkty a nebezpečenstvo ožiarenia), frekvencia a použitá stratégia musia byť primerané na zabezpečenie klasifikácie prostredia pred vystavením riziku a po ňom. V prípade potreby sa zväží zintenzívnenie monitorovania životaschopných častíc s cieľom zabezpečiť komplexné monitorovanie procesu. Okrem toho sa monitorovanie vykonáva vo vhodných intervaloch počas simulovaných operácií. Stanovený prístup je súčasťou stratégie kontroly kontaminácie.
- VIII.3.8. Veľkosť monitorovacích vzoriek odobraných automatizovanými systémami zvyčajne závisí od rýchlosti vzorkovania použitého systému. Nie je potrebné, aby bol objem vzorky rovnaký ako objem použitý na formálnu klasifikáciu čistých miestností a zariadení s čistým vzduchom. Objemy monitorovacích vzoriek sa zdôvodnia.

VIII.4. **Monitorovanie prostredia a pracovníkov – koncentrácia životaschopných častíc**

- VIII.4.1. Tam, kde sa vykonávajú aseptické operácie, sa vyžaduje časté monitorovanie koncentrácie mikroorganizmov kombináciou metód, ako sú spádové misky, volumetrický odber vzduchu, vzorkovanie rukavíc, odevu a povrchov (napr. stery a kontaktné misky). Konkrétne:

- Monitorovanie koncentrácie životaschopných častíc sa vykonáva v čistých miestnostiach, keď neprebiehajú bežné výrobné operácie (napr. po dezinfekcii, pred začatím výroby, po dokončení šarže a po období odstávky), a v pridružených priestoroch, ktoré sa nepoužívali, s cieľom odhaliť potenciálne incidenty kontaminácie, ktoré môžu ovplyvniť kontroly v čistých miestnostiach. V prípade incidentu sa môžu použiť ďalšie vzorkovacie miesta na overenie účinnosti nápravného opatrenia (napr. čistenie a dezinfekcia).
- Kontinuálne monitorovanie vzduchu v triede A so zreteľom na životaschopné častice (napr. vzorkovanie vzduchu alebo spádové misky) sa vykonáva počas celého trvania kritického spracovania vrátane montáže zariadení (aseptické zostavenie) a kritického spracovania. Podobný prístup sa zväží pre čisté miestnosti triedy B na základe rizika vplyvu na aseptické spracovanie. Monitorovanie sa vykonáva tak, aby sa zachytili všetky zásahy, prechodné udalosti a akékoľvek zhoršenie systému a aby sa zabránilo akémukoľvek riziku spôsobenému zásahmi do monitorovacích operácií.

Použitá vzorkovacia metóda je odôvodnená v rámci stratégie kontroly kontaminácie a je preukázané, že nemá škodlivý vplyv na prúdenie vzduchu v triedach A a B. Povrchy čistých miestností a zariadení sa monitorujú na konci operácie.

- VIII.4.2. Monitorovanie pracovníkov sa vykonáva na základe posúdenia rizík, v ktorom sa vyhodnotia miesta, typ a frekvencia monitorovania na základe vykonávaných činností a blízkosti ku kritickým zónam. Mikrobiologické monitorovanie pracovníkov v priestoroch triedy A a triedy B je nevyhnutné. Ak sú operácie manuálneho charakteru (napr. aseptická príprava alebo plnenie), kladie sa zvýšený dôraz na mikrobiologické monitorovanie odevov a zavedené monitorovacie opatrenia sa zdôvodnia v rámci stratégie kontroly kontaminácie.

- VIII.4.3. Monitorovanie zahŕňa pravidelné vzorkovanie pracovníkov počas procesu. Vzorkovanie pracovníkov sa vykonáva tak, aby neohrozil proces. Osobitná pozornosť sa venuje monitorovaniu pracovníkov po účasti na kritických zásahoch (minimálne rukavice, ale môže byť potrebné monitorovať aj iné časti odevu, ak je to pre daný proces vhodné) a pri každom odchode z čistého miestnosti triedy B (rukavice a odev).
- VIII.4.4. Ak sa monitorovanie rukavíc vykonáva po kritických zásahoch, vonkajšie rukavice sa pred pokračovaním v činnosti vymenia. Ak sa vyžaduje monitorovanie odevu po kritických zásahoch, odev sa pred ďalšou činnosťou v čistom miestnosti vymení.
- VIII.4.5. Ak monitorovanie rutinne vykonávajú pracovníci výroby, vyžaduje sa pravidelný dohľad zo strany útvaru kvality.
- VIII.4.6. Výrobcovia môžu zvážiť prijatie vhodných alternatívnych monitorovacích systémov, ako sú rýchle metódy, aby sa urýchlilo zisťovanie problémov mikrobiologickej kontaminácie a znížilo riziko pre produkt. Tieto rýchle a automatizované metódy mikrobiologického monitorovania sa môžu prijať po tom, ako sa validáciou preukáže ich rovnocennosť so zavedenými metódami alebo nadradenosť nad nimi.
- VIII.4.7. Sú zavedené postupy na posúdenie a interpretáciu vhodných opatrení (ak sú potrebné) vzhľadom na výsledky získané zo vzorkovania. Sú k dispozícii podporné údaje o účinnosti obnovy vybraných vzorkovacích metód. Akčné limity kontaminácie životaschopnými časticami sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Maximálne akčné limity kontaminácie životaschopnými časticami

Trieda	Vzorka vzduchu, JTK/m ³	Spádové misky (priemer 90 mm), JTK/4 hodiny ⁽¹⁾	Kontaktné misky (priemer 55 mm), JTK/miska ⁽²⁾	Otlačok rukavice vrátane piatich prstov na oboch rukách, JTK/ rukavica
A	Žiadny rast ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Spádové misky sa exponujú v priestoroch triedy A a B počas trvania operácií (vrátane zostavenia zariadení) a podľa potreby sa menia maximálne po štyroch hodinách (čas expozície sa zakladá na validácii vrátane štúdií obnovy a nesmie mať žiadny negatívny vplyv na vhodnosť použitého média).

— V prípade priestorov triedy C a D čas expozície (maximálne štyri hodiny) a frekvencia vychádzajú zo zásad riadenia rizík pre kvalitu.

— Jednotlivé spádové misky môžu byť exponované menej ako štyri hodiny.

⁽²⁾ Limity pre kontaktné misky sa vzťahujú na povrchy zariadení, miestnosti a odevu v priestoroch triedy A a triedy B. Rutinné monitorovanie odevu pre priestory triedy C a D sa zvyčajne v závislosti od ich funkcie nevyžaduje.

⁽³⁾ V prípade triedy A akýkoľvek rast vedie k vyšetrovaniu.

Poznámka č. 1: Typy monitorovacích metód uvedené v tabuľke sú príkladmi a môžu sa použiť aj iné metódy za predpokladu, že sú spôsobilé poskytnúť informácie o celom kritickom procese, v ktorom môže dôjsť ku kontaminácii produktu (napr. zostavenie aseptickkej linky, aseptické spracovanie, plnenie a nakladanie lyofilizátora).

Poznámka č. 2: Limity sa v celom dokumente uplatňujú na základe JTK. Ak sa používajú iné alebo nové technológie, ktorých výsledky sú vyjadrené inak než v JTK, výrobca vedecky zdôvodní uplatnené limity a podľa možnosti ich porovná s JTK.

- VIII.4.8. Mikroorganizmy zistené v priestoroch triedy A a triedy B sa identifikujú na úrovni druhov a vyhodnotí sa potenciálny vplyv týchto mikroorganizmov na kvalitu produktu (pre každú dotknutú šaržu) a celkový stav kontroly. Identifikácia mikroorganizmov zistených v priestoroch triedy C a D sa podľa potreby zväží ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie (napríklad v prípade prekročenia akčných limitov alebo výstražných úrovní) alebo po izolácii organizmov, ktoré môžu indikovať stratu kontroly alebo zhoršenie čistoty, alebo po izolácii organizmov, ktoré môžu byť ťažko kontrolovateľné, ako sú spórotvorné mikroorganizmy a plesne, a to s dostatočnou frekvenciou, aby boli poznatky o typickej flóre týchto priestorov naďalej aktuálne.

VIII.5. **Simulácia aseptického procesu (inak aj plnenie médiom) ⁽³⁵⁾**

- VIII.5.1. Pravidelné overovanie účinnosti kontrol zavedených pre aseptické spracovanie zahŕňa simuláciu aseptického procesu s použitím sterilného živného média a/alebo náhrady namiesto produktu. Výber živného média a/alebo náhrady sa uskutoční na základe spôsobilosti média a/alebo náhrady napodobniť fyzikálne vlastnosti produktu, ktoré predstavujú riziko pre sterilitu produktu počas aseptického procesu. Ak môžu kroky spracovania nepriamo ovplyvniť životaschopnosť akejkoľvek zavlečenej mikrobiálnej kontaminácie (napr. asepticky vyrobené polotuhé látky, prášky, tuhé materiály, mikrogulôčky, lipozómy a iné formulácie, pri ktorých sa produkt chladí, ohrieva alebo lyofilizuje), vypracujú sa alternatívne postupy, ktoré čo najvernejšie zodpovedajú daným operáciám. Ak sa v častiach simulácie aseptického procesu používajú náhradné materiály, ako sú pufre, náhradný materiál nesmie inhibovať rast akejkoľvek potenciálnej kontaminácie.

Simulácia aseptického procesu nie je primárnym prostriedkom na validáciu aseptického procesu ani aspektov aseptického procesu. Účinnosť aseptického procesu sa určuje prostredníctvom koncepcie procesu a medzioperačnej kontroly, školení a hodnotenia údajov z monitorovania.

- VIII.5.2. Simulácia aseptického procesu čo najvernejšie napodobňuje rutinný aseptický výrobný proces a zahŕňa všetky kritické výrobné kroky, konkrétne:
- pri simulácii aseptického procesu sa posudzujú všetky aseptické činnosti vykonávané po sterilizačných cykloch a cykloch dekontaminácie materiálov používaných v procese až po bod, v ktorom sa obal utesnení;
 - v prípade nefiltrovaťelných prípravkov sa posúdia všetky ďalšie aseptické kroky;
 - ak sa aseptická výroba vykonáva v inertnej atmosfére, inertný plyn sa pri simulácii procesu nahradí vzduchom, pokiaľ nejde o anaeróbnú simuláciu;
 - procesy vyžadujúce pridávanie sterilných práškov musia používať prijateľný náhradný materiál v rovnakých obaloch, aké sa používajú v hodnotenom procese;
 - je potrebné vyhnúť sa samostatným simuláciám jednotlivých jednotkových operácií (napr. procesov zahŕňajúcich sušenie, zmiešavanie, mletie a rozdeľovanie sterilného prášku). Každé použitie jednotlivých simulácií je podložené zdokumentovaným odôvodnením a zabezpečiť sa, aby všetky jednotlivé simulácie dokopy naďalej úplne zastrešovali celý proces;
 - postup simulácie procesu pre lyofilizované produkty predstavuje celý reťazec aseptického spracovania vrátane plnenia, prepravy, nakladania, reprezentatívneho času zotrvania v komore, vykladania a utesňovania za špecifikovaných, zdokumentovaných a odôvodnených podmienok predstavujúcich najhoršie operačné parametre;

⁽³⁵⁾ Na účely tejto prílohy je „simulácia aseptického procesu“ simulácia celého aseptického výrobného procesu s cieľom overiť, či je proces primeraný na zabezpečenie sterility/zabránenie kontaminácii počas výroby. Zahŕňa podľa potreby všetky operácie spojené s rutinnou výrobou, ako je montáž zariadení, formulácia, plnenie, lyofilizácia a proces utesňovania.

- g) simulácia lyofilizačného procesu napodobňuje všetky aspekty procesu okrem tých, ktoré môžu ovplyvniť životaschopnosť alebo obnovu kontaminantov. Napríklad je potrebné zabrániť prevareniu alebo skutočnému zmrazeniu roztoku. Medzi faktory, ktoré treba zohľadniť pri koncepcii simulácie aseptického procesu, patria v prípade potreby:
- použitie vzduchu na zrušenie vákua namiesto dusíka alebo iných procesných plynov,
 - replikácia maximálneho intervalu medzi sterilizáciou lyofilizátora a jeho použitím,
 - replikácia maximálneho času medzi filtráciou a lyofilizáciou,
 - kvantitatívne aspekty najhorších situácií, napr. naloženie najväčšieho počtu zásobníkov, replikácia najdlhšieho trvania nakladania, keď je komora otvorená do prostredia.
- VIII.5.3. Pri simulácii aseptického procesu sa zohľadňujú aseptické manipulácie a zásahy, o ktorých je známe, že sa vyskytujú počas bežnej výroby, ako aj v najhorších prípadoch, a takisto:
- a) bežné a nápravné zásahy reprezentatívne pre rutinný proces sa vykonávajú spôsobom a s frekvenciou podobnou ako počas rutinného aseptického procesu;
 - b) zahrnutie zásahov do simulácie aseptického procesu a ich frekvencia vychádza z posúdených rizík, ktoré predstavujú pre sterilitu produktu.
- VIII.5.4. Simulácia aseptického procesu sa nepoužíva na odôvodnenie postupov, ktoré predstavujú zbytočné riziko kontaminácie.
- VIII.5.5. Na vypracovanie plánu simulácie aseptického procesu sú dôležité tieto prvky:
- a) identifikácia najhorších podmienok zahŕňajúcich príslušné premenné, ako je veľkosť obalu a rýchlosť linky, a ich vplyv na proces. Zvolené premenné sa odôvodnia vo výsledku posúdenia;
 - b) určenie reprezentatívnych veľkostí kombinácií obal/uzáver, ktoré sa majú použiť na validáciu. V prípade validácie tej istej konfigurácie obal/uzáver pre rôzne produkty, ak je vedecky odôvodnená rovnocennosť procesu, možno zväziť bracketing alebo matrixing;
 - c) určenie maximálneho povoleného času výdrže produktu a zariadení exponovaných počas aseptického procesu;
 - d) identifikácia objemu rozplneného do obalu, ktorý postačuje na zabezpečenie kontaktu média so všetkými povrchmi zariadení a komponentov, ktoré môžu priamo kontaminovať produkt. Použitý objem musí tiež poskytovať dostatočný priestor na podporu potenciálneho rastu mikroorganizmov a zabezpečiť, aby sa pri kontrole dalo zistiť zakalenie;
 - e) nahradenie akéhokoľvek inertného plynu používaného v rutinnom aseptickom výrobnom procese vzduchom, pokiaľ sa neplánuje anaeróbna simulácia. V tomto prípade sa podľa potreby zväzi zahrnutie príležitostných anaeróbných simulácií do celkovej validačnej stratégie;
 - f) vybrané živné médiá sú schopné zabezpečiť rast určenej skupiny referenčných mikroorganizmov opísaných v príslušnom liekopise a vhodne reprezentatívnych lokálnych izolátov ⁽³⁶⁾;
 - g) metóda zisťovania mikrobiálnej kontaminácie je vedecky odôvodnená, aby sa zabezpečilo spoľahlivé zistenie kontaminácie;

⁽³⁶⁾ Na účely tejto prílohy sú „lokálne izoláty“ vhodne reprezentatívne mikroorganizmy daného miesta, ktoré sa často obnovia pri monitorovaní prostredia v rámci klasifikovanej zóny/priestorov, najmä v priestoroch triedy A a B, monitorovaní pracovníkov alebo pozitívnych výsledkoch testov sterility.

- h) simulácia procesu trvá dostatočne dlho na to, aby sa preveril proces, obsluha vykonávajúca zásahy, zmeny pracovných zmien a vhodnosť prostredia spracovania;
 - i) ak výrobca pracuje na rôzne alebo predĺžené pracovné zmeny, simulácia aseptického procesu je navrhnutá tak, aby zachytila faktory špecifické pre tieto zmeny, ktoré môžu predstavovať riziko pre sterilitu produktu, napríklad maximálny čas, počas ktorého môže byť obsluha prítomná v čistom miestnosti;
 - j) simulácia bežných prerušení aseptického výroby, pri ktorých je proces v nečinnosti (napr. zmena pracovnej zmeny, dopĺňanie dávkovacích nádob, zaradenie ďalšieho zariadenia);
 - k) zabezpečiť, aby sa monitorovanie prostredia vykonávalo podľa požiadaviek na rutinnú výrobu a počas celého trvania simulácie procesu;
 - l) ak sa realizuje kampaňová výroba, napríklad pri používaní bariérových technológií alebo výrobe sterilných účinných látok, treba zvážiť koncepciu a vykonanie simulácie procesu tak, aby simuloval riziká spojené so začiatkom aj koncom kampane a preukázal, že trvanie kampane nepredstavuje žiadne riziko;
 - m) ako dodatočná záruka sa môže použiť vykonanie „simulácie aseptického procesu na konci výroby alebo kampane“; takýto prístup však nemôže nahradiť rutinnú simuláciu aseptického procesu.
- VIII.5.6. V prípade sterilných účinných látok je veľkosť šarže dostatočná na to, aby reprezentovala rutinnú prevádzku, simulovala prevádzku v najhoršom prípade a zahrnula všetky povrchy, ktoré môžu prísť do kontaktu so sterilným produktom. Okrem toho sa všetky simulačné materiály (náhrady alebo rastové médium) podrobia mikrobiologickému hodnoteniu. Simulačné materiály sú dostatočné na zabezpečenie spoľahlivosti hodnotenia simulovaného procesu a neohrozujú obnovu mikroorganizmov.
- VIII.5.7. Simulácia aseptického procesu sa vykoná ako súčasť počiatočnej validácie, pričom sa vykonajú aspoň tri po sebe nasledujúce vyhovujúce simulačné testy, ktoré zahrnú všetky pracovné zmeny, v ktorých môže aseptický proces prebiehať. Okrem toho je simulácia aseptického procesu povinná aj po každej významnej zmene prevádzkových postupov, priestorov, služieb alebo zariadení, ktorá môže ovplyvniť zabezpečovanie sterility produktu (napr. zmena systému vykurovania, vetrania a klimatizácie, zariadení, zmeny procesu, počtu zmien alebo počtu pracovníkov alebo po dlhšej odstávke priestorov). Okrem toho sa simulácia aseptického procesu (pravidelná revalidácia) zvyčajne opakuje dvakrát ročne (približne každých šesť mesiacov) pre každý aseptický proces, každú plniacu linku a každú pracovnú zmenu. Každý pracovník obsluhy sa každoročne zúčastní aspoň na jednej úspešnej simulácii aseptického procesu. Zváži sa vykonanie simulácie aseptického procesu po poslednej šarži pred odstavením, pred dlhými obdobiami nečinnosti alebo pred vyradením z prevádzky (t. j. definitívnym vyradením z výrobného procesu) alebo premiestnením linky.
- VIII.5.8. Ak prebiehajú manuálne operácie (napr. aseptická príprava alebo plnenie), každý typ obalu, uzáveru obalu a súpravy zariadení sa na začiatku validuje, pričom každý pracovník obsluhy sa zúčastní najmenej na troch po sebe nasledujúcich úspešných simuláciách aseptického procesu, a revaliduje sa jednou simuláciou aseptického procesu približne každých šesť mesiacov v prípade každého pracovníka obsluhy. Veľkosť šarže pri simulácii aseptického procesu simuluje veľkosť šarže pri v rutinnom aseptickom výrobnom procese.
- VIII.5.9. Počet spracovaných (rozplnených) jednotiek pri simulácii aseptického procesu je dostatočný na účinnú simuláciu všetkých činností, ktoré sú reprezentatívne pre aseptický výrobný proces. Odôvodnenie počtu jednotiek, ktoré sa majú rozplniť, sa rieši ako súčasť stratégie kontroly kontaminácie. Zvyčajne sa rozplní minimálne 5 000 až 10 000 jednotiek. Pri malých šaržiach (napr. do 5 000 kusov) je počet obalov na simuláciu aseptického procesu aspoň rovný veľkosti výrobného šarže.

- VIII.5.10. Jednotky rozplnené pri simulácii aseptického procesu sa pred inkubáciou pretrepú, premiešajú krúživým pohybom alebo otočia dnom nahor, aby sa zabezpečil kontakt média so všetkými vnútornými povrchmi nádoby. Všetky neporušené jednotky zo simulácie aseptického procesu sa inkubujú a hodnotia vrátane jednotiek s chybami bez kritického vplyvu na integritu obalu (napr. jednotky s kozmetickými chybami) alebo jednotiek, ktoré prešli nedeštruktívnymi medzioperačnými kontrolami.

Ak sa jednotky vyradia počas simulácie procesu a neinkubujú sa, sú porovnateľné s jednotkami vyradenými počas rutinného plnenia, pričom sa vyradia len vtedy, ak sa v štandardných operačných postupoch platných pre výrobu stanovuje, že jednotky sa odstraňujú za rovnakých okolností (t. j. typ zásahu, umiestnenie linky, konkrétny počet odstránených jednotiek). Pri zásahu počas plnenia médiom nemožno za žiadnych okolností odobrať viac jednotiek než počas výrobného cyklu. Príkladom môžu byť jednotky, ktoré sa vyradia počas rutínnej výroby po procese zostavenia alebo po určitom type zásahu.

- VIII.5.11. Ak výrobný proces zahŕňa materiály, ktoré sú v kontakte s povrchom produktu, ale potom sa vyradia (napr. pretok produktu), vyradený materiál sa simuluje so živným médiom a inkubuje sa ako súčasť simulácie aseptického procesu, pokiaľ sa nedá jasne preukázať, že tento odpadový proces nemá vplyv na sterilitu produktu.
- VIII.5.12. Jednotky rozplnené pri simulácii aseptického procesu sa inkubujú v priehľadnom obale, aby sa zabezpečila vizuálne zistenie mikrobiálneho rastu. Ak obal produktu nie je priehľadný (napr. jantárové sklo, nepriehľadný plast), môže sa nahradiť čírym obalom s rovnakou konfiguráciou, aby sa uľahčilo zisťovanie kontaminácie. Ak nie je možná náhrada v podobe priehľadného obalu s rovnakou konfiguráciou, vypracuje a validuje sa vhodná metóda na zisťovanie mikrobiálneho rastu. Mikroorganizmy izolované z kontaminovaných jednotiek sa podľa možnosti identifikujú na úrovni druhov, aby sa pomohol určiť pravdepodobný zdroj kontaminantu.
- VIII.5.13. Jednotky rozplnené pri simulácii aseptického procesu sa inkubujú bez zbytočného odkladu, aby sa dosiahla čo najlepšia obnova potenciálnej kontaminácie. Voľba inkubačných podmienok a trvania sa vedecky odôvodní a validuje, aby sa zabezpečila primeraná úroveň citlivosti na zistenie mikrobiálnej kontaminácie.
- VIII.5.14. Po skončení inkubácie jednotky rozplnené pri simulácii aseptického procesu skontrolujú pracovníci, ktorí boli vhodne vyškolení a kvalifikovaní na zisťovanie mikrobiologickej kontaminácie. Táto kontrola sa vykonáva za podmienok, ktoré uľahčujú identifikáciu akejkoľvek mikrobiálnej kontaminácie. Okrem toho sa vzorky rozplnených jednotiek podrobia pozitívnej kontrole inokuláciou vhodným rozsahom referenčných organizmov a vhodne reprezentatívnych lokálnych izolátov.
- VIII.5.15. Cieľom je nulový rast. Každá kontaminovaná jednotka sa považuje za neúspešnú simuláciu aseptického procesu a vykonajú sa nasledujúce opatrenia:
- a) vyšetrovanie s cieľom určiť najpravdepodobnejšiu hlavnú príčinu (hlavné príčiny);
 - b) určenie a vykonanie vhodných nápravných opatrení;
 - c) vykoná sa dostatočný počet úspešných, po sebe nasledujúcich simulácií aseptického procesu (zvyčajne minimálne tri), aby sa preukázalo, že proces sa vrátil do kontrolovaného stavu;
 - d) bezodkladne sa vykoná preskúmanie všetkých príslušných záznamov týkajúcich sa aseptickej výroby od poslednej úspešnej simulácie aseptického procesu. Výsledok preskúmania zahŕňa posúdenie rizík možných porušení sterility pri šaržach vyrobených od poslednej úspešnej simulácie aseptického procesu. Okrem toho sa do rozsahu vyšetrovania zahrnú všetky ostatné šarže, ktoré neboli prepustené na trh. Výsledok vyšetrovania sa zohľadní pri každom rozhodnutí o ich prepustení;
 - e) všetky produkty, ktoré boli vyrobené na linke po neúspešnej simulácii procesu, sa umiestnia do karantény až do úspešného vyriešenia neúspešnej simulácie procesu;

- f) ak z vyšetrovania hlavnej príčiny vyplynie, že zlyhanie súviselo s činnosťou obsluhy, prijímú sa opatrenia na obmedzenie činností dotknutého pracovníka obsluhy, kým nebude preškolený a rekvifikovaný;
 - g) výroba sa obnoví až po ukončení úspešnej revalidácie.
- VIII.5.16. Všetky cykly simulácie aseptického procesu sú plne zdokumentované a obsahujú zosúladienie spracovaných jednotiek (napr. rozplnené, inkubované a neinkubované jednotky). V dokumentácii sa uvedie odôvodnenie pre rozplnené a neinkubované jednotky. Všetky zásahy vykonané počas simulácie aseptického procesu sa zaznamenávajú vrátane času začiatku a konca každého zásahu a zapojenej osoby (zapojených osôb). Všetky údaje z mikrobiálneho monitorovania, ako aj ostatné údaje z testovania sa zaznamenávajú do záznamu o šarži k simulácii aseptického procesu.
- VIII.5.17. Simulácia aseptického procesu sa preruší len keď sa v písomných postupoch vyžaduje, aby sa s komerčnými šaržami zaobchádzalo rovnako. V takýchto prípadoch sa vykoná a zdokumentuje vyšetrovanie.
- VIII.5.18. Validácia aseptického procesu sa zopakuje, keď sa konkrétny aseptický proces dlhšie nerealizuje v prevádzke alebo keď dôjde k zmene procesu, zariadení, postupov alebo prostredia, ktoré môžu aseptický proces ovplyvniť, alebo keď sa pridávajú nové obaly na produkty alebo kombinácie obal/uzáver.

ODDIEL IX

KONTROLA KVALITY

- IX.1. K dispozícii sú pracovníci s primeraným školením a skúsenosťami v oblasti mikrobiológie a zabezpečovania sterility a znalosťami procesov na podporu koncepcie výrobných činností, režimu monitorovania prostredia a akéhokoľvek vyšetrovania hodnotiaceho dosah udalostí s mikrobiologickým vplyvom na bezpečnosť sterilného produktu.
- IX.2. Špecifikácie surovín, komponentov a produktov zahŕňajú požiadavky na mikrobiálne, časticové a endotoxínové/pyrogénové limity, ak sa to považuje za potrebné vzhľadom na údaje z monitorovania a celkovú stratégiu kontroly kontaminácie.
- IX.3. Na každej šarži asepticky plneného produktu aj produktu sterilizovaného v konečnom obale sa vykoná analýza biologickej záťaže a výsledky sa zohľadnia v rámci záverečného preskúmania šarže. Limity pre biologickú záťaž bezprostredne pred koncovým sterilizačným filtrom alebo procesom sterilizácie v konečnom obale sa stanovujú s ohľadom na účinnosť použitej metódy. Vzorky sa odoberajú tak, aby boli reprezentatívne pre najhorší možný scenár (napr. na konci času výdrže). Ak sú pre produkty sterilizované v konečných obaloch stanovené parametre nadmernej sterilizácie⁽³⁷⁾, biologická záťaž sa monitoruje vo vhodných plánovaných intervaloch.
- IX.4. V prípade produktov, pri ktorých sa schválilo parametrické prepúšťanie sa vypracuje podporný program monitorovania biologickej záťaže pred sterilizáciou rozplneného produktu pred začatím sterilizačného cyklu a pre každú šaržu sa vykoná test biologickej záťaže. Vzorkovacie miesta rozplnených jednotiek pred sterilizáciou sú založené na najhoršom možnom scenári a sú reprezentatívne pre danú šaržu. Všetky organizmy zistené počas testovania biologickej záťaže sa identifikujú a určí sa ich vplyv na účinnosť sterilizačného procesu. V prípade potreby sa monitoruje aj hladina endotoxínov/pyrogénov.
- IX.5. Test sterility používaný na hotový produkt sa validuje pre príslušný produkt. Tento test je len posledným zo série kritických kontrolných opatrení, ktorými sa zabezpečuje sterilita, a nesmie sa použiť na zabezpečenie sterility produktu, ktorý nespĺňa príslušné parametre koncepcie, postupu alebo validácie.

⁽³⁷⁾ Na účely tejto prílohy je „nadmerná sterilizácia“ proces, ktorý je dostatočný na zabezpečenie zníženia počtu mikroorganizmov s minimálnou hodnotou D 1 minúta aspoň o 12 log₁₀.

- IX.6. Test sterility sa vykonáva za aseptických podmienok. Okrem toho vzorky odobrané na test sterility sú reprezentatívne pre celú šaržu, ale zahŕňajú najmä vzorky odobrané z tých častí šarže, ktoré sa považujú za najviac ohrozené kontamináciou, napríklad:
- v prípade produktov, ktoré boli rozplnené asepticky, vzorky zahŕňajú obaly naplnené na začiatku a na konci šarže. Dodatočné vzorkovanie sa zväži na základe rizika (napr. po kritických zásahoch),
 - v prípade produktov, ktoré boli sterilizované teplom v konečných obaloch, sú odobrané vzorky reprezentatívne pre najhoršie miesta (napr. potenciálne najchladnejšia alebo najpomalšie sa ohrievajúca časť každej náplne),
 - v prípade produktov, ktoré boli lyofilizované, sa vzorkujú rôzne náplne lyofilizátora.
- Poznámka: Ak sa výrobnom procese produkujú subšarže (napr. v prípade produktov sterilizovaných v konečných obaloch), vzorkuje sa každá subšarža a pre každú subšaržu sa vykoná test sterility. V prípade potreby sa zväži vykonanie samostatného testovania pre ostatné testy hotových produktov.
- IX.7. Ak nie je možné získať výsledok testu sterility pred prepustením, pretože čas použiteľnosti produktu je príliš krátky, zavedú sa vedecky odôvodnené a zdokumentované dodatočné medzioperačné kontroly a monitorovanie procesu a/alebo alternatívne testovacie metódy na zmiernenie identifikovaných rizík.
- IX.8. Akýkoľvek proces (napr. odparovaný peroxid vodíka, ultrafialové žiarenie) použitý na dekontamináciu vonkajších povrchov sterilných vzoriek pred testovaním nesmie negatívne ovplyvniť citlivosť testovacej metódy alebo spoľahlivosť vzorky.
- IX.9. Média používané na testovanie produktov sa pred použitím testujú kontrolou kvality podľa liekopisu. Média používané na monitorovanie prostredia a simuláciu aseptického procesu sa pred použitím testujú na podporu rastu s použitím vedecky odôvodnenej a určenej skupiny referenčných mikroorganizmov a vrátane vhodne reprezentatívnych lokálnych izolátov. Testovanie kontroly kvality médií zvyčajne vykonáva koncový užívateľ. Spoliehanie sa na externé testovanie alebo testovanie médií dodávateľom musí byť odôvodnené a náležite sa zohľadnia podmienky prepravy a zasielania.
- IX.10. Údaje z monitorovania prostredia a údaje o trendoch vytvorené pre klasifikované priestory sa preskúmajú v rámci certifikácie/prepustenia šarže produktu. Je k dispozícii písomný postup opisujúci opatrenia, ktoré sa majú prijať, ak sa zistí, že údaje z monitorovania prostredia sú mimo trendu alebo prekračujú stanovené limity. V prípade produktov s krátkym časom použiteľnosti, pri ktorých nie sú k dispozícii údaje o prostredí v čase výroby, sa vyžaduje preskúmanie najnovších dostupných údajov. Okrem toho sa môže zväziť použitie rýchlych/alternatívnych metód.
- IX.11. Ak sa vo výrobe používajú rýchle a automatizované mikrobiologické metódy, tieto metódy sa validujú pre daný produkt (dané produkty) alebo procesy.

PRÍLOHA II

BIOLOGICKÉ A IMUNOLOGICKÉ PRODUKTY

I. ROZSAH PÔSOBNOSTI

- I.1. Dodatočné požiadavky stanovené v tejto prílohe sa uplatňujú na výrobu, kontrolu a testovanie biologických a imunologických veterinárnych liekov s výnimkou inaktivovaných imunologických veterinárnych liekov, ktoré sa vyrábajú z patogénov a antigénov získaných zo zvierat alebo zvierat v epidemiologickej jednotke a používajú sa na liečenie uvedeného zvierat alebo uvedených zvierat v rovnakej epidemiologickej jednotke alebo na liečenie zvierat alebo zvierat v jednotke, ktorá má potvrdenú epidemiologickú súvislosť.

V celej prílohe sa odkaz na „biologické veterinárne lieky“ alebo „biologické produkty“ chápe tak, že zahŕňa aj imunologické produkty.

- I.2. Antibiotiká sa vo všeobecnosti nepovažujú za biologické produkty. Napriek tomu sa výrobcom odporúča, aby dodržiavali požiadavky stanovené v tejto prílohe, pokiaľ ide o výrobné postupy opísané v tomto dokumente, ktoré sa používajú pri výrobe takýchto veterinárnych liekov.

- I.3. V tabuľke 1 sa uvádzajú príklady výrobných činností, ktoré vo všeobecnosti patria do rozsahu pôsobnosti tejto prílohy.

Tabuľka 1

Typ a zdroj materiálu	Príklad produktu	Výrobné kroky, na ktoré sa vzťahuje táto príloha, zvýraznené sivou farbou Požiadavky správnej výrobnéj praxe sa zintenzívňujú od počiatočných výrobných krokov (napr. zber/odber) až po konečné výrobné kroky (formulácia, plnenie). Pri počiatočných výrobných krokoch sa dodržiavajú aspoň zásady správnej výrobnéj praxe.			
Ľudský zdroj	Enzymy odvodené z moču, hormóny	Odber materiálu ⁽¹⁾	Miešanie a/alebo počiatočné spracovanie	Izolácia a purifikácia	Formulácia, plnenie
Živočíšne alebo rastlinné zdroje (nie geneticky modifikované/upravené)	Heparíny, inzulín, enzýmy, proteíny, alergénový extrakt, imunoséra	Zber rastlinného alebo odber živočíšneho materiálu ⁽²⁾	Rezanie, miešanie a/alebo počiatočné spracovanie	Izolácia a purifikácia	Formulácia, plnenie
Vírusy alebo baktérie/fermentácia/bunkové kultúry atď.	Vírusové alebo bakteriálne vakcíny, enzýmy, proteíny	Zriadenie a údržba MCB, WCB, MSL, WSL ⁽³⁾	Bunková kultúra a/alebo fermentácia	Inaktivácia v prípade potreby, izolácia a purifikácia	Formulácia, plnenie
Biotechnológia – fermentácia/bunková kultúra	Rekombinantné produkty, monoklonálne protilátky, alergény, vakcíny	Zriadenie a údržba MCB a WCB, MSL, WSL ⁽⁴⁾	Bunková kultúra a/alebo fermentácia	Izolácia, purifikácia, modifikácia	Formulácia, plnenie
Živočíšne zdroje (geneticky modifikované/upravené)	Rekombinantné proteíny	Materská a pracovná (geneticky modifikovaná/upravená) banka	Odber, rezanie, miešanie a/alebo počiatočné spracovanie	Izolácia, purifikácia, modifikácia	Formulácia, plnenie

Typ a zdroj materiálu	Príklad produktu	Výrobné kroky, na ktoré sa vzťahuje táto príloha, zvýraznené sivou farbou Požiadavky správnej výrobnéj praxe sa zintenzívňujú od počiatočných výrobných krokov (napr. zber/odber) až po konečné výrobné kroky (formulácia, plnenie). Pri počiatočných výrobných krokoch sa dodržiavajú aspoň zásady správnej výrobnéj praxe.			
Rastlinné zdroje (geneticky modifikované/upravené)	Rekombinantné proteíny, vakcíny, alergény	Materská a pracovná (geneticky modifikovaná/upravená) banka	Pestovanie, zber ⁽³⁾	Počiatočná extrakcia, izolácia, purifikácia, modifikácia	Formulácia, plnenie

⁽¹⁾ Dodržiavajú sa zásady správnej výrobnéj praxe.

⁽²⁾ Rozsah uplatňovania zásad správnej výrobnéj praxe je uvedený v oddiele IV.

⁽³⁾ Rozsah uplatňovania správnej výrobnéj praxe je uvedený v oddiele VI.

⁽⁴⁾ Rozsah uplatňovania správnej výrobnéj praxe je uvedený v oddiele VI. Očakáva sa, že udržiavanie pracovných bunkových bánk bude prebiehať v prostredí správnej výrobnéj praxe.

⁽⁵⁾ Uplatňujú sa štandardy správnej poľnohospodárskej praxe a správnej praxe pri zbere pre vstupné suroviny rastlinného pôvodu (GACP).

- I.4. V prípadoch, keď existuje kontinuálny proces od získania/izolácie účinnej látky z biologického zdroja až po výrobu hotového produktu (napr. veterinárne lieky, ktoré pozostávajú z buniek, vírusových vakcín, fágov), sa požiadavky tohto nariadenia uplatňujú na celý výrobný proces.

II. PRACOVNÍCI

- II.1. Pracovníci (vrátane tých, ktorí majú na starosti čistenie a údržbu) zamestnaní v priestoroch, kde sa vyrábajú a testujú biologické produkty, absolvujú počiatočné školenie a pravidelné preškolenie špecifické pre vyrábané produkty a príslušné úlohy daných pracovníkov vrátane opatrení na ochranu produktu, pracovníkov a prostredia, ako aj, ak je to vhodné, školenie o mikrobiológii.
- II.2. Pracovníci sú chránení pred možnou infekciou biologickými agensmi používanými pri výrobe. V prípade biologických agensov, o ktorých je známe, že spôsobujú u ľudí ochorenia, sa prijímajú primerané opatrenia na zabránenie infekcie pracovníkov pracujúcich s daným agensom alebo s pokusnými zvieratami. V prípade potreby sa ponúka príslušné očkovanie a sledovanie zdravotného stavu so zreteľom na osobitné vlastnosti vyrábaného produktu (napr. BCG vakcína ⁽¹⁾, vakcína proti besnote, brucelóze, leptospiróze, tuberkulóze, produkty) a úlohy pracovníkov.
- II.3. Ak príslušný pracovník oznámi zdravotný stav, ktorý môže negatívne ovplyvniť kvalitu produktu, alebo ak sa tento zdravotný stav inak prejaví, zabráni sa vstupu daného pracovníka do výrobného alebo kontrolného priestoru.
- II.4. Ak je to potrebné na minimalizáciu možnosti krížovej kontaminácie, uplatňujú sa obmedzenia pohybu všetkých pracovníkov (vrátane pracovníkov kontroly kvality, údržby a čistenia) na základe zásad riadenia rizík pre kvalitu ⁽²⁾. Pracovníci sa vo všeobecnosti nesmú presúvať z priestorov, kde dochádza k expozícii živým mikroorganizmom, geneticky modifikovaným organizmom/organizmom s upraveným genómom, toxínom alebo zvieratám, do priestorov, kde sa manipuluje s inými produktmi alebo inými organizmami. Ak je takýto presun nevyhnutný, vykonajú sa vhodné opatrenia na kontrolu kontaminácie primeraných rizikám.

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

⁽²⁾ Pracovníci vstupujúci do izolovaného priestoru, v ktorom sa v predchádzajúcich dvanástich hodinách nemanipulovalo s organizmami v rámci činností v otvorenom systéme, sa nepovažujú za ohrozených kontamináciou, pokiaľ nie je príslušným organizmom biologický agens, ak sa príslušná choroba v danej krajine alebo zemepisnej oblasti nevyskytuje, alebo ak sa na príslušnú chorobu vzťahujú profylaktické opatrenia alebo eradikačný program vykonávaný v danej krajine alebo zemepisnej oblasti.

- II.5. Zavedú sa primerané opatrenia, aby sa zabránilo vynášaniu biologických agensov mimo miesta výroby pracovníkmi, ktorí by sa stali ich nosičmi. V závislosti od typu biologického agensu môžu takéto opatrenia zahŕňať úplnú výmenu oblečenia a povinnú sprchu pred opustením výrobného priestoru.

III. PRIESTORY A ZARIADENIA

III.1. Priestory

- III.1.1. Priestory sú navrhnuté tak, aby sa kontrolovali riziká pre produkt a riziká pre prostredie. To sa dá dosiahnuť využívaním izolovaných, čistých alebo kontrolovaných priestorov. Konkrétne:

- a) S vysokopatogénnymi živými biologickými agensmi sa manipuluje v izolovaných priestoroch (vrátane operácií kontroly kvality, výskumných a diagnostických služieb atď.). Úroveň izolácie sa prispôbá patogenite agensa.
- b) Bez toho, aby boli dotknuté opatrenia na izoláciu, ktoré sa môžu vyžadovať v prípade určitých biologických organizmov, ako je stanovené v písmene a), sa produkcia biologických agensov vo všeobecnosti môže uskutočňovať v kontrolovaných priestoroch za predpokladu, že sa vykonáva v úplne uzavretých a sterilizovaných zariadeniach a všetky príslušné prepojenia sú v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe I.
- c) S inaktivovanými biologickými agensmi sa manipuluje v čistých priestoroch. Čisté priestory sa využívajú aj pri manipulácii s neinfikovanými bunkami izolovanými z mnohobunkových organizmov, a prípadne s médiami sterilizovanými filtráciou.
- d) Operácie v otvorenom systéme zahŕňajúce produkty alebo komponenty, ktoré nie sú následne sterilizované, sa v prípade potreby vykonávajú v súlade s požiadavkami stanovenými v prílohe I.
- e) S výnimkou zmiešavania a následných plniacich operácií (alebo pri použití uzavretých systémov) sa súčasne v rámci jedného priestoru manipuluje len s jedným biologickým agensom.
- f) Výrobné činnosti, ako je udržiavanie buniek, príprava médií, kultivácia vírusov atď., ktoré môžu spôsobiť kontamináciu, sa vykonávajú v oddelených priestoroch, pokiaľ nie je možné zaviesť vhodné organizačné a technické opatrenia na zabránenie kontaminácii.
- g) Výrobné priestory, v ktorých sa manipuluje s biologickými agensmi obzvlášť rezistentnými voči dezinfekcii (napr. spórotvorné baktérie), sú oddelené a vyhradené na tento konkrétny účel, kým sa biologické agensy neinaktivujú, pokiaľ nie je možné zaviesť vhodné organizačné a technické opatrenia na zabránenie kontaminácii.

- III.1.2. V rámci stratégie kontroly kontaminácie sa stupeň kontroly prostredia, pokiaľ ide o časticovú a mikrobiálnu kontamináciu výrobných priestorov, prispôbá účinnej látke, medziproduktu alebo hotovému produktu a výrobnému kroku, pričom sa zohľadní potenciálna úroveň kontaminácie vstupných surovín a riziká pre produkt. V prípade potreby sa v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu program monitorovania prostredia doplní o metódy na zisťovanie výskytu konkrétnych mikroorganizmov (t. j. hostiteľského organizmu, kvasiniek, plesní, anaeróbov atď.).

- III.1.3. Výrobné a skladovacie priestory, procesy a klasifikácie prostredia sú navrhnuté tak, aby sa zabránilo vonkajšej kontaminácii produktov. V prípade, že procesy nie sú uzavreté, a preto dochádza k expozícii produktu bezprostrednému prostrediu miestnosti (napr. počas pridávania ďalších zložiek, médií, pufrov, plynov), zavedú sa primerané kontrolné opatrenia vrátane technických a kontrol prostredia. Uplatňujú sa príslušné aspekty uvedené v prílohe I vrátane aspektov týkajúcich sa požadovaných tried prostredia a súvisiacich kontrol.

- III.1.4. Vzduchotechnické jednotky sú navrhnuté, skonštruované a udržiavané tak, aby sa minimalizovalo riziko krížovej kontaminácie medzi rôznymi výrobnými priestormi, aby sa v prípade potreby zabezpečila príslušná izolácia, a môže byť potrebné, aby boli špecifické pre konkrétny priestor. Na základe zásad riadenia rizík pre kvalitu sa zväži používanie systémov bez recirkulácie vzduchu.

- III.1.5. Na spracovanie sterilných produktov sa používajú priestory s pretlakom, ale z dôvodu izolácie je v konkrétnych priestoroch pri expozícii patogénov je prípustný podtlak. Ak sa na aseptické spracovanie materiálov s osobitnými rizikami (napr. patogénov) používajú priestory alebo bezpečnostné boxy s podtlakom, sú obklopené čistou zónou vhodnej triedy s pretlakom. Tieto kaskády tlakov sú jasne vymedzené a kontinuálne monitorované vhodnými nastaveniami poplachu.
- III.1.6. Vzduchové ventilačné filtre sú hydrofóbne a validované na plánovanú životnosť, pričom sa vo vhodných intervaloch vykonáva testovanie integrity na základe príslušných zásad riadenia rizík pre kvalitu.
- III.1.7. Ak je to potrebné na riešenie rizík kontaminácie, priepusty pre zariadenia a šatne majú vzájomne blokovací mechanizmus alebo iný vhodný systém, ktorý zabráni súčasnému otvoreniu viac ako jedných dverí. Do šatní sa privádza vzduch filtrovaný podľa rovnakého štandardu ako do pracovného priestoru a šatne sú vybavené priestormi na odsávanie vzduchu, aby sa dosiahla jeho primeraná cirkulácia, ktorá je nezávislá od cirkulácie v pracovnom priestore. Priepusty pre zariadenia sa zvyčajne vetrajú rovnakým spôsobom, ale prípustné môžu byť aj nevetrané priepusty alebo priepusty vybavené len príivodom vzduchu.
- III.1.8. Odtokové systémy sú navrhnuté tak, aby sa vypúšťané tekutiny mohli účinne neutralizovať alebo dekontaminovať, čím sa minimalizuje riziko krížovej kontaminácie. Dodržiavajú sa miestne predpisy s cieľom minimalizovať riziko kontaminácie vonkajšieho prostredia v závislosti od rizika spojeného s biologicky nebezpečným charakterom odpadových materiálov.

Izolácia

- III.1.9. Izolované priestory sú navrhnuté tak, aby sa dali ľahko dezinfikovať, a majú tieto vlastnosti:
- Absencia priameho vetrania do vonkajšieho prostredia.
 - Vzduch sa vetrá tak, aby sa zachoval podtlak: Vzduch sa odsáva cez HEPA filtre, pričom môže prebiehať recirkulácia iba do toho istého priestoru a za predpokladu, že sa použije ďalšia HEPA filtrácia (normálne by sa táto podmienka splnila vedením recirkulovaného vzduchu cez bežné prívodové HEPA filtre pre daný priestor). Recyklácia vzduchu medzi priestormi je prijateľná len vtedy, ak vzduch prechádza cez dva odsávacie HEPA filtre, z ktorých prvý sa kontinuálne monitoruje z hľadiska integrity, a ak existujú primerané opatrenia na bezpečné odvetranie odsávaného vzduchu v prípade, že tento filter zlyhá.
Ak sa priestory s podtlakom používajú na účely izolácie aseptického spracovania materiálov s osobitnými rizikami, kombinujú sa s čistou zónou vhodnej triedy s pretlakom (pretlakový alebo podtlakový priepust). Tieto kaskády tlakov sú jasne vymedzené a kontinuálne monitorované vhodnými nastaveniami poplachu.
 - Odchylné od písmena b) sa vzduch z výrobných priestorov, kde sa manipuluje s exotickými organizmami ⁽³⁾, odvetráva cez dva súbory HEPA filtrov za sebou a vzduch z výrobných priestorov nesmie recirkulovať.
 - Zavedie sa systém zberu a dezinfekcie vypúšťaných tekutín vrátane kontaminovaného kondenzátu zo sterilizátorov, biogenerátorov atď. Okrem toho sa tuhý odpad vrátane mŕtvych tiel zvierat podľa potreby dezinfikuje, sterilizuje alebo spaľuje. Kontaminované filtre sa odstraňujú bezpečnou metódou.
 - Šatne sú navrhnuté a používané ako priepusty a v prípade potreby vybavené priestormi na umývanie a sprchovanie. Rozdiely tlaku vzduchu sú také, aby nedochádzalo k prúdeniu vzduchu medzi pracovným priestorom a vonkajším prostredím alebo k riziku kontaminácie vrchného odevu noseného mimo tohto priestoru.

⁽³⁾ Na účely tejto prílohy je „exotický organizmus“ biologický agens, v prípade ktorého sa príslušná choroba v danej krajine alebo zemepisnej oblasti nevyskytuje alebo je choroba predmetom profylaktických opatrení alebo eradikačného programu, ktorý sa vykonáva v danej krajine alebo zemepisnej oblasti.

- f) Na priechod zariadení je zavedený systém priepustov, ktorý je skonštruovaný tak, aby nedochádzalo k prúdeniu kontaminovaného vzduchu medzi pracovným priestorom a vonkajším prostredím alebo k riziku kontaminácie zariadení v priepuste. Priepust má vhodnú veľkosť, aby sa umožnila účinná povrchová dekontaminácia materiálov, ktoré cezeň prechádzajú. Zváži sa umiestnenie časovača na vzájomné blokovanie dverí, aby sa zabezpečil dostatok času na účinný dekontaminačný proces.
- g) V prípade potreby sa na bezpečné vynášanie odpadových materiálov a vstup sterilných položiek použije bariérový prekladací autokláv.

III.1.10. Opatrenia a postupy zavedené na izoláciu s cieľom riešiť bezpečnosť obsluhy a prostredia nesmú byť v rozpore s opatreniami a postupmi vyžadovanými na zabezpečenie kvality produktu.

Priestory na výrobu viacerých produktov

III.1.11. Výroba biologických produktov v priestoroch na výrobu viacerých produktov je prijateľná, ak sú zavedené vhodné opatrenia na predchádzanie krížovej kontaminácii, napríklad:

- opatrenia na predchádzanie krížovej kontaminácii do nesúvisiacich priestorov alebo zariadení (napr. používanie jednorazových komponentov a technické opatrenia, ako sú uzavreté systémy),
- validované postupy čistenia a dekontaminácie pred následnou výrobou iných produktov, ktoré sa vzťahujú aj na systém vykurovania, vetrania a klimatizácie,
- monitorovanie prostredia v okolitých priestoroch – počas výroby a po ukončení čistenia a dekontaminácie – špecifické pre produkovaný mikroorganizmus. Riziká vyplývajúce z používania určitých monitorovacích zariadení (napr. monitorovanie častíc prenášaných vzduchom) v priestoroch, kde sa manipuluje so živými a/alebo spórotvornými organizmami, sa náležite zvažia,
- kontroly pohybu/vynášania produktov, zariadení, pomocných zariadení (napr. na kalibráciu a validáciu) a jednorazových položiek s cieľom zabrániť kontaminácii iných priestorov, iných produktov alebo iných krokov produktu (napr. zabrániť kontaminácii inaktivovaných alebo toxoidových produktov neinaktivovanými produktmi),
- kampaňová výroba.

Ak výroba zahŕňa výrobu viacerých malých šarží z rôznych vstupných surovín, pri zvažovaní prijateľnosti súbežnej práce sa zohľadnia faktory, ako je zdravotný stav darcov a riziko celkovej straty produktu.

III.1.12. Pri záverečných operáciách (formulácia, rozplňovanie a balenie) sa pri posudzovaní toho, či sú potrebné vyhradené priestory, zohľadňujú aj osobitné vlastnosti príslušného biologického produktu a vlastnosti iných produktov vrátane akýchkoľvek nebiologických produktov, s ktorými sa manipuluje v tých istých priestoroch.

Ďalšie kontrolné opatrenia záverečných operácií môžu zahŕňať potrebu osobitných sekvencií pridávania, rýchlosti miešania, kontroly času a teploty, obmedzenia expozície svetlu, ako aj postupy izolácie a čistenia v prípade úniku.

III.2. **Zariadenia**

III.2.1. Zariadenia používané pri manipulácii so živými organizmami a bunkami vrátane zariadení používaných na vzorkovanie sú vhodné na zabránenie kontaminácii počas spracovania, na uľahčenie dekontaminácie a sterilizácie (ak je to vhodné) a na zabránenie akejkoľvek zámene jednotlivých organizmov alebo produktov.

Osobitná pozornosť sa venuje kontrolným opatreniam s cieľom zabrániť krížovej kontaminácii z častí zariadení, ktoré nie sú fixné, ako sú rúrky, ventily a filtre (napr. vhodnému označeniu ich funkcie).

- III.2.2. Zariadenia používané na skladovanie biologických agensov alebo produktov sú vhodné a používajú sa tak, aby sa zabránilo akejkoľvek nožnej zámene. Všetky skladované položky sú jasne a jednoznačne označené a uložené v tesniacich obaloch.
- III.2.3. V prípade potreby sú zariadenia vybavené záznamovým a/alebo poplašným systémom (napr. zariadenie vyžadujúce kontrolu teploty). Aby sa predišlo poruchám, zavedie sa systém preventívnej údržby spolu s analýzou trendov zaznamenaných údajov.
- III.2.4. Uzavreté zariadenia používané na primárnu izoláciu sú skonštruované a pravidelne testované tak, aby sa zabránilo úniku biologických agensov do bezprostredného pracovného prostredia. Prívody a vývody plynov sú chránené tak, aby sa dosiahla primeraná izolácia, napr. použitím sterilizačných hydrofóbných filtrov. Vstup alebo vynášanie materiálu sa uskutočňuje pomocou sterilizovateľného uzavretého systému alebo prípadne pri vhodnom laminárnom prúdení vzduchu.
- III.2.5. V prípade potreby sa zariadenia riadne sterilizujú validovanou metódou. Zariadenia používané na purifikáciu, oddeľovanie alebo zahusťovanie sa sterilizujú alebo dezinfikujú aspoň medzi jednotlivými použitiami pri rôznych produktoch. Skúma sa vplyv sterilizačných metód na funkčnosť a validitu zariadení s cieľom určiť životnosť zariadení.
- III.2.6. V prípade potreby sa používajú systémy „čistenia na mieste“ ⁽⁴⁾ a „sterilizácie parou na mieste“ ⁽⁵⁾ („sterilizácia na mieste“). Ventily na fermentoroch sa dajú úplne sterilizovať parou.
- III.2.7. Nakladanie do lyofilizátorov si vyžaduje vhodný čistý/izolovaný priestor. Vykladanie lyofilizátorov kontaminuje bezprostredné prostredie. Preto sa v prípade jednokomorových lyofilizátorov čistá miestnosť dekontaminuje pred vstupom ďalšej výroby šarže do daného priestoru, pokiaľ táto šarža neobsahuje ten istý organizmus (tie isté organizmy). Prekladacie lyofilizátory sa po každom cykle sterilizujú, pokiaľ sa neotvárajú v čistom priestore. Sterilizácia lyofilizátorov sa vykonáva v súlade s prílohou I. V prípade kampaňovej práce sa sterilizujú aspoň po každej kampani.

IV. ZVIERATÁ

Použitie zvierat alebo živočíšnych materiálov pri výrobe veterinárnych liekov podlieha osobitným dodatočným požiadavkám:

- Biologické látky a produkty sú v súlade s najnovšou verzou Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov.
- V špecifikáciách materiálov živočíšneho pôvodu sa zohľadňujú aspekty, ako je vek, hmotnosť a zdravotný stav zvierat, podľa potreby a v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh.
- V prípade potreby sa dodržiavajú požiadavky liekopisu vrátane potreby osobitných testov v určených krokoch.
- Zavedie sa zdravotný program na monitorovanie adventívnych agensov, ktoré vzbudzujú obavy (zoonózy, choroby zvierat využívaných ako zdroj). Na zavedenie takejto programu treba odborné poradenstvo. Pri posudzovaní rizikových a zmierňujúcich faktorov sa zohľadňujú najmä správy o výskyte chorôb v jednotlivých krajinách od dôveryhodných zdrojov. Medzi takéto zdroje patrí Svetová organizácia pre zdravie zvierat (WOAH) ⁽⁶⁾, ako aj informácie o monitorovaní zdravia a kontrolných programoch na vnútroštátnej a miestnej úrovni.

⁽⁴⁾ Na účely tejto prílohy je „čistenie na mieste“ metóda, zvyčajne automatizovaná, ktorá sa používa na čistenie vnútorných povrchov zariadení, potrubia, nádob a súvisiaceho príslušenstva bez ich demontáže.

⁽⁵⁾ Na účely tejto prílohy je „sterilizácia parou na mieste“ metóda, zvyčajne automatizovaná, ktorá sa používa na sterilizovanie vnútorných povrchov zariadení, potrubia, nádob a súvisiaceho príslušenstva pomocou pary bez ich demontáže.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- e) Prípady zlého zdravotného stavu zvierat využívaných ako zdroj/darcovských zvierat sa vyšetrí s ohľadom na ich vhodnosť a vhodnosť zvierat, s ktorými prišli do kontaktu, na ďalšie použitie (vo výrobe, ako zdroj vstupných materiálov a surovín, pri kontrole kvality a testovaní bezpečnosti). Rozhodnutia sa zdokumentujú.

Zavedie sa postup spätného preskúmania a informácie, ktoré sa z neho získajú, sa využijú pri rozhodovaní o ďalšej vhodnosti biologickej látky alebo lieku, v ktorom boli použité alebo ktorý obsahuje vstupné materiály alebo suroviny zo živočíšneho zdroja. Tento rozhodovací proces môže zahŕňať opätovné testovanie retenčných vzoriek z predchádzajúcich odberov od toho istého darcovského zvierata (ak je to vhodné) s cieľom stanoviť posledné negatívne darovanie.

Ochranná lehota terapeutických agensov používaných na liečbu zvierat využívaných ako zdroj/darcovských zvierat sa zdokumentuje a použije sa na určenie zvierat, ktoré sa z programu na vymedzené obdobie vyradia.

- f) Osobitná pozornosť sa venuje prevencii a monitorovaniu infekcií u zvierat využívaných ako zdroj/darcovských zvierat vrátane riešenia aspektov týkajúcich sa získavania zdrojov, priestorov, chovu, postupov biologickej bezpečnosti, režimov testovania alebo kontroly podstielky a kŕmnych surovín. To má osobitný význam pre zvieratá bez špecifikovaných patogénov⁽⁷⁾, v prípade ktorých sú splnené požiadavky monografie liekopisu. Pre ostatné kategórie zvierat (napr. zdravé kŕdle alebo stáda) sa vymedzí monitorovanie ustajnenia a zdravia.
- g) V prípade produktov vyrobených zo zvierat, ktoré boli geneticky modifikované alebo ktorých genóm bol upravený, sa pri vytváraní takýchto zvierat zo zvierat využívaných ako zdroj zachováva výsledovateľnosť.
- h) Ustajnenie zvierat používaných pri výrobe a kontrole biologických látok a liekov je oddelené od výrobných a kontrolných priestorov. Na takéto ustajnenia sa vzťahujú vhodné opatrenia na zabezpečenie izolácie a/alebo čistého priestoru a sú oddelené od ostatných priestorov na ustajnenie zvierat. Je obzvlášť dôležité zabezpečiť, aby priestory, v ktorých sú ustajnené zvieratá používané na kontrolu kvality zahŕňajúcu používanie patogénnych biologických agensov, boli primerane izolované.
- i) Na mieste výroby sa zvieratá, biologické agensy a testy, ktoré sa na nich vykonávajú, riadne označia, aby sa predišlo akémukoľvek riziku zámény a aby sa kontrolovali všetky identifikované nebezpečenstvá.
- j) Zavedú sa vhodné opatrenia na zabezpečenie kvality a výsledovateľnosti materiálov zo živočíšneho zdroja pochádzajúceho z bitúnkov. V zmluve/dohode o dodaní s bitúnikom sa uvedú najmä požadované opatrenia na zabezpečenie výsledovateľnosti získaných materiálov, ako aj na vykonávanie primeraných hygienických a iných potrebných kontrolných opatrení na bitúniku.
- k) V dodávateľskom reťazci a počas prepravy zvierat alebo živočíšnych materiálov používaných pri výrobe veterinárnych liekov sa uplatňujú primerané kontroly (založené na zásadách riadenia rizík pre kvalitu) vrátane podrobnej dokumentácie na zabezpečenie výsledovateľnosti. Zabezpečí sa výsledovateľnosť vrátane pohybu materiálu medzi miestami počiatočného zberu, čiastočnej a konečnej purifikácie, miestami skladovania, zhromažďovacími strediskami, sprostredkovateľmi a obchodníkmi. Zaznamenávajú sa podrobnosti o týchto opatreniach a všetky porušenia sa zaznamenávajú, vyšetrujú a prijímajú sa opatrenia.

⁽⁷⁾ Na účely tejto prílohy „bez špecifikovaných patogénov“ znamená zvieratá bez špecifikovaných patogénov. Takéto kŕdle alebo stáda majú spoločné prostredie a vlastných ošetrovateľov, ktorí neprichádzajú do kontaktu so skupinami zvierat, ktoré nie sú bez špecifikovaných patogénov.

V. VSTUPNÉ MATERIÁLY A SUROVINY

- V.1. Zdroj, pôvod a vhodnosť biologických vstupných materiálov a surovín (napr. kryoprotektív, podporných buniek, reaktantov, kultivačných médií, pufrov, sér, enzýmov, cytokínov, rastových faktorov) sú jasne vymedzené v písomných špecifikáciách. Špecifikácie obsahujú požiadavky na kvalitu potrebné na zabezpečenie vhodnosti materiálov na zamýšľané použitie a na minimalizáciu variability (zahŕňajúce príslušné aspekty výroby a kontroly). Mimoriadne dôležité sú mikrobiologické kontroly. Stanovené špecifikácie sú v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Vstupné materiály a suroviny sa v rôznych krokoch výroby vhodne identifikujú.
- V.2. Ak výsledky testov potrebných na prepustenie vstupných surovín trvajú dlho (napr. test sterility), môže byť prípustné spracovať vstupné suroviny pred tým, ako sú k dispozícii výsledky testov, za predpokladu, že sa berie do úvahy riziko použitia potenciálne nevyhovujúceho materiálu a jeho možný vplyv na iné šarže a toto riziko sa posudzuje podľa zásad riadenia rizík pre kvalitu. V takýchto prípadoch je prepustenie hotového produktu podmienené vyhovujúcimi výsledkami uvedených testov.
- V.3. Posúdi sa riziko kontaminácie vstupných materiálov a surovín v rámci ich prechodu dodávateľským reťazcom s osobitným dôrazom na transmisívnu spongiformnú encefalopatiu. Zohľadňujú sa aj materiály, ktoré prichádzajú do priameho kontaktu s výrobnými zariadeniami alebo produktom (napríklad médiá používané pri plnení médiom a mazivá, ktoré môžu prísť do kontaktu s produktom).
- V.4. Uplatňuje sa kontrolná stratégia na ochranu produktu a prípravu roztokov, pufrov a iných prídavných látok založená na zásadách stanovených v prílohe I. Požadované kontroly týkajúce sa kvality vstupných materiálov a surovín a procesu aseptického výroby sú obzvlášť dôležité pre produkty, pri ktorých nie je možná koncová sterilizácia.
- V.5. Ak sa vyžaduje sterilizácia vstupných materiálov a surovín, vykoná sa, ak je to možné, teplom. V prípade potreby sa na inaktiváciu biologických materiálov môžu použiť aj iné vhodné metódy (napr. ožarovanie a filtrácia).
- V.6. Vo všeobecnosti sa treba vyhnúť používaniu antibiotík v počiatočných krokoch výroby s cieľom znížiť biologickú záťaž (napr. biologickú záťaž spojenú so získavaním živých tkanív a buniek). Ich použitie je riadne odôvodnené. V takýchto prípadoch sa prítomnosť antibiotík odstráni z výrobného procesu na kroku uvedenom v povolení na uvedenie na trh.
- V.7. V celom dodávateľskom reťazci sa zavedú primerané opatrenia na zabezpečenie vysledovateľnosti látok živočíšneho a ľudského pôvodu, ktoré sa používajú pri výrobe veterinárnych liekov.

Informácie o zdravotnom stave darcu (človeka alebo zvierat), ktoré ovplyvňujú kvalitu veterinárneho lieku a ktoré vyjdú najavo po získaní, sa zohľadnia v postupoch stiahnutia z trhu.

VI. SYSTÉM INOKÚL A BUNKOVÝCH BÁNK

- VI.1. Aby sa zabránilo nežiaducej zmene vlastností, ktorá môže byť dôsledkom opakovaných pasáží alebo viacerých generácií, výroba biologických látok a produktov, pri ktorej sa využíva mikrobiálna kultúra, bunková kultúra alebo množenie v embryách a zvieratách, sa zakladá na systéme materského a pracovného inokula⁽⁸⁾ a/alebo bunkových bánk⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ Na účely tejto prílohy je „materské inokulum“ (MSL) kultúra mikroorganizmov distribuovaná z jedného nerozplneného produktu do obalov a spracovaná spoločne v rámci jednej operácie tak, aby sa zabezpečila jednotnosť a stabilita a zabránilo sa kontaminácii.

Na účely tejto prílohy je „pracovné inokulum“ (WSL) kultúra mikroorganizmov získaná z materského inokula a určeného na použitie vo výrobe.

⁽⁹⁾ Na účely tejto prílohy je „materská bunková banka“ (MCB) kultúra buniek rozdelená do nádob v rámci jednej operácie, spoločne spracovaná a skladovaná tak, aby sa zabezpečila jednotnosť a stabilita a aby sa zabránilo kontaminácii.

Na účely tejto prílohy je „pracovná bunková banka“ (WCB) kultúra buniek získaná z materskej bunkovej banky a určená na použitie pri príprave produkčných bunkových kultúr. Geneticky modifikovaná pracovná bunková banka/pracovná bunková banka s upraveným genómom sa používa v rovnakom význame, ale pre rastliny alebo zvieratá, ktoré boli geneticky modifikované alebo ktorých genóm bol upravený.

- VI.2. Počet generácií (zdvojení, pasáží) medzi inokulom alebo bunkovou bankou, účinnou biologickou látkou a hotovým produktom je v súlade so špecifikáciami v povolení na uvedenie na trh.
- VI.3. V rámci riadenia životného cyklu produktu sa zakladanie inokúl a bunkových bánk vrátane materských a pracovných generácií vykonáva za preukázateľne vhodných podmienok vrátane kontrolovaného prostredia, ktoré je primerané na ochranu inokula a bunkovej banky, ako aj pracovníkov, ktorí s nimi manipulujú. Okrem toho počas zakladania inokula a bunkovej banky sa nesmie súčasne manipulovať s iným živým alebo infekčným materiálom (napr. vírusom, bunkovými líniami alebo bunkovými kmeňmi) v tom istom priestore ani tými istými osobami.
- VI.4. V prípade krokov pred vytvorením generácie materského inokula alebo bunkovej banky, na ktorých sa môžu uplatňovať len zásady správnej výrobnjej praxe, je k dispozícii dokumentácia na podporu vysledovateľnosti, a to aj pokiaľ ide o zložky použité počas vývoja s potenciálnym vplyvom na bezpečnosť produktu (napr. reaktanty biologického pôvodu), od počiatočného získavania zdrojov, prípadne genetického vývoja. V prípade vakcín treba dodržiavať požiadavky uvedené v Európskom liekopise 01/2023:0062 o vakcínach určených na veterinárne použitie.
- VI.5. Po založení materských a pracovných bunkových bánk a materských a pracovných inokúl sa dodržiavajú postupy karantény a prepúšťania vrátane primeranej charakterizácie a testovania na kontaminanty. Ich pretrvávajúca vhodnosť na použitie sa ďalej preukazuje konzistentnosťou charakteristík a kvality po sebe nasledujúcich šarží produktu. Dôkazy o stabilite a obnove inokúl a bánk sa zdokumentujú a záznamy sa vedú spôsobom, ktorý umožňuje vyhodnotenie trendov.
- VI.6. Inokulá a bunkové banky sa skladujú a používajú tak, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie (napr. skladovanie v plynnej fáze kvapalného dusíka v utesnených nádobách) alebo zmeny. Kontrolné opatrenia na skladovanie rôznych inokúl a/alebo bunkových bánk v tom istom priestore alebo zariadení zabráňujú zámene a zohľadňuje sa pri nich infekčná povaha materiálov, aby sa predišlo krížovej kontaminácii.
- VI.7. Nádoby na skladovanie sú utesnené, jasne označené a uchovávať sa pri vhodnej teplote. Vedie sa inventarizácia zásob. Teplota skladovania sa kontinuálne zaznamenáva a ak sa používa kvapalný dusík, monitoruje sa jeho hladina. Zaznamenávajú sa odchýlky od stanovených limitov a prijaté nápravné a preventívne opatrenia.
- VI.8. Je žiaduce rozdeliť zásoby a skladovať rozdelené zásoby na rôznych miestach, aby sa minimalizovalo riziko celkovej straty. Kontroly na týchto miestach poskytujú záruky uvedené v predchádzajúcich odsekoch.
- VI.9. Podmienky skladovania a manipulácie so zásobami sa riadia podľa rovnakých postupov a parametrov. Po vybratí nádob zo systému riadenia inokúl/bunkových bánk sa tieto nádoby nesmú vrátiť do skladu.
- VII. VÝROBA
- VII.1. Zásady riadenia rizík pre kvalitu sa uplatňujú na všetkých krokoch výroby biologických veterinárnych liekov s cieľom minimalizovať variabilitu procesov a zvýšiť reprodukovateľnosť. Účinnosť zavedených opatrení sa prehodnocuje v rámci preskúmaní kvality produktu.
- VII.2. Kritické prevádzkové (procesné) parametre a iné vstupné parametre, ktoré ovplyvňujú kvalitu produktu, sa identifikujú, validujú, zdokumentujú a preukáže sa, že sa udržiavajú v rámci požadovaných parametrov.
- VII.3. Zmeny zavedené vo výrobnom procese spĺňajú požiadavky stanovené v článku 26 ods. 3. Okrem toho sa pravidelne vyhodnocujú kumulatívne účinky zmien zavedených vo výrobnom procese na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť hotového produktu.

- VII.4. Ak sa používajú vstupné suroviny od rôznych darcov, zavedú sa primerané kontroly, aby sa minimalizovalo riziko krížovej kontaminácie alebo zámény.
- VII.5. V prípade biologických materiálov, ktoré nemožno sterilizovať (napr. filtráciou), sa spracovanie vykonáva asepticky, aby sa minimalizoval vstup kontaminantov. Uplatňujú sa požiadavky na aseptickú výrobu stanovené v prílohe I.
- VII.6. Podmienky povolenia na uvedenie na trh alebo v prípade potreby monografií liekopisu určujú, či a do akého kroku môžu mať látky a materiály používané pri výrobe biologických veterinárnych liekov stanovenú úroveň biologickej záťaže alebo musia byť sterilné. Na zabezpečenie dodržiavania stanovených limitov sa vykonávajú vhodné kontroly.
- VII.7. Vo všetkých krokoch výroby a kontroly sa vykonávajú vhodné opatrenia na zabránenie alebo minimalizáciu výskytu nežiaducej biologickej záťaže a súvisiacich metabolitov a endotoxínov.
- VII.8. Stratégia kontroly vstupu položiek a materiálov do výrobných priestorov sa vykonáva na základe zásad riadenia rizík pre kvalitu. V prípade potreby sa vykonávajú tieto opatrenia:
- Pri aseptických procesoch by sa mali termostabilné položky a materiály, ktoré vstupujú do čistého/izolovaného priestoru⁽¹⁰⁾, ideálne prepravovať cez prekladací autokláv alebo pec. Termolabilné položky a materiály vstupujú cez priepust so vzájomne blokovanými dverami, kde sa podrobia účinným postupom sanitácie. Sterilizácia položiek a materiálov na iných miestach je prijateľná za predpokladu, že sa zabalia do viacerých obalov podľa počtu stupňov vstupu do čistého priestoru a že doň vstupujú cez priepust, pričom sa dodržia príslušné opatrenia na povrchovú sanitáciu.
 - Zariadenia, sklo, vonkajšie povrchy obalov na produkty a iné podobné materiály sa pred prenosom z izolovaného priestoru dezinfikujú validovanou metódou. Do tohto priestoru môže vstúpiť alebo ho opustiť len absolútne minimum materiálov.
 - Kvapalný alebo tuhý odpad, ako sú zvyšky po odbere vajíčok, jednorazové fľaše na kultiváciu, nežiaduce kultúry alebo biologické agensy, by sa mal pred presunom z izolovaného priestoru sterilizovať alebo dezinfikovať. V niektorých prípadoch však môžu byť vhodné alternatívy, ako napríklad použitie utesnených obalov alebo potrubia.
 - Ak sa musia príslušné/kritické suroviny (ako sú kultivačné médiá a pufre) počas výrobného procesu merať alebo vážiť (napr. z dôvodu variability), môžu sa vo výrobnom priestore na základe stanovených kritérií (napr. počas trvania výroby šarže alebo počas trvania kampane) na určitý čas uchovávať malé množstvá týchto surovín.
- VII.9. Preukáže sa, že vlastnosti kultivačného média podporujúce rast sú vhodné na jeho zamýšľané použitie. Ak je to možné, médiá sa sterilizujú na mieste.
- VII.10. Pridávanie materiálov alebo kultúr do fermentorov a iných nádob a vzorkovanie sa vykonávajú za starostlivo kontrolovaných podmienok, aby sa zabránilo kontaminácii a v prípade živých mikroorganizmov ich úniku. Pri pridávaní látok alebo vzorkovaní sa overí, či sú nádoby správne pripojené. Plyny, médiá, kyseliny alebo alkálie, protipieniace prostriedky a iné materiály vstupujúce do sterilných biogenerátorov sú v prípade potreby sterilné.
- VII.11. Niektoré výrobné procesy, napr. fermentáciu, môže byť potrebné kontinuálne monitorovať (napr. kontinuálne monitorovanie parametrov, ako je teplota, pH, pO₂, CO₂ a rýchlosť prísunu živín alebo zdroja uhlíka s ohľadom na bunkový rast), a takéto údaje tvoria súčasť záznamu o šarži. Osobitná pozornosť sa venuje kontrole kvality, ktorá sa vyžaduje pri použití kontinuálnej kultúry.

⁽¹⁰⁾ Na účely tejto prílohy je „čistý/izolovaný priestor“ priestor koncipovaný a prevádzkovaný tak, aby sa súčasne dosiahli ciele čistého priestoru aj izolovaného priestoru.

- VII.12. Počas výroby sa zabraňuje tvorbe kvapôčok a peny alebo sa táto tvorba v najväčšej možnej miere minimalizuje. Centrifugácia a zmiešavanie produktov môže viesť k tvorbe aerosólu. Takéto činnosti sa preto primerane izolujú s cieľom minimalizovať riziko krížovej kontaminácie alebo prípadne riziká pre obsluhu alebo prostredie.
- VII.13. Náhodné úniky, najmä živých organizmov, sa riešia rýchlo a bezpečne. Pre každý organizmus alebo skupiny príbuzných organizmov sú k dispozícii validované dekontaminačné opatrenia. Ak ide o rôzne kmene jedného druhu baktérií alebo veľmi podobné vírusy, dekontaminačný proces sa môže validovať na základe jedného reprezentatívneho kmeňa, pokiaľ nie je dôvod domnievať sa, že sa môžu výrazne líšiť v rezistencii voči príslušnému agensu (príslušným agensom).
- VII.14. Výrobné a kontrolné materiály vrátane papierovej dokumentácie, ktoré sú zjavne kontaminované, napríklad únikmi alebo aerosólmi, alebo ak ide o potenciálne nebezpečný organizmus, sa primerane dekontaminujú alebo sa informácie prenesú iným spôsobom.
- VII.15. Počas inkubácie sa prijímú opatrenia, aby sa zabránilo kontaminácii alebo zámene. Pre infikované a neinfikované obaly sa používajú oddelené inkubátory a spravidla aj pre rôzne organizmy alebo bunky. Inkubátory obsahujúce viac ako jeden typ organizmu alebo bunky sú prijateľné len vtedy, ak sa prijímú primerané opatrenia na utesnenie, dekontamináciu povrchu a oddelenie obalov. Kultivačné nádoby a všetky ostatné obaly sú starostlivo a jasne označené. Stanovia sa osobitné postupy čistenia/dekontaminácie inkubátorov.
- VII.16. V prípadoch, keď sa počas výroby vykonáva proces inaktivácie alebo odstraňovania vírusov, sa prijímú opatrenia na zabránenie riziku rekontaminácie ošetrovaných produktov neošetrenými produktmi. Nádoby obsahujúce inaktivované produkty sa nesmú otvárať ani vzorkovať v priestoroch, v ktorých sa nachádzajú živé biologické agensy. V prípade sterilných produktov a aseptickej výroby manipulácia prebieha v súlade s prílohou I.
- VII.17. Proces inaktivácie živých organizmov sa validuje. V prípade produktov, ktoré sa inaktivujú pridaním reaktantu (napr. mikroorganizmov pri výrobe vakcín), proces zabezpečuje úplnú inaktiváciu živého organizmu a zabraňuje akejkolvek následnej kontaminácii z akéhokoľvek povrchu zariadení.
- VII.18. Ak sa chromatografické zariadenia používajú pri kampaňovej výrobe a v prostredí na výrobu viacerých produktov, zavedie sa vhodná stratégia kontroly (založená na zásadách riadenia rizík) pre matrice, spoje a súvisiace zariadenia. Opakované používanie tej istej matrice pri rôznych krokoch spracovania sa neodporúča. Ak k tomu dôjde, takéto opakované použitie je podložené príslušnými validačnými údajmi. Stanovia sa kritériá prijateľnosti, operačné podmienky, metódy obnovy, životnosť a sanitačné a sterilizačné metódy chromatografických kolón.
- VII.19. Požiadavky uplatniteľné pri používaní ožiarených zariadení a materiálov sú stanovené v prílohe VII.
- VII.20. Plnenie sa vykoná čo najskôr po výrobe. Obaly s nerozplneným produktom sa pred naplnením utesnenia, vhodne označia a uskladnia za stanovených teplotných podmienok.
- VII.21. Ak dôjde časovému rozstupu medzi naplnením konečných obalov a ich označením a zabalením, stanovia sa postupy skladovania neoznačených obalov, aby sa zabránilo zámene a zabezpečili sa vyhovujúce podmienky skladovania. Osobitná pozornosť sa venuje skladovaniu termolabilných alebo fotocitlivých produktov. Uvedú sa skladovacie teploty.
- VII.22. Ak hotové produkty alebo medziprodukty predstavujú osobitné riziká, zavedie sa systém na zabezpečenie integrity a uzavretia obalov po naplnení a stanovia sa postupy na riešenie prípadných únikov alebo rozliatie. Zavedú sa aj postupy týkajúce sa plniacich a baliacich operácií, aby sa produkt udržiaval v príslušných stanovených medziach, napr. časových a/alebo teplotných.

VII.23. Manipulácia s liekovkami (vrátane ich pertľovania) obsahujúcimi živé biologické agensy sa vykonáva tak, aby sa zabránilo kontaminácii iných produktov alebo úniku živých agensov do pracovného alebo vonkajšieho prostredia. Životaschopnosť takýchto organizmov a ich biologická klasifikácia sa zohľadňujú ako súčasť riadenia takýchto rizík.

VII.24. Zabezpečí sa vhodnosť materiálov primárnych obalov vzhľadom na vlastnosti produktu a podmienky skladovania (napr. pre produkty, ktoré by sa mali skladovať pri veľmi nízkej teplote). Pri skladovaní pri veľmi nízkych teplotách sa overí, či sú etikety na takéto skladovanie vhodné.

VIII. KONTROLA KVALITY

VIII.1. Keďže kontroly biologických produktov zvyčajne zahŕňajú biologické analytické techniky, ktoré majú zvyčajne väčšiu variabilitu ako fyzikálno-chemické stanovenia, osobitná pozornosť sa venuje medzioperačným kontrolám. Medzioperačné kontroly sa vykonávajú vo vhodných krokoch výroby s cieľom kontrolovať tie podmienky, ktoré sú dôležité pre kvalitu hotového produktu. Osobitná pozornosť sa venuje kontrole kvality pri používaní kontinuálnej kultúry.

VIII.2. Počas výrobného procesu sa môže vyžadovať kontinuálne monitorovanie údajov, napríklad monitorovanie fyzikálnych parametrov počas fermentácie.

VIII.3. Môže byť potrebné uchovávať vzorky medziproduktov v dostatočnom množstve a za vhodných podmienok skladovania, aby sa umožnilo opakovanie alebo potvrdenie kontroly šarže.

VIII.4. Ak sa medziprodukty môžu skladovať dlhší čas (dni, týždne alebo dlhšie), zväži sa zahrnutie šarží hotových produktov vyrobených z materiálov, ktoré sa skladovali počas maximálneho obdobia ich spracovania, do priebežného programu stability.

VIII.5. Priebežné monitorovanie stability si môže vyžadovať testovanie na zvieratách. V takýchto prípadoch, keď nie sú k dispozícii žiadne alternatívne testovacie metódy a s cieľom znížiť počet zvierat použitých na účely testovania, sa môže frekvencia testovania upraviť na základe prístupu založeného na riziku. Ak je to v protokole stability vedecky odôvodnené, môže sa použiť aj bracketing a matrixing.

VIII.6. V prípade bunkových produktov sa testy sterility vykonávajú na kultúrach buniek alebo bunkových bankách bez antibiotík, aby sa poskytol dôkaz o neprítomnosti bakteriálnej a plesňovej kontaminácie a aby bolo možné v prípade potreby odhaliť nutrične náročné organizmy.

VIII.7. V prípade biologických liekov s krátkym časom použiteľnosti (t. j. 14 dní alebo menej), ktoré si vyžadujú certifikáciu šarže pred ukončením všetkých testov kontroly kvality konečného produktu (napr. testov sterility), sa zavedie vhodná stratégia kontroly, v ktorej sa zohľadňujú osobitné charakteristiky produktu a výrobného procesu a berú do úvahy kontroly a vlastnosti vstupných materiálov a surovín. Vyžaduje sa podrobný opis postupu prepúšťania vrátane zodpovednosti jednotlivých pracovníkov zapojených do posudzovania výrobných a analytických údajov. Zavedie sa kontinuálne hodnotenie účinnosti systému zabezpečovania kvality vrátane záznamov vedených spôsobom, ktorý umožňuje hodnotenie trendov.

Ak nie sú k dispozícii testy konečného produktu z dôvodu jeho krátkeho času použiteľnosti, možno zvážiť alternatívne metódy získania rovnocenných údajov, ktoré umožnia počiatočnú certifikáciu šarže (napr. rýchle mikrobiologické metódy). Postup certifikácie a prepúšťania šarže sa môže uskutočniť v dvoch alebo viacerých krokoch:

- posúdenie (určenou osobou) záznamov o výrobe šarže, výsledkov monitorovania prostredia (ak sú k dispozícii), všetkých odchýlok od štandardných postupov a dostupných analytických výsledkov,

- posúdenie záverečných analytických testov a ďalších informácií, ktoré má kvalifikovaná osoba k dispozícii na účely konečnej certifikácie. Je zavedený postup opisujúci opatrenia, ktoré sa majú prijať v prípade, že výsledky testov sú mimo špecifikácie. Takéto udalosti sa v plnom rozsahu vyšetrí a zdokumentujú sa príslušné nápravné a preventívne opatrenia prijaté s cieľom zabrániť tomu, aby sa opakovali.

IX. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA VYBRANÉ TYPY PRODUKTOV

IX.1. **Alergénové produkty**

Na alergénové produkty sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Zdrojové materiály sa opíšu dostatočne podrobne, aby sa zabezpečila konzistentnosť dodávok, napr. bežné a vedecké meno, pôvod, povaha, limity kontaminantov, spôsob zberu/odberu. Materiály získané zo zvierat pochádzajú zo zdravých zdrojov. V prípade kolónií (napr. roztočov, zvierat) používaných na extrakciu alergénov sú zavedené vhodné kontroly biologickej bezpečnosti. Alergénové produkty sa skladujú za stanovených podmienok, aby sa minimalizovalo zníženie ich kvality.
- b) Kroky výrobného procesu vrátane predbežnej úpravy, extrakcie, filtrácie, dialýzy, zahusťovania alebo lyofilizácie sa podrobne opíšu a validujú.
- c) Opíšu sa modifikačné procesy na výrobu modifikovaných alergénových extraktov (napr. alergoidov ⁽¹¹⁾, konjugátov). Identifikujú a kontrolujú sa aj medziprodukty vo výrobnom procese.
- d) Zmesi alergénových extraktov sa pripravujú z jednotlivých extraktov z jedného zdrojových materiálu. Každý jednotlivý extrakt sa považuje za jednu účinnú látku.

Na rekombinantné alergény sa vzťahujú aj dodatočné požiadavky uvedené v oddiele IV.4.

IX.2. **Produkty zo živočíšneho imunoséra**

Na produkty zo živočíšneho imunoséra sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Osobitná pozornosť sa venuje kontrole antigénov biologického pôvodu, aby sa zabezpečila ich kvalita, konzistentnosť a absencia kontaminácie adventívnymi agensmi. Príprava materiálov používaných na imunizáciu zvierat používaných ako zdroj (napr. antigénov, nosiče hapténov ⁽¹²⁾, adjuvansov, stabilizátorov), ako aj podmienky skladovania takýchto materiálov bezprostredne pred imunizáciou sú v súlade so zdokumentovanými postupmi.
- b) Harmonogramy imunizácie, kontrolných odberov a odberov krvi na získanie protilátok sú v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh.
- c) Výrobné podmienky na prípravu fragmentov protilátok [napr. Fab alebo F(ab')₂] a akékoľvek ďalšie modifikácie sú v súlade s validovanými parametrami. Ak sa takéto enzýmy skladajú z viacerých zložiek, zabezpečí sa ich konzistentnosť.

IX.3. **Vakcíny**

Na vakcíny sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Ak sa používajú vajcia, zabezpečí sa vhodný zdravotný stav všetkých krdľov použitých ako zdroj pri produkcii vajec (bez ohľadu na to, či sú bez špecifikovaných patogénov alebo zdravé).
- b) Overuje sa integrita obalov používaných na skladovanie medziproduktov a časy výdrže.
- c) Postupnosť pridávania účinných látok, adjuvansov a pomocných látok počas formulácie medziproduktu alebo konečného produktu je v súlade so špecifikáciami.

⁽¹¹⁾ Alergény, ktoré sú chemicky modifikované s cieľom znížiť IgE reaktivitu.

⁽¹²⁾ Molekula s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorá sama osebe nie je antigénna, pokiaľ nie je konjugovaná s molekulou nosiča.

- d) Ak výroba alebo testovanie zahŕňa manipuláciu s organizmami s vyššou úrovňou biologickej bezpečnosti (napr. panzootické vakcinačné kmene), sú zavedené vhodné opatrenia na izoláciu v súlade s príslušnými vnútroštátnymi požiadavkami. Príslušné schválenia sú k dispozícii na overenie.

IX.4. Rekombinantné produkty

Na rekombinantné produkty sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Procesné podmienky počas rastu buniek, expresie a purifikácie proteínov sa udržiavajú v rámci validovaných parametrov, aby sa zabezpečila konzistentná výroba so stanoveným rozsahom nečistôt. V závislosti od typu bunky použitej pri výrobe sa môžu vyžadovať ďalšie opatrenia na zabezpečenie vírusovej bezpečnosti. Ak výrobný proces zahŕňa viacero odberov, obdobie kontinuálnej kultivácie je v rámci stanovených limitov.
- b) Procesy purifikácie na odstránenie nežiaducich proteínov hostiteľských buniek, nukleových kyselín, sacharidov, vírusov a iných nečistôt sú v rámci stanovených validovaných limitov.

IX.5. Produkty z monoklonálnych protilátok

Na produkty z monoklonálnych protilátok sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Monoklonálne protilátky sa môžu vyrábať z hybridómov alebo technológiou rekombinantnej DNA. Na zaistenie bezpečnosti a kvality produktu sa zavedú kontrolné opatrenia vhodné pre rôzne zdrojové bunky (vrátane podporných buniek, ak sa použijú) a materiály použité na vytvorenie hybridómovej/bunkovej línie. Overí sa, či sú v rámci schválených limitov. Obzvlášť dôležitá je vírusová bezpečnosť. Na preukázanie vhodnosti môžu byť prijateľné údaje pochádzajúce z produktov vytvorených tou istou výrobnou technologickou platformou.
- b) Stanovia a monitorujú sa parametre výroby a produktu na konci výrobného cyklu (napr. teplota, pH, hustota, kyslík, životaschopnosť buniek atď.) a pri predčasnom ukončení výrobných cyklov.
- c) Výrobné podmienky na prípravu fragmentov protilátok [napr. Fab alebo F(ab')₂, scFv] a akékoľvek ďalšie modifikácie (napr. rádioaktívne označovanie, konjugácia, chemické naväzovanie) sú v súlade s validovanými parametrami.

IX.6. Veterinárne lieky z geneticky modifikovaných zvierat/zvierat s upraveným genómom

Na veterinárne lieky z geneticky modifikovaných zvierat/zvierat s upraveným genómom sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Zvieratá používané vo výrobe sú jasne a jedinečne identifikované a sú zavedené záložné opatrenia pre prípad straty hlavného identifikátora.
- b) Zdokumentuje sa rodokmeň od zakladajúcich zvierat až po produkčné zvieratá. Keďže geneticky modifikovaná línia/línia s upraveným genómom je vždy odvodená od jedného zakladajúceho zvierata, materiály z rôznych geneticky modifikovaných línii/línií s upraveným genómom sa nesmú miešať.
- c) Podmienky, za ktorých sa produkt získava, sú v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh. Harmonogram odberu a podmienky, za ktorých sa zvieratá môžu vyradiť z výroby, sa vykonávajú podľa schválených postupov a prípustných limitov.
- d) Osobitná pozornosť sa venuje preukázaniu konzistentnosti jednotlivých šarží.

IX.7. Veterinárne lieky z geneticky modifikovaných rastlín/rastlín s upraveným genómom

Na veterinárne lieky z geneticky modifikovaných rastlín/rastlín s upraveným genómom sa vzťahujú tieto dodatočné požiadavky:

- a) Môžu byť potrebné ďalšie osobitné opatrenia, aby sa zabránilo kontaminácii materských a pracovných geneticky modifikovaných bánk/bánk s upraveným genómom vonkajším rastlinným materiálom a príslušnými adventívnymi agensmi. Monitoruje sa stabilita génu v rámci stanoveného počtu generácií.
- b) Rastliny sa jasne a jednoznačne identifikujú, prítomnosť najdôležitejších znakov rastlín vrátane zdravotného stavu sa overuje v definovaných intervaloch počas obdobia pestovania, aby sa zabezpečila konzistentnosť výnosov jednotlivých plodín.
- c) Bezpečnostné opatrenia na ochranu plodín sa podľa možnosti stanovujú tak, aby sa minimalizovala expozícia kontaminácii mikrobiologickými agensmi a krížovej kontaminácii s cudzími rastlinami. Zavedú sa opatrenia, ktoré zabránia kontaminácii produktu materiálmi, ako sú pesticídy a hnojivá. Vypracuje sa program monitorovania a všetky výsledky sa zdokumentujú. Každá udalosť sa vyšetrí a určí sa jej vplyv na ďalšie používanie plodiny vo výrobnom programe.
- d) Stanovia sa podmienky, za ktorých sa rastliny môžu vyradiť z výroby. Pre materiály (napr. hostiteľské proteíny), ktoré môžu ovplyvniť proces purifikácie, sa stanovujú prípustné limity. Overí sa, či sú výsledky v rámci schválených limitov.
- e) Zdokumentujú sa podmienky prostredia (teplota, dážď), ktoré môžu ovplyvniť atribúty kvality a výnos rekombinantného proteínu od času výsadby, cez pestovanie až po zber a dočasné skladovanie získaných materiálov. Pri vypracúvaní takýchto podmienok sa zohľadňujú zásady uvedené v dokumentoch, akým je „Usmernenie o správnej poľnohospodárskej praxi a správnej praxi pri zbere pre vstupné suroviny rastlinného pôvodu“⁽¹³⁾.
- f) Osobitná pozornosť sa venuje preukázaniu konzistentnosti jednotlivých šarží.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

PRÍLOHA III

OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA URČITÉ VETERINÁRNE LIEKY

V tejto prílohe sa stanovujú dodatočné požiadavky a osobitné úpravy požiadaviek stanovených v tomto nariadení, ktoré sa vzťahujú na určité typy veterinárnych liekov.

Pokiaľ nie je uvedené inak, požiadavky uvedené v tejto prílohe sa uplatňujú popri požiadavkách stanovených v nariadení. V prípade rozporu majú prednosť osobitné požiadavky stanovené v tejto prílohe.

I. RASTLINNÉ VETERINÁRNE LIEKY

- I.1. Vzhľadom na variabilitu rastlinných materiálov je obzvlášť dôležitá kontrola rastlinných materiálov (rastlinných látok a rastlinných prípravkov) používaných pri výrobe veterinárnych liekov.
- I.2. Rastlinné materiály používané pri výrobe veterinárnych liekov majú vhodnú kvalitu. Dôležitými aspektmi kvality rastlinnej látky, ktoré môžu ovplyvniť konzistentnosť hotového produktu, sú výber semien, podmienky pestovania a zberu.
- I.3. Tabuľka 1 znázorňuje uplatňovanie správnej praxe v súvislosti s výrobou veterinárnych liekov.

Tabuľka 1

Činnosť	Správna poľnohospodárska prax a správna prax pri zbere	Správna výrobná prax pre účinné látky používané pri výrobe veterinárnych liekov alebo správna výrobná prax pre veterinárne lieky, podľa potreby	Správna výrobná prax pre veterinárne lieky
Pestovanie, získavanie a zber rastlín, rias, húb a lišajníkov a zber exsudátov	Uplatňuje sa		
Rezanie a sušenie rastlín, rias, húb, lišajníkov a exsudátov ⁽¹⁾	Uplatňuje sa	Uplatňuje sa	
Lisovanie rastlín za studena a destilácia ⁽²⁾		Uplatňuje sa	
Drvenie, spracovanie exsudátov, extrakcia z rastlín, frakcionácia, purifikácia, zahusťovanie alebo fermentácia rastlinných látok		Uplatňuje sa	

Činnosť	Správna poľnohospodárska prax a správna prax pri zbere	Správna výrobná prax pre účinné látky používané pri výrobe veterinárnych liekov alebo správna výrobná prax pre veterinárne lieky, podľa potreby	Správna výrobná prax pre veterinárne lieky
Ďalšie spracovanie do liekovej formy vrátane balenia ako hotového veterinárneho lieku			Uplatňuje sa
(¹) Výrobcovia vykonávajú tieto kroky v súlade s povolením na uvedenie na trh. Na počiatočné kroky, ktoré sa uskutočňujú na poli, ako sú odôvodnené v povolení na uvedenie na trh, sa uplatňujú štandardy správnej poľnohospodárskej praxe a správnej praxe pri zbere pre vstupné suroviny rastlinného pôvodu (GACP). Na ďalšie kroky, rezanie a sušenie, sa uplatňuje správna výrobná prax. (²) Pokiaľ ide o lisovanie rastlín za studena a destiláciu, ak je potrebné, aby tieto činnosti boli neoddeliteľnou súčasťou zberu s cieľom zachovať kvalitu produktu v rámci schválených špecifikácií, je prijateľné, aby sa vykonávali na poli za predpokladu, že pestovanie je v súlade s GACP. Tento prístup možno akceptovať len vo výnimočných prípadoch a za predpokladu, že je schválený v príslušnom povolení na uvedenie na trh. Pri činnostiach vykonávaných na poli sa zabezpečí príslušná dokumentácia, kontrola a validácia podľa zásad správnej výroby.			

I.4. Rastlinné materiály používané pri výrobe veterinárnych liekov spĺňajú tieto požiadavky:

- a) Špecifikácie sa stanovujú v súlade s povolením na uvedenie na trh a zahŕňajú:
- dvojslovné vedecké meno rastliny [rod, druh, poddruh/odroda a autor (napr. Linnaeus)], podľa potreby sa uvedú aj ďalšie relevantné informácie, ako je názov odrody a chemotyp,
 - podrobnosti o pôvode rastliny (krajina alebo oblasť pôvodu, prípadne pestovanie, čas zberu, postupy zberu, prípadné použité pesticídy, prípadná rádioaktívna kontaminácia atď.),
 - ktorá časť (ktoré časti) rastliny sa používa (používajú),
 - ak sa použije sušená rastlina, uvedie sa spôsob sušenia,
 - opis rastlinnej látky a jej makro a mikroskopické preskúmanie,
 - vhodné identifikačné testy vrátane prípadných identifikačných testov zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo markerov. Ak je pravdepodobné, že rastlinná látka môže byť falšovaná/zamenená, vyžadujú sa osobitné rozlišovacie testy. Na účely identifikácie je k dispozícii referenčná autentická vzorka,
 - obsah vody v rastlinných látkach, ktorý sa má stanoviť v súlade s Európskym liekopisom,
 - stanovenie zložiek so známou terapeutickou účinnosťou alebo prípadne markerov,
 - metódy na stanovenie možnej kontaminácie pesticídmi a prijateľných limitov v súlade s metódami Európskeho liekopisu alebo, ak neexistuje, s vhodnou validovanou metódou, ak nie je odôvodnené inak,
 - testy na stanovenie plesňovej a/alebo mikrobiálnej kontaminácie vrátane aflatoxínov, iných mykotoxínov, zamorenia škodcami a prípadne prijateľných limitov,

- testy na prítomnosť toxických kovov a podľa potreby na pravdepodobné kontaminanty a falošné prímеси,
- testy na prítomnosť cudzích materiálov, ak je to vhodné,
- akýkoľvek iný dodatočný test podľa všeobecnej monografie Európskeho liekopisu o rastlinných látkach, prípadne podľa osobitnej monografie o danej rastlinnej látke.

Uvedie sa akékoľvek ošetrovanie použité na zníženie plesňovej/mikrobiálnej kontaminácie alebo iného zamorenia.

Špecifikácie obsahujú podrobnosti o procese, testoch a limitoch pre rezíduá, ak je to vhodné.

- b) Dodávateľia rastlinných materiálov dodržiavajú správnu poľnohospodársku prax a správnu prax pri zbere. Výrobca rastlinného veterinárneho lieku vykoná u dodávateľov audit v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu. Takéto audity sa môžu zabezpečovať externe.

I.5. V súvislosti s priestormi na skladovanie rastlinných materiálov používaných pri výrobe veterinárnych liekov sa prijímajú tieto preventívne opatrenia:

- a) vykonávajú sa účinné opatrenia na zabránenie šíreniu hmyzu, iných živočíchov alebo mikroorganizmov, ktoré boli prinesené s rastlinnou látkou, na zabránenie fermentácii alebo rastu plesní a na predchádzanie krížovej kontaminácii. Na karanténu prichádzajúcich rastlinných látok a na schválené rastlinné látky sa používajú oddelené uzavreté priestory;
- b) skladovacie priestory sú dobre prevzdušnené a obaly sú umiestnené tak, aby umožňovali voľnú cirkuláciu vzduchu;
- c) v prípade potreby sa určujú a monitorujú osobitné podmienky vlhkosti, teploty alebo ochrany pred svetlom.

I.6. Identita a kvalita rastlinných materiálov a rastlinných liekov sa určuje v súlade s príslušnými platnými európskymi usmerneniami o kvalite a špecifikáciách rastlinných liekov a tradičných rastlinných liekov, prípadne v súlade s požiadavkami konkrétnych príslušných monografií Európskeho liekopisu.

I.7. V pokynoch na spracovanie sa opíšu rôzne operácie, ktoré sa majú vykonať s rastlinnou látkou, ako je čistenie, sušenie, drvenie a sitovanie, vrátane času a teploty sušenia a metód používaných na kontrolu veľkosti rezu alebo veľkosti častíc. Vypracujú sa písomné pokyny a vedú sa záznamy, aby sa zabezpečilo, že každý obal s rastlinnou látkou sa dôkladne preskúma, aby sa zistilo akékoľvek falšovanie/zámena alebo výskyt cudzích látok, ako sú kúsky kovu alebo skla, časti zvierat alebo exkrementy, kamienky, piesok alebo hniloba a známky rozkladu.

V pokynoch na spracovanie sa takisto opisuje bezpečnostné sitovanie alebo iné metódy odstraňovania cudzích materiálov a vhodné postupy čistenia/výberu rastlinného materiálu pred uskladnením schválenej rastlinnej látky alebo pred začatím výroby.

Pri výrobe rastlinného prípravku pokyny obsahujú podrobnosti o rozpúšťadle, čase a teplote extrakcie, podrobnosti o všetkých krokoch zahusťovania a použitých metódach.

I.8. Ak počas spracovania (vrátane vzorkovania) vzniká prach, zvažuje sa použitie odsávania prachu, vyhradených priestorov alebo iných prostriedkov, aby sa predišlo krížovej kontaminácii a uľahčilo sa čistenie.

I.9. Zariadenia a filtračné materiály používané vo výrobnom procese sú kompatibilné s extrakčným rozpúšťadlom, aby sa zabránilo akémukoľvek uvoľňovaniu alebo nežiaducej absorpcii látky, ktorá by mohla ovplyvniť produkt.

- I.10. Vzhľadom na to, že liečivé rastliny/rastlinné látky sú povahou heterogénne, v súvislosti so vzorkovaním sa vykonajú tieto opatrenia:
- a) každá šarža je identifikovaná vlastnou dokumentáciou;
 - b) je potrebná referenčná vzorka rastlinného materiálu, najmä v prípadoch, keď rastlinná látka nie je opísaná v Európskom liekopise alebo v inom liekopise členského štátu. Ak sa používa prášok, vyžadujú sa vzorky nerozomletého rastlinného materiálu.
- I.11. Pracovníci kontroly kvality majú osobitné odborné znalosti a skúsenosti v oblasti rastlinných látok, rastlinných prípravkov a/alebo rastlinných liekov, aby boli schopní vykonávať identifikačné testy a rozpoznať falšovanie, výskyt plesní, zamorenie, nerovnomernosť dodanej suroviny atď.

II. VETERINÁRNE LIEKY URČENÉ NA PRIDÁVANIE DO MEDIKOVANÝCH KRMÍV

- II.1. Keďže výroba medikovaných premixov si vyžaduje použitie veľkého množstva rastlinných látok, ktoré pravdepodobne prilákajú hmyz a hlodavce, je obzvlášť dôležité zabezpečiť, aby boli priestory skonštruované, vybavené a prevádzkované takým spôsobom, ktorý minimalizuje riziko vniknutia hmyzu a hlodavcov na dané miesto. Zavedú sa posilnené systémy kontroly škodcov, aby sa monitoroval a minimalizoval prienik škodcov a aby sa v prípade potreby prijali opatrenia.
- II.2. Vzhľadom na veľký objem prachu, ktorý vzniká pri výrobe nerozplnených materiálov na premixy, treba venovať osobitnú pozornosť potrebe zabrániť krížovej kontaminácii a uľahčiť čistenie, napríklad inštaláciou utesnených prepravných systémov a odsávaním prachu, kedykoľvek je to možné. Inštaláciou takýchto systémov sa však neodstraňuje potreba pravidelného čistenia výrobných priestorov.
- II.3. Časti procesu, pri ktorých sa predpokladá, že môžu významne nepriaznivo ovplyvniť stabilitu účinnej látky (účinných látok) (napr. použitie pary pri výrobe peliet), sa vykonávajú jednotne v každej šarži.
- II.4. Ak je to možné, výroba premixov sa vykonáva vo vyhradených priestoroch, ktoré podľa možnosti netvoria súčasť hlavného výrobného podniku. Prípadne sú takéto vyhradené priestory obklopené nárazníkovou zónou, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie ostatných výrobných priestorov.

III. EKTOPARAZITICKÉ VETERINÁRNE LIEKY

Ektoparazitické veterinárne lieky určené na vonkajšie použitie u zvierat sa môžu vyrábať a plniť kampaňovo v priestoroch určených na pesticídy. Iné kategórie veterinárnych liekov sa však v takýchto priestoroch nevyrábajú.

IV. KVAPALINY, KRÉMY A MASTI

Keďže kvapaliny, krémy a masti môžu byť počas výroby obzvlášť náchylné na mikrobiálnu a inú kontamináciu, zvažia sa tieto opatrenia:

- a) na spracovanie a prenos sa odporúča používanie uzavretých systémov. V prípadoch, keď sú produkty alebo otvorené čisté obaly vystavené prostrediu, zabezpečí sa účinné vetranie filtrovaným vzduchom;
- b) cisterny, nádoby, potrubia a čerpadlá sú skonštruované a nainštalované tak, aby sa uľahčilo ich čistenie. Zariadenia obsahujú najmä minimum mŕtvych úsekov alebo miest, kde sa môžu hromadiť reziduá a stimulovať šírenie mikroorganizmov;
- c) používanie skleneného zariadenia sa čo najviac obmedzí. Vhodným materiálom pre časti, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom, je vysokokvalitná nehrdzavejúca oceľ;

- d) špecifikuje sa a monitoruje chemická a mikrobiologická kvalita vody používanej vo výrobe. Pri údržbe systémov pre vodu sa dbá na to, aby sa zabránilo riziku šírenia mikroorganizmov. Po každej chemickej sanitácii systémov pre vodu sa použije validovaný postup prečisťovania, aby sa zabezpečilo účinné odstránenie sanitačného prostriedku;
- e) materiály, z ktorých sa môžu uvoľňovať vlákna alebo iné kontaminanty, ako sú napríklad lepenka alebo drevené palety, nesmú vstúpiť do priestorov, kde sú exponované produkty alebo čisté obaly;
- f) počas plnenia sa zachová homogenita zmesi alebo suspenzií. Zabezpečeniu zachovania homogenity sa venuje osobitná pozornosť na začiatku procesu plnenia, po každom zastavení a na konci procesu;
- g) ak hotový produkt nie je okamžite zabalený, musí sa stanoviť a dodržiavať maximálny čas skladovania a podmienky skladovania.

V. MEDICINÁLNE PLYNY

V.1. Rozsah pôsobnosti

V tomto oddiele sa stanovujú dodatočné požiadavky, ktoré sa vzťahujú na výrobu veterinárnych liekov obsahujúcich medicínálne plyny. Na účely tohto oddielu pojem „plyn“ zahŕňa akúkoľvek látku, ktorá je úplne v plynnom skupenstve pri tlaku 1,013 baru a +20 °C alebo má tlak pary vyšší ako 3 bary pri +50 °C.

Vo výnimočnom prípade kontinuálnej výroby, keď nie je možné žiadne prechodné skladovanie plynu medzi výrobou účinnej látky a výrobou lieku, spadá do rozsahu pôsobnosti tohto nariadenia celý proces (od vstupných surovín účinnej látky až po hotový produkt).

V.2. Pracovníci

Pracovníci sú špeciálne vyškolení v oblasti osobitných nebezpečenstiev vyplývajúcich z týchto produktov, pričom programy odbornej prípravy zahŕňajú vodičov cisternových vozidiel a pracovníkov subdodávateľov, ktorí môžu ovplyvniť kvalitu medicínálnych plynov (napríklad pracovníkov zodpovedných za údržbu fliaš⁽¹⁾ alebo ventilov).

V.3. Priestory

V.3.1. Fľaše a mobilné kryogénne nádrže⁽²⁾ sa kontrolujú, pripravujú, plnia a skladujú v priestoroch oddelených od nemedicínálnych plynov a medzi týmito priestormi nesmie dochádzať k výmene fliaš/mobilných kryogénnych nádrží. Je však prípustné v tých istých priestoroch kontrolovať, pripravovať, plniť a skladovať iné plyny za predpokladu, že sa tieto operácie vykonávajú v súlade so správnou výrobnou praxou.

V.3.2. Priestory sú navrhnuté tak, aby poskytovali oddelené označené priestory pre rôzne plyny a jasnú identifikáciu a oddelenie fliaš/mobilných kryogénnych nádrží v rôznych krokoch spracovania (napr. „čaká na kontrolu“, „čaká na plnenie“, „karanténa“, „certifikované“, „zamietnuté“, „pripravené dodávky“). Metóda použitá na dosiahnutie týchto rôznych úrovní oddelenia závisí od povahy, rozsahu a zložitosti celej operácie. Môže sa použiť rozdelenie vyznačené na podlahe, priehradky, zábrany, značky, etikety alebo iné vhodné prostriedky.

V.3.3. Fľaše/kryogénne nádrže na domáce použitie⁽³⁾ (buď prázdne po triedení alebo údržbe, alebo naplnené) sa skladujú v krytom priestore a sú chránené pred nepriaznivými poveternostnými podmienkami. Naplnené fľaše/mobilné kryogénne nádrže sa skladujú spôsobom, ktorý zabezpečí, že budú dodané v čistom stave v súlade s prostredím, kde sa budú používať.

⁽¹⁾ Na účely tohto oddielu je „fľaša“ nádoba, zvyčajne valcovitého tvaru, vhodná na stlačený, skvapalnený alebo rozpustený plyn, vybavená zariadením na reguláciu samovoľného odtokania plynu pri atmosférickom tlaku a izbovej teplote.

⁽²⁾ Na účely tohto oddielu je „mobilná kryogénna nádrž“ mobilná tepelne izolovaná nádoba určená na udržiavanie obsahu v kvapalnom stave. Tento pojem nezahŕňa cisternové vozidlá.

⁽³⁾ Na účely tohto oddielu je „kryogénna nádrž na domáce použitie“ mobilná kryogénna nádrž určená na uchovávanie kvapalného kyslíka a uvoľňovanie plynného kyslíka v domovoch pacientov.

- V.3.4. Dodržiavajú sa osobitné podmienky skladovania požadované v povolení na uvedenie na trh (napr. v prípade zmesí plynov, kde pri zmrazení dochádza k oddeleniu fáz).

V.4. Zariadenia

- V.4.1. Zariadenia sú navrhnuté tak, aby sa zabezpečilo plnenie správneho plynu do správnej nádoby⁽⁴⁾. Medzi potrubiami, ktorými sa prepravujú rôzne plyny, zvyčajne nesmú byť žiadne krížové prepojenia. Ak sú krížové prepojenia potrebné (napr. zariadenie na plnenie zmesí), v rámci procesu kvalifikácie sa zabezpečí, aby medzi rôznymi plynmi neexistovalo riziko krížovej kontaminácie. Okrem toho sú rozdeľovače⁽⁵⁾ vybavené osobitnými prípojkami. Použitie prípojok, ktoré spĺňajú rôzne štandardy na tom istom plniacom mieste, sa starostlivo kontroluje rovnako ako použitie adaptérov, ktoré môžu byť potrebné na obídenie osobitných systémov plniaceho pripojenia.

- V.4.2. Cisterny⁽⁶⁾ a cisternové vozidlá⁽⁷⁾ sú určené na jednu stanovenú kvalitu plynu. Medicinálne plyny sa však môžu skladovať alebo prepravovať v tých istých cisternách/nádobách na prechodné skladovanie/cisternových vozidlách ako ten istý nemedicínálny plyn za predpokladu, že kvalita tohto plynu je aspoň rovnaká ako kvalita medicínálneho plynu, že sú dodržané štandardy správnej výrobnéj praxe a že tento prístup je odôvodnený v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu.

- V.4.3. Spoločný systém dodávania plynu do rozdeľovačov medicínálneho a nemedicínálneho plynu je prijateľný len vtedy, ak existuje validovaná metóda na zabránenie spätnému toku z potrubia s nemedicínalným plynom do potrubia s medicínalným plynom.

- V.4.4. Plniace rozdeľovače sú vyhradené pre jeden medicínálny plyn alebo pre konkrétnu zmes medicínálnych plynov. Vo výnimočných prípadoch môže byť plnenie plynov používaných na nemedicínálne účely rozdeľovačmi používanými na medicínálne plyny prijateľné, ak je riadne odôvodnené a vykonané pod kontrolou. V týchto prípadoch je kvalita nemedicínálneho plynu minimálne rovnaká ako požadovaná kvalita medicínálneho plynu a dodržiavajú sa štandardy správnej výrobnéj praxe. Okrem toho sa v takýchto prípadoch plnenie vykonáva kampaňovo.

- V.4.5. Operácie opravy a údržby (vrátane čistenia a preplachovania⁽⁸⁾) zariadení nemajú nepriaznivý vplyv na kvalitu medicínálnych plynov. V postupoch sa opisujú najmä opatrenia, ktoré sa majú prijať po operáciách opravy a údržby, pri ktorých sa naruší integrita systému. Konkrétne sa pred prepustením hotového produktu na používanie preukáže, že zariadenia sú bez akejkoľvek kontaminácie, ktorá by mohla nepriaznivo ovplyvniť kvalitu hotového produktu. Vedú sa záznamy.

- V.4.6. V postupe sa opíšu opatrenia, ktoré sa majú prijať, keď sa cisternové vozidlo opäť uvedie do prevádzky pre medicínálny plyn (po preprave nemedicínálneho plynu za podmienok uvedených v oddiele V.4.2 alebo po údržbe), ktoré zahŕňajú príslušné analytické testy.

V.5. Dokumentácia

- V.5.1. Údaje zahrnuté v záznamoch o každej šarži medicínálnych plynov zabezpečujú, aby bolo možné vysledovať významné aspekty príslušných plniacich operácií každej rozplnenej nádoby. V prípade potreby sa uvedú tieto údaje:

- názov produktu,
- číslo šarže,

⁽⁴⁾ Na účely tohto oddielu je „nádobou“ kryogénna nádrž (cisterna, cisternové vozidlo alebo iný typ mobilnej kryogénnej nádrže), fľaša, zväzok fliaš alebo akákoľvek iná nádoba, ktorá je v priamom kontakte s plynom.

⁽⁵⁾ Na účely tohto oddielu je „rozdeľovač“ zariadenie alebo prístroj navrhnutý tak, aby umožňoval súčasné vyprázdnenie alebo naplnenie jednej alebo viacerých nádob na plyn.

⁽⁶⁾ Na účely tohto oddielu je „cisterna“ statická tepelne izolovaná nádoba určená na skladovanie skvapalneného alebo kryogénneho plynu. Cisterna sa môže nazývať aj „stacionárna kryogénna nádrž“.

⁽⁷⁾ Na účely tohto oddielu je „cisternové vozidlo“ tepelne izolovaná nádoba pripevnená na vozidle na prepravu skvapalneného alebo kryogénneho plynu.

⁽⁸⁾ Na účely tohto oddielu je „preplachovanie“ odstránenie zvyškového plynu z nádoby/systému tým, že sa nádoba/systém najprv natlakuje a potom sa plyn použitý na preplach odvetrá, kým sa nedosiahne tlak 1,013 baru.

- dátum a čas plniacej operácie,
- identifikácia osoby vykonávajúcej každý významný krok (napr. kontrola vyprázdnenia linky, príjem, príprava pred plnením, plnenie atď.),
- referenčná šarža (referenčné šarže) pre plyn použitý (plyny použité) na plniacu operáciu vrátane stavu,
- použité zariadenia (napr. plniaci rozdeľovač),
- počet fliaš/mobilných kryogénnych nádrží pred naplnením vrátane jednotlivých identifikačných údajov a vnútornej kapacity,
- operácie vykonané pred plnením,
- najdôležitejšie parametre, ktoré sú potrebné na zabezpečenie správneho plnenia pri štandardných podmienkach,
- výsledky príslušných kontrol, aby sa zabezpečilo, že fľaše/mobilné kryogénne nádrže boli naplnené,
- vzorka etikety šarže,
- špecifikácia hotového produktu a výsledky testov kontroly kvality (vrátane odkazu na stav kalibrácie testovacích zariadení),
- množstvo zamietnutých fliaš/mobilných kryogénnych nádrží s jednotlivými identifikačnými údajmi a dôvodmi zamietnutia,
- podrobnosti o akýchkoľvek problémoch alebo neobvyklých udalostiach a podpísané povolenie na akúkoľvek odchýlku od pokynov na plnenie,
- vyhlásenie kvalifikovanej osoby o certifikácii, dátum a podpis.

V.5.2. O každej šarži plynu určenej na dodanie do cisterien v zdravotníckych zariadeniach sa vedú záznamy. Tieto záznamy podľa potreby obsahujú:

- názov produktu,
- číslo šarže,
- identifikačné údaje cisterny,
- dátum a čas plniacej operácie,
- identifikáciu osoby (osôb), ktorá vykonáva plnenie cisterny (cisternového vozidla),
- odkaz na dodávajúce cisternové vozidlo (cisternu), prípadne odkaz na zdrojový plyn,
- príslušné údaje týkajúce sa plniacej operácie,
- špecifikácia hotového produktu a výsledky testov kontroly kvality (vrátane odkazu na stav kalibrácie testovacích zariadení),
- podrobnosti o akýchkoľvek problémoch alebo neobvyklých udalostiach a podpísané povolenie na akúkoľvek odchýlku od pokynov na plnenie,
- vyhlásenie kvalifikovanej osoby o certifikácii, dátum a podpis.

V.6. Výroba

V.6.1. Prenosy a dodávky kryogénneho a skvapalneného plynu ⁽⁹⁾ sa vykonávajú v súlade s týmito požiadavkami:

- a) Presun kryogénnych alebo skvapalnených plynov z miesta primárneho uskladnenia vrátane kontrol pred presunom je v súlade s validovanými postupmi koncipovanými tak, aby sa zabránilo možnosti kontaminácie. Prepravné linky sú vybavené jednosmernými ventilmi ⁽¹⁰⁾ alebo inými vhodnými alternatívami. Ohybné prípojky, spojovacie hadice a konektory sa pred použitím precistia príslušným plynom.
- b) Prepravné hadice používané na plnenie cisterien a cisternových vozidiel sú vybavené prípojkami špecifickými pre daný produkt. Používanie adaptérov umožňujúcich pripojenie cisterien a cisternových vozidiel, ktoré nie sú určené na tie isté plyny, sa primerane kontroluje.
- c) Dodávky plynu sa môžu pridávať do cisterien obsahujúcich plyn rovnakej stanovenej kvality za predpokladu, že sa testuje vzorka, aby sa zabezpečilo, že kvalita dodaného plynu je prijateľná. Táto vzorka sa môže odobrať z plynu pred jeho pridaním do cisterny alebo z cisterny po jeho pridaní.
- d) Plnenie cisterien, ktoré klienti uchovávajú vo svojich priestoroch, sa musí vykonávať podľa oddielu V.7.3.

V.6.2. Plnenie a označovanie fliaš a mobilných kryogénnych nádrží sa vykonáva v súlade s týmito požiadavkami:

- a) Pred plnením fliaš a mobilných kryogénnych nádrží sa určí šarža (šarže) plynu, ktorá sa skontroluje podľa špecifikácií a schváli na plnenie.
- b) V prípade kontinuálnych procesov sa vykonávajú primerané medzioperačné kontroly, aby sa zabezpečilo, že plyn spĺňa špecifikácie.
- c) Fľaše, mobilné kryogénne nádrže a ventily spĺňajú príslušné technické špecifikácie a príslušné požiadavky povolenia na uvedenie na trh. Sú vyhradené pre jeden medicínalný plyn alebo pre konkrétnu zmes medicínalných plynov. Fľaše sú farebne označené podľa príslušných štandardov. Ideálne sú vybavené regulačnými ventilmi minimálneho tlaku ⁽¹¹⁾ s jednosmerným mechanizmom, aby sa zabezpečila primeraná ochrana pred kontamináciou.
- d) Fľaše, mobilné kryogénne nádrže a ventily sa pred prvým použitím vo výrobe skontrolujú a riadne udržiavajú. Ak sa používajú zdravotnícke pomôcky s označením CE, údržba je v súlade s pokynmi výrobcu.
- e) Operácie kontroly a údržby nesmú ovplyvniť kvalitu a bezpečnosť lieku. Voda používaná na tlakový vodný test fliaš má minimálne kvalitu pitnej vody.
- f) V rámci operácií kontrol a údržby sa fľaše pred namontovaním ventilu podrobia vnútornej vizuálnej kontrole, aby sa zabezpečilo, že nie sú znečistené vodou ani inými kontaminantmi. Konkrétne sa to vyžaduje pri nových fľašiach, ktoré sa prvý raz uvádzajú do prevádzky pre medicínalný plyn, po každom povinnom tlakovom vodnom teste alebo ekvivalentnom teste, pri ktorom sa ventil odmontuje, alebo po každej výmene ventilu.

⁽⁹⁾ Na účely tohto oddielu je „skvapalnený plyn“ plyn, ktorý je v nádobe na prepravu čiastočne kvapalný (alebo pevný) pri teplote nad –50 °C.

⁽¹⁰⁾ Na účely tohto oddielu je „jednosmerný ventil“ ventil, ktorý umožňuje prietok len jedným smerom.

⁽¹¹⁾ Na účely tohto oddielu je „regulačný ventil minimálneho tlaku“ ventil fľaše, ktorý po použití udržiava v plynovej fľaši pretlak vzhľadom na atmosférický tlak, aby sa zabránilo vnútornej kontaminácii fľaše.

- g) Po montáži je ventil uzavretý, aby sa zabránilo vniknutiu akejkoľvek kontaminácie do fľaše. Ak existujú akékoľvek pochybnosti o vnútornom stave fľaše, ventil sa odmontuje a fľaša sa podrobí vnútornej kontrole, aby sa zabezpečilo, že nebola kontaminovaná.
- h) Za operácie údržby a opravy fliaš, mobilných kryogénnych nádrží a ventilov zodpovedá výrobca lieku. Ak takúto údržbu a opravu zabezpečuje subdodávateľ, vykonávajú ju len schválení subdodávateľa a uzatvárajú sa s nimi zmluvy vrátane technických špecifikácií. Subdodávateľa sa podrobujú auditu, aby sa zabezpečilo dodržiavanie príslušných štandardov.
- i) Zavedie sa systém na zabezpečenie vysledovateľnosti fliaš, mobilných kryogénnych nádrží a ventilov.
- j) Kontroly, ktoré sa majú vykonať pred naplnením, zahŕňajú:
- V prípade fliaš sa vykoná kontrola podľa stanoveného postupu, aby sa zabezpečilo, že v každej fľaši je zvyškový pretlak.

Ak je fľaša vybavená regulačným ventilom minimálneho tlaku a nie je signalizovaný zvyškový pretlak, skontroluje sa správne fungovanie ventilu. Ak sa preukáže, že ventil nefunguje správne, fľaša sa pošle na údržbu.

Ak fľaša nie je vybavená regulačným ventilom minimálneho tlaku a nie je v nej zvyškový pretlak, odloží sa na ďalšie opatrenia zabezpečujúce, že nie je znečistená vodou alebo inými kontaminantmi, pričom možno zvážiť dodatočné opatrenia, ako je vnútorná vizuálna kontrola a následné čistenie validovanou metódou.
 - Kontrolu, či boli odstránené všetky etikety predchádzajúcej šarže.
 - Kontrolu, či boli odstránené a nahradené všetky poškodené etikety produktu.
 - Vizuálnu vonkajšiu kontrolu každej fľaše, mobilnej kryogénnej nádrže a ventilu na prítomnosť preliačení, spálení vysokým napätím elektrického prúdu, úlomkov, iných poškodení a kontaminácie olejom alebo mazivom. V prípade potreby sa vykoná čistenie.
 - Kontrolu výstupnej prípojky každej fľaše alebo mobilnej kryogénnej nádrže s cieľom zistiť, či ide o správny typ pre daný plyn.
 - Kontrolu dátumu nasledujúceho testu, ktorý sa má vykonať na ventile (v prípade ventilov, ktoré sa musia pravidelne testovať).
 - Kontrolu fliaš alebo mobilných kryogénnych nádrží s cieľom zabezpečiť, aby boli vykonané a platné všetky testy požadované vnútroštátnymi alebo medzinárodnými právnymi predpismi (napr. tlakový vodný test alebo ekvivalentný test fliaš).
 - Kontrolu, či je každá fľaša farebne označená tak, ako je uvedené v povolení na uvedenie na trh (farebné označenie podľa príslušných vnútroštátnych/medzinárodných noriem).
- k) Fľaše, ktoré boli vrátené na opätovné naplnenie, sa pripravujú opatrne, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie, v súlade s postupmi vymedzenými v povolení na uvedenie na trh. Tieto postupy, ktoré zahŕňajú evakuáciu ⁽¹²⁾ a/alebo preplachovanie, sa validujú ⁽¹³⁾.
- l) Mobilné kryogénne nádrže, ktoré boli vrátené na opätovné naplnenie, sa pripravujú opatrne, aby sa minimalizovalo riziko kontaminácie, v súlade s postupmi vymedzenými v povolení na uvedenie na trh. Najmä mobilné nádrže bez zvyškového tlaku sa pripravujú validovanou metódou.

⁽¹²⁾ Na účely tohto oddielu je „evakuácia“ odstránenie zvyškového plynu z nádoby/systému pri dosiahnutí tlaku nižšieho ako 1,013 baru pomocou vákuového systému.

⁽¹³⁾ Pri stlačených plynoch by sa mala dosiahnuť maximálna teoretická nečistota 500 ppm v/v pri plniacom tlaku 200 barov a teplote 15 °C (a ekvivalentná hodnota pri iných plniacich tlakoch).

- m) Vykonávajú sa príslušné kontroly, aby sa zabezpečilo, že každá fľaša/mobilná kryogénna nádrž bola správne naplnená.
- n) Pred nasadením bezpečnostného uzáveru sa vhodnou metódou otestuje tesnenie každej naplnenej fľaše. Testovacou metódou sa do výstupu ventilu nesmie vniesť žiadny kontaminant a v prípade potreby sa vykoná po každom vzorkovaní na kontrolu kvality.
- o) Po naplnení fliaš sa ventily vybavujú krytmi, ktoré chránia výstupy pred kontamináciou. Fľaše a mobilné kryogénne nádrže sú vybavené bezpečnostnými uzávermi.
- p) Každá fľaša alebo mobilná kryogénna nádrž je označená. Číslo šarže a dátum expirácie môžu byť uvedené na samostatnej etikete.
- q) V prípade medicínálnych plynov vyrábaných zmiešaním dvoch alebo viacerých rôznych plynov (v potrubí pred plnením alebo priamo vo fľašiach) sa proces miešania validuje, aby sa zabezpečilo, že plyny sú v každej fľaši správne zmiešané a zmes je homogénna.

V.7. Kontrola kvality

V.7.1. V prípade fliaš spĺňa vzorkovací plán a analýza, ktorá sa má vykonať, ďalej uvedené požiadavky, pokiaľ nie je v povolení na uvedenie na trh uvedené inak:

- a) V prípade jedného medicínálneho plynu plneného do fliaš prostredníctvom rozdeľovača na viacero fliaš sa pri každej výmene fliaš na rozdeľovači testuje identita a kvantitatívna analýza plynu aspoň z jednej fľaše z každého plniaceho cyklu vykonaného rozdeľovačom.
- b) V prípade jedného medicínálneho plynu plneného postupne do jednotlivých fliaš sa testuje identita a kvantitatívna analýza plynu aspoň z jednej fľaše z každého neprerušeného plniaceho cyklu. Príkladom neprerušeného plniaceho cyklu je výroba v rámci jednej zmeny s rovnakými pracovníkmi, zariadeniami a šaržou plynu, ktorý sa má plniť.
- c) V prípade medicínálneho plynu vyrobeného zmiešaním dvoch alebo viacerých plynov z jedného rozdeľovača vo fľaši sa pri plyne z každej fľaše testuje identita a kvantitatívna analýza jednotlivých zložiek plynu. V prípade pomocných látok, ak existujú, sa testovanie identity môže vykonať na jednej fľaši na jeden plniaci cyklus vykonaný rozdeľovačom (alebo na jeden neprerušený plniaci cyklus v prípade fliaš plnených po jednej). V prípade validovaného automatizovaného systému plnenia je prípustné testovať menší počet fliaš.
- d) Pri vopred pripravených zmesiach plynu sa dodržiavajú rovnaké zásady ako pri jednotlivých plynch, ak sa vykonáva kontinuálne testovanie zmesi, ktorá sa má rozplniť, v potrubí. Ak neexistuje kontinuálne testovanie zmesi, ktorá sa má rozplniť, v potrubí, pri vopred pripravených zmesiach plynu sa dodržiava rovnaká zásada ako pri medicínálnych plynch vyrábaných zmiešavaním plynov vo fľašiach.

Vykonáva sa testovanie obsahu vody, ak nie je odôvodnené inak.

V.7.2. Konečné testovanie mobilných kryogénnych nádrží zahŕňa test identity a kvantitatívnu analýzu každej nádrže, pokiaľ nie je v povolení na uvedenie na trh uvedené inak. Testovanie po šaržiach je prijateľné len vtedy, ak sa preukáže, že sa zachovali kritické vlastnosti plynu, ktorý zostal v každej nádobe pred jej opätovným naplnením.

V.7.3. Kryogénne nádrže, ktoré uchovávajú klienti (cisterny v zdravotníckych zariadeniach alebo kryogénne nádrže na domáce použitie) a ktoré sa plnia na mieste z vyhradených cisternových vozidiel, sa nemusia po naplnení vzorkovať za predpokladu, že k dodávke je priložený analytický certifikát pre obsah cisternového vozidla. Preukáže sa však, že špecifikácia plynu v nádržiach sa zachováva počas po sebe nasledujúcich opätovných plnení.

V.7.4. Referenčné a retenčné vzorky sa nevyžadujú, ak nie je uvedené inak. Priebežné štúdie stability sa nevyžadujú v prípade, že počiatočné štúdie stability boli nahradené bibliografickými údajmi ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Usmernenie CPMP/QWP/1719/00.

VI. INHALAČNÉ PRÍPRAVKY VO FORME STLAČENÝCH AEROSÓLOV S DÁVKOVANÍM**VI.1. Všeobecne**

VI.1.1. Výroba inhalačných veterinárnych liekov vo forme stlačených aerosólov s dávkovacími ventilmi sa vykonáva za podmienok, ktorými sa minimalizuje mikrobiálna a časticová kontaminácia.

VI.1.2. Obzvlášť dôležité je zabezpečenie kvality komponentov ventilu a v prípade suspenzií aj homogénnosť.

VI.2. Priestory a zariadenia

VI.2.1. Ak je to možné, výroba a plnenie sa vykonávajú v uzavretom systéme.

VI.2.2. Tam, kde sú produkty alebo čisté komponenty exponované, sa do priestoru privádza filtrovaný vzduch, priestor spĺňa požiadavky aspoň na prostredie triedy D a vstupuje sa doň cez priepusty.

VI.3. Výroba a kontrola kvality

VI.3.1. Špecifikácie, vzorkovanie a testovanie dávkovacích ventilov primerane riešia ich zložitosť.

VI.3.2. Výrobca ventilov sa podrobí auditu z hľadiska dodržiavania požiadaviek na kvalitu.

VI.3.3. Všetky tekutiny (napr. hnacie kvapaliny alebo plyny) sa filtrujú tak, aby sa odstránili častice väčšie ako 0,2 mikrometra. Ak je to možné, zväži sa dodatočná filtrácia bezprostredne pred rozplnením.

VI.3.4. Obaly a ventily sa čistia validovaným postupom vhodným na použitie produktu, aby sa zabezpečila neprítomnosť akýchkoľvek kontaminantov, ako sú technologické pomocné látky (napr. mazivá) alebo neprimerané mikrobiologické kontaminanty. Po vyčistení sa ventily uchovávajú v čistých, uzavretých obaloch a prijímú sa bezpečnostné opatrenia, aby nedošlo ku kontaminácii pri následnej manipulácii, napr. pri vzorkovaní. Obaly sa na plniacu linku dodávajú čisté alebo sa čistia priamo na linke bezprostredne pred plnením.

VI.3.5. Prijímú sa opatrenia na zabezpečenie homogénnosti suspenzie na mieste plnenia počas celého procesu plnenia.

VI.3.6. Ak sa používa proces dvojfázového plnenia, je potrebné zabezpečiť, aby obe dávky mali správnu hmotnosť, aby sa dosiahlo správne zloženie. Na tento účel sa odporúča 100 % kontrola hmotnosti na každom kroku.

VI.3.7. Kontrolami po rozplnení sa zabezpečuje, aby nedošlo k neprimeranému úniku. Každý test tesnenia sa vykoná tak, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii alebo zvyškovej vlhkosti.

PRÍLOHA IV

AUTOMATIZOVANÉ SYSTÉMY

I. ROZSAH PÔSOBNOSTI

Požiadavky stanovené v tejto prílohe sa vzťahujú na automatizované systémy, ktoré sa používajú v súvislosti s výrobou veterinárnych liekov, pokiaľ takéto používanie patrí do rozsahu správnej výrobnéj praxe. Požiadavky tejto prílohy sa netýkajú používania počítačových systémov na miestach výroby na účely, ktoré nesúvisia so systémom farmaceutickej kvality (napr. personálne záležitosti, obchodné záležitosti atď.).

II. VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY

- II.1. IT infraštruktúra⁽¹⁾ používaná pri výrobe veterinárnych liekov je kvalifikovaná. Validujú sa aj všetky súvisiace softvérové aplikácie. Rozsah validácie sa zakladá na zásadách riadenia rizík so zreteľom na potrebu zabezpečiť kvalitu produktu a integritu údajov.
- II.2. Externé zabezpečovanie úloh/operácií súvisiacich s inštaláciou, konfiguráciou, validáciou, údržbou, úpravou automatizovaného systému alebo akejkoľvek inej súvisiacej služby alebo so spracovaním údajov sa uskutočňuje na základe písomnej zmluvy, v ktorej sa jasne vymedzí zodpovednosť jednotlivých strán.
- II.3. Vhodnosť dodávateľa (v prípade potreby aj auditov) sa posudzuje podľa zásad riadenia rizík.
- II.4. Výrobca preskúma dokumentáciu dodávanú s typizovanými komerčnými produktmi, aby skontroloval, či sú splnené používateľské požiadavky.
- II.5. Dodávatelia softvéru špeciálne vyvinutého/prispôbeného na použitie v rámci výrobného procesu sú kvalifikovaní. V prípade potreby a na žiadosť inšpektorov je výrobca veterinárnych liekov schopný predložiť informácie zo systému kvality dodávateľov alebo vývojárov takéhoto osobitného softvéru. Zmluvné dohody medzi dodávateľmi softvéru a výrobcami veterinárnych liekov obsahujú na tento účel primerané ustanovenia.

III. VÝVOJOVÁ FÁZA

- III.1. Výrobca prijme všetky primerané opatrenia, aby zabezpečil, že systém je vhodný na zabezpečenie kvality produktu, konzistentnosti výrobného procesu a súladu s cieľmi systému farmaceutickej kvality.
- III.2. V špecifikáciách používateľských požiadaviek sa opisujú požadované funkcie automatizovaného systému a tieto špecifikácie sú založené na zásadách posudzovania rizík. Špecifikácie používateľských požiadaviek sú výsledovateľné počas celého životného cyklu automatizovaného systému.
- III.3. Štandardy, protokoly, kritériá prijateľnosti, postupy a záznamy sa odôvodňujú na základe posúdenia rizík.
- III.4. Dokumentácia validácie a správy zahŕňajú príslušné kroky celého životného cyklu. Dokumentácia validácie obsahuje záznamy o kontrole zmien (ak je to vhodné) a správy o všetkých odchýlkach zistených počas procesu validácie.
- III.5. Je zavedený proces validácie automatizovaných systémov na zákazku alebo vlastných systémov, ktorým sa zabezpečí formálne posúdenie a podávanie správ o parametroch kvality a funkčnosti pre všetky štádiá životného cyklu systému.

⁽¹⁾ Na účely tejto prílohy je „IT infraštruktúra“ hardvér a softvér, ktorý je potrebný na fungovanie systému (napr. sieťový softvér a operačné systémy).

III.6. Preukáže sa vhodnosť testovacích postupov a testovacích scenárov. Riadne sa zohľadnia limity parametrov systému (procesu), limity údajov a riešenie chýb. Ak sa používajú automatizované testovacie nástroje, vyžaduje sa posúdenie ich primeranosti vrátane prostredia, v ktorom sa test vykonáva.

III.7. Pri prevode údajov na iný formát alebo ich prenose do iného systému sa overí, či údaje sa počas procesu migrácie nezmenili (hodnota alebo význam).

IV. PREVÁDZKOVÁ FÁZA

IV.1. Vedie sa aktuálny zoznam všetkých príslušných systémov a ich funkcií (inventár). V prípade kritických systémov sa v opise systému podrobne uvedie fyzické a logické usporiadanie, toky údajov a rozhrania s inými systémami alebo procesmi, všetky hardvérové a softvérové predpoklady a bezpečnostné opatrenia.

IV.2. Automatizované systémy, ktoré si elektronicky vymieňajú údaje s inými systémami, obsahujú vhodné zabudované kontroly správneho a bezpečného zadávania a spracovania údajov.

IV.3. V prípade kritických údajov zadávaných ručne sa vykoná dodatočná kontrola správnosti údajov. Túto kontrolu môže vykonať druhý pracovník obsluhy alebo sa vykonáva validovanými elektronickými prostriedkami. Kritickosť a potenciálne dôsledky chybných alebo nesprávne zadaných údajov sa riešia v rámci zásad riadenia rizík.

IV.4. Údaje sa fyzicky aj elektronicky zabezpečia proti poškodeniu. Je zabezpečená zrozumiteľnosť a správnosť uložených údajov, ako aj ich dostupnosť počas celého obdobia uchovávanía.

IV.5. Všetky príslušné údaje sa pravidelne zálohujú. Integrita a správnosť záloh údajov a schopnosť obnoviť údaje sa kontroluje počas validácie a pravidelne sa monitoruje.

IV.6. Zabezpečí sa, aby sa elektronicky uložené údaje dali vytlačiť. Pre záznamy dokladajúce prepustenie šarže je možné generovať tlačové zostavy, v ktorých sa uvádza, či sa niektoré údaje od pôvodného zápisu zmenili.

IV.7. Na základe posúdenia rizík môže byť vhodné zabudovať do systému vytváranie záznamov o všetkých zmenách, ktoré sú relevantné na preukázanie zhody so správnou výrobnou praxou a odstráneniami (systémom vytvorený „audítorský záznam“). V prípade zmeny alebo odstránenia príslušných údajov sa zdokumentuje dôvod. Audítorské záznamy sú k dispozícii, dajú sa previesť do všeobecne zrozumiteľnej formy a pravidelne sa kontrolujú.

IV.8. Zmeny automatizovaného systému vrátane konfigurácií systému sa môžu vykonávať len kontrolovaným spôsobom v súlade so stanoveným postupom.

IV.9. Automatizované systémy sa pravidelne vyhodnocujú, aby sa potvrdilo, že sú v platnom stave a v súlade s požiadavkami stanovenými v tejto prílohe. Takéto hodnotenia zahŕňajú v prípade potreby aktuálny rozsah funkcií, záznamy o odchýlkach, incidentoch, problémoch, histórii aktualizácií, výkonnosti, spoľahlivosti a bezpečnosti, ako aj správy o stave validácie.

IV.10. Sú zavedené fyzické alebo logické kontroly, ktorými sa obmedzí prístup k automatizovaným systémom a do priestoru na uchovávanie údajov len na oprávnené osoby. Zavedú sa vhodné metódy na zabránenie neoprávnenému vstupu do systému, ktoré sú primerané kritickosti automatizovaného systému.

IV.11. Vytvorenie, zmena alebo zrušenie prístupových práv sa zaznamenáva.

IV.12. Zaznamenáva sa totožnosť pracovníkov obsluhy, ktorí vytvárajú, menia, potvrdzujú alebo vymazávajú údaje, vrátane dátumu a času, keď k operáciám došlo.

- IV.13. Všetky incidenty, nielen zlyhania systému a chyby údajov, sa nahlásujú a vyhodnocujú. Identifikuje sa hlavná príčina kritického incidentu, ktorá tvorí základ pre realizáciu prípadných nápravných a preventívnych opatrení.
- IV.14. Elektronické záznamy sa môžu podpisovať elektronicky. Elektronické podpisy sú trvalo spojené s príslušným záznamom a obsahujú čas a dátum vytvorenia.
- IV.15. Ak sa na zaznamenávanie certifikácie používa automatizovaný systém, je koncipovaný/ovládaný tak, aby sa zabezpečilo, že šarže môže certifikovať len kvalifikovaná osoba.
- IV.16. V prípade poruchy systému sa zabezpečí kontinuita operácií vykonávaných automatizovanými systémami podporujúcimi kritické procesy (napr. prostredníctvom manuálneho alebo iného alternatívneho systému). Čas potrebný na uvedenie alternatívnych opatrení do prevádzky je primeraný rizikám. Vykonané opatrenia sa zdokumentujú a otestujú.
- IV.17. Údaje sa môžu archivovať. Tieto údaje sa kontrolujú z hľadiska prístupnosti, zrozumiteľnosti a integrity. Ak sa majú v systéme vykonať relevantné zmeny (napr. počítačových zariadení alebo programov), zabezpečí sa a otestuje možnosť načítania údajov.
-

PRÍLOHA V

KVALIFIKÁCIA A VALIDÁCIA

I. ROZSAH PÔSOBNOSTI

Požiadavky stanovené v tejto prílohe sa vzťahujú na kvalifikáciu zariadení, priestorov, vybavenia a systémov používaných na výrobu veterinárnych liekov a na validáciu výrobného procesu. Automatizované systémy používané pri výrobe veterinárnych liekov sa validujú podľa požiadaviek stanovených v prílohe IV.

II. VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY

- II.1. Rozhodnutia o rozsahu a miere kvalifikácie/validácie sa zakladajú na zdokumentovanom posúdení rizík. Retrospektívna kvalifikácia/validácia nie je prijateľná. Údaje na podporu kvalifikačných/validačných štúdií, ktoré boli získané zo zdrojov mimo vlastných programov výrobcu, sa môžu použiť za predpokladu, že tento prístup je odôvodnený a že existuje dostatočná záruka ich spoľahlivosti na podporu zamýšľanej kvalifikácie/validácie.
- II.2. Pri kvalifikačných a validačných činnostiach sa zohľadňuje životný cyklus príslušných zariadení, priestorov, vybavenia, systémov a veterinárneho lieku.
- II.3. Akékoľvek plánované zmeny zariadení, priestorov, vybavenia, systémov alebo výrobného procesu, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu veterinárneho lieku, sa formálne zdokumentujú a posúdi sa ich vplyv na validovaný stav alebo stratégiu kontroly.
- II.4. Kvalifikačné a validačné činnosti vykonávajú len vhodne vyškolení pracovníci, ktorí dodržiavajú schválené postupy vrátane podávania správ. Počas celého životného cyklu validácie sa vykonáva primeraný dohľad.
- II.5. Hlavné prvky programu kvalifikácie a validácie miesta výroby sú jasne definované a zdokumentované v hlavnom pláne validácie alebo v rovnocennom dokumente, ktorý obsahuje aspoň tieto prvky alebo sa na ne odkazuje:
- a) všeobecný prístup výrobcu ku kvalifikácii a validácii;
 - b) organizačná štruktúra vrátane úloh a zodpovedností za kvalifikačné a validačné činnosti;
 - c) súhrn zariadení, priestorov, vybavenia, systémov, výrobných procesov na mieste výroby a stav ich kvalifikácie/validácie;
 - d) stratégia zavádzania zmien (kontrola zmien) a riadenie odchýlok v prípade kvalifikácie a validácie;
 - e) usmernenie o vypracovaní kritérií prijateľnosti;
 - f) odkazy na dokumenty potvrdzujúce/zaznamenávajúce kvalifikáciu a validáciu;
 - g) stratégia/plán kvalifikácie a validácie zariadení, priestorov, vybavenia, systémov alebo procesov vrátane prípadnej rekvalifikácie.
- II.6. Pri kvalifikačných a validačných činnostiach sa používa prístup riadenia rizík pre kvalitu. V prípade potreby sa vzhľadom na nové poznatky získané počas životného cyklu posúdenie rizík zopakuje. Spôsob, akým sa posúdenia rizík používajú na podporu kvalifikačných a validačných činností, sa zdokumentuje.
- II.7. Do kvalifikačného a validačného úsilia sa začlenia príslušné kontroly, aby sa zabezpečila integrita všetkých získaných údajov.

III. DOKUMENTÁCIA

- III.1. Všetky dokumenty vytvorené počas kvalifikácie a validácie schvaľujú a autorizujú príslušní pracovníci, ako sa vymedzuje v systéme farmaceutickej kvality.
- III.2. V zložitých kvalifikačných/validačných projektoch sú jasne vymedzené vzájomné súvislosti medzi dokumentmi.
- III.3. Pripravujú sa kvalifikačné/validačné protokoly, v ktorých sa vymedzia kritické systémy, atribúty a parametre a súvisiace kritériá prijateľnosti.
- III.4. Kvalifikačné dokumenty sa môžu v prípade potreby kombinovať, napr. inštalácia kvalifikácia a prevádzková kvalifikácia.
- III.5. Ak kvalifikačné/validačné protokoly a inú dokumentáciu dodáva tretia strana, ktorá poskytuje validačné služby, príslušní pracovníci miesta výroby pred schválením potvrdia ich vhodnosť a zhodu s internými postupmi. Protokoly dodávateľa sa môžu pred použitím doplniť o ďalšiu dokumentáciu/testovacie protokoly.
- III.6. Akékoľvek významné zmeny schváleného protokolu počas vykonávania (napr. kritériá prijateľnosti, operačné parametre atď.) sa zdokumentujú ako odchýlka a vedecky zdôvodnia.
- III.7. Výsledky, ktoré nespĺňajú vopred stanovené kritériá prijateľnosti, sa zaznamenajú ako odchýlka a podrobia sa úplnému vyšetreniu. Dôsledky pre stav kvalifikácie/validácie sa rozoberú v správe.
- III.8. O preskúmaní a záveroch kvalifikácie/validácie sa podá správa a získané výsledky sa zhrnú v porovnaní s kritériami prijateľnosti. Akékoľvek následné zmeny kritérií prijateľnosti sa vedecky zdôvodnia a predloží sa konečné odporúčanie týkajúce sa výsledku kvalifikácie/validácie.
- III.9. Formálne prepustenie na ďalší krok procesu kvalifikácie/validácie schvaľujú príslušní zodpovední pracovníci buď ako súčasť schválenia správy o kvalifikácii/validácii, alebo ako samostatný súhrnný dokument. V prípade, že určité kritériá prijateľnosti alebo odchýlky neboli úplne vyriešené a existuje zdokumentované posúdenie, ktoré potvrdzuje, že tieto okolnosti nemajú významný vplyv na ďalšiu činnosť, môže sa udeliť podmienené schválenie prechodu na ďalší krok kvalifikácie/validácie.

IV. KVALIFIKAČNÉ KROKY PRE ZARIADENIA, PRIESTORY, VYBAVENIE A SYSTÉMY

- IV.1. Pri kvalifikačných činnostiach sa zohľadňujú všetky kroky, od počiatočného vypracovania špecifikácie používateľských požiadaviek až po konečné použitie zariadení, priestorov, vybavenia alebo systému. Hoci sa konkrétne kroky/kritériá majú prispôbiť konkrétnym charakteristikám projektu, hlavné kroky a niektoré kritériá, ktoré môžu byť zahrnuté do jednotlivých krokov, sú na orientačné účely uvedené v oddieloch IV.2 až IV.7.

IV.2. Špecifikácia používateľských požiadaviek

Špecifikácie zariadení, priestorov, vybavenia alebo systémov sa stanovujú v špecifikácii používateľských požiadaviek alebo v dokumente s funkčnou špecifikáciou. Pri tomto kroku sa vytvoria základné prvky kvality a všetky riziká sa zmiernia na prijateľnú úroveň. Špecifikácia používateľských požiadaviek je referenčným bodom počas celého životného cyklu validácie.

IV.3. Dizajnová kvalifikácia

Dizajnová kvalifikácia je zdokumentované overenie, že navrhovaná konštrukcia zariadení, priestorov, vybavenia alebo systémov je vhodná na zamýšľaný účel. Dizajnovou kvalifikáciou sa takisto preukáže a zdokumentuje zhoda konštrukcie so správnou výrobnou praxou. Pri dizajnovej kvalifikácii sa overujú požiadavky špecifikácie používateľských požiadaviek.

IV.4. **Továrenské akceptačné testy/akceptačné testy na mieste**

V prípade potreby sa zariadenie môže pred dodaním vyhodnotiť na pracovisku dodávateľa. To môže byť dôležité najmä v prípade nových alebo zložitých technológií.

Ak je to vhodné, pred inštaláciou sa na pracovisku dodávateľa potvrdí, že zariadenie spĺňa špecifikáciu používateľských požiadaviek/funkčnú špecifikáciu.

Ak je to vhodné a odôvodnené, preskúmanie dokumentácie a niektoré testy sa môžu vykonať ako súčasť továrenských akceptačných testov alebo iných krokov bez toho, aby sa potom museli opakovať na mieste výroby ako súčasť inštallačnej kvalifikácie alebo prevádzkovej kvalifikácie, za predpokladu, že sa preukáže, že preprava a inštalácia neovplyvnili funkčnosť.

Továrenské akceptačné testy môžu byť doplnené o vykonanie akceptačných testov na mieste po prijatí zariadenia na mieste výroby.

IV.5. **Inštallačná kvalifikácia**

Inštallačná kvalifikácia je zdokumentovaným overením toho, že inštalované alebo upravené zariadenia, priestory, vybavenie alebo systémy sú v súlade so schválenou konštrukciou a odporúčaniami výrobcu.

Inštallačná kvalifikácia zahŕňa okrem iného:

- a) overenie správnej inštalácie komponentov, techniky, zariadení, potrubia a služieb podľa technických výkresov a špecifikácií;
- b) overenie správnej inštalácie podľa vopred stanovených kritérií;
- c) získanie a porovnanie operačných a pracovných pokynov a požiadaviek na údržbu od dodávateľov;
- d) kalibráciu prístrojov;
- e) overenie konštrukčných materiálov.

IV.6. **Prevádzková kvalifikácia**

Prevádzková kvalifikácia je zdokumentovaným overením toho, že inštalované alebo upravené zariadenia, priestory, vybavenie alebo systémy fungujú v predpokladaných operačných rozsahoch v súlade so zamýšľaným účelom. Kým prevádzková kvalifikácia zvyčajne nasleduje po inštallačnej kvalifikácii, v závislosti od zložitosti zariadenia sa môže vykonať kombinovaná inštallačná/prevádzková kvalifikácia.

Prevádzková kvalifikácia okrem iného zahŕňa:

- testy, ktoré boli vyvinuté na základe poznatkov o procesoch, systémoch a zariadeniach s cieľom zabezpečiť, aby systém fungoval tak, ako bol nadizajnovaný,
- testy na potvrdenie horných a dolných operačných limitov vrátane najhorších možných podmienok.

IV.7. **Výkonnostná kvalifikácia**

Výkonnostná kvalifikácia je zdokumentovaným overením toho, že zariadenia, priestory, vybavenie alebo systémy sú spôsobilé fungovať efektívne a reprodukovateľne na základe schválených špecifikácií a výrobného procesu. Hoci sa tento krok spravidla uskutočňuje po úspešnom ukončení inštallačnej a prevádzkovej kvalifikácie, v niektorých prípadoch môže byť vhodné vykonať ho v spojení s prevádzkovou kvalifikáciou alebo validáciou procesu.

Výkonnostná kvalifikácia zahŕňa testy s použitím výrobných materiálov, kvalifikovaných náhrad alebo napodobeniny produktu, pri ktorých sa preukázalo rovnocenné správanie za bežných operačných podmienok v najhoršom scenári z hľadiska veľkosti šarží. Frekvencia vzorkovania na potvrdenie medzioperačnej kontroly je odôvodnená.

Testy sa týkajú celého operačného rozsahu zamýšľaného procesu, pokiaľ nie sú k dispozícii zdokumentované dôkazy z vývojových fáz potvrdzujúce operačné rozsahy.

Dalšie požiadavky

- IV.8. Kvalita pary, vody, vzduchu a iných plynov sa po inštalácii potvrdí v súlade s uvedeným postupom. V trvaní a miere kvalifikácie sa primerane zohľadnia sezónne zmeny (ak je to relevantné) a zamýšľané použitie vybavenia.
- IV.9. V prípadoch, keď môže dôjsť k priamemu kontaktu s produktom (napr. vykurovacie, ventilačné a klimatizačné systémy) alebo k nepriamemu kontaktu (napr. prostredníctvom výmenníkov tepla), sa vykoná posúdenie rizika, aby sa zmiernilo riziko zlyhania.
- IV.10. Kvalifikácia zariadení používaných na primárne obaly sa vykonáva pri minimálnych a maximálnych operačných rozsahoch stanovených pre kritické parametre procesu, ako je teplota, rýchlosť stroja a tlak pri utesňovaní.

V. REKVALIFIKÁCIA

- V.1. Zariadenia, priestory, vybavenie a systémy sa v primeraných intervaloch prehodnocujú, aby sa potvrdilo, že sú naďalej vhodné na zamýšľané operácie.
- V.2. Potreba rekvalifikácie (napr. po zmenách zariadení/systémov) sa vyhodnocuje na základe zásad riadenia rizík pre kvalitu.

VI. VALIDÁCIA PROCESU

VI.1. **Všeobecné požiadavky**

- VI.1.1. Validácia procesu predstavuje zdokumentovaný dôkaz toho, že proces, ktorý sa vykonáva v rámci stanovených parametrov, je spôsobilý fungovať efektívne a reprodukovateľne s cieľom vyrobiť veterinárny liek v rámci požadovaných špecifikácií a atribútov kvality a v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh.
- VI.1.2. Validáciou procesu sa preukáže, že proces je spôsobilý konzistentne spĺňať všetky atribúty kvality a parametre procesu, ktoré sú dôležité na zabezpečenie požadovanej kvality produktu. Klasifikácia parametrov procesu a atribútov kvality ako kritických alebo nekritických sa vykonáva so zreteľom na dostupné znalosti produktu a procesu ⁽¹⁾ a na základe posúdenia rizík, pričom je riadne zdokumentovaná.
- VI.1.3. Pred uvedením veterinárnych liekov na trh sa preukáže, že výrobné postupy sú spôsobilé zabezpečiť konzistentnú výrobu produktu požadovanej kvality a v súlade s požiadavkami stanovenými v povolení na uvedenie na trh. Retrospektívna validácia nie je prijateľná.
- VI.1.4. Validácia procesu pre nové produkty sa vzťahuje na všetky zamýšľané sily uvádzané na trh a všetky miesta výroby. V prípade nových produktov môže byť odôvodnený bracketing na základe rozsiahlych poznatkov o procese z vývojového kroku v spojení s vhodným programom priebežného overovania.
- VI.1.5. V prípade validácie procesov pre produkty, ktoré sa prenášajú z jedného miesta na druhé alebo v rámci toho istého výrobného miesta, možno počet validačných šarží znížiť bracketingom. Tento prístup je vedecky odôvodnený na základe existujúcich poznatkov o produkte. V odôvodnených prípadoch sa bracketing môže použiť aj pre rôzne sily, veľkosti šarže a veľkosti balení/typy obalov.
- VI.1.6. Šarže používané na validáciu procesu majú zvyčajne rovnakú veľkosť ako šarže zamýšľané na komerčnú výrobu, a preto je použitie akejkoľvek inej veľkosti šarže riadne odôvodnené.

⁽¹⁾ Primeraná znalosť procesu je dôležitá najmä v prípade, že sa používa koncepcia rozpätia výrobných parametrov, ako aj pri vývoji akýchkoľvek matematických modelov.

VI.1.7. Zariadenia, priestory, vybavenie a systémy používané na validáciu procesu sú kvalifikované. Okrem toho sa testovacie metódy používané na validáciu procesu validujú na zamýšľané použitie.

VI.1.8. Validáčne šarže sa môžu prepustiť na trh len vtedy, keď je to vopred stanovené a za predpokladu, že sú v súlade so správnou výrobnou praxou (vrátane validačných kritérií prijateľnosti alebo kritérií kontinuálneho overovania procesu) a s podmienkami povolenia na uvedenie na trh.

VI.2. Tradičná validácia procesu

VI.2.1. Pri tzv. tradičnom prístupe sa vyrobí niekoľko šarží hotového produktu za rutinných podmienok, aby sa potvrdila reprodukovateľnosť.

VI.2.2. Hoci sa vo všeobecnosti považuje za prijateľné, že minimálne tri po sebe nasledujúce šarže vyrobené za rutinných podmienok môžu tvoriť validáciu procesu, počet šarží použitých na validáciu procesu sa odôvodní na základe posúdenia rizík, pri ktorom sa zohľadňuje zložitosť procesu a variabilita výsledkov procesu, ako aj ďalšie relevantné faktory.

Alternatívny počet šarží môže byť odôvodnený s prihliadnutím na to, či sa používajú štandardné výrobné metódy a či sa na danom mieste výroby už vyrábajú/používajú podobné produkty alebo postupy. Počiatočnú validáciu s tromi šaržami môže byť potrebné doplniť o ďalšie údaje získané z nasledujúcich šarží ako súčasť priebežného overovania procesu.

VI.2.3. Vypracuje sa validačný protokol procesu, v ktorom sa stanovujú kritické parametre procesu (t. j. parametre procesu, ktorých variabilita má vplyv na kritické atribúty kvality, a ktoré sa preto monitorujú alebo kontrolujú, aby sa zabezpečila požadovaná kvalita produktu), kritické atribúty kvality (t. j. fyzikálne, chemické, biologické alebo mikrobiologické charakteristiky, ktoré sa kontrolujú, aby sa zabezpečila požadovaná kvalita produktu) a súvisiace kritériá prijateľnosti na základe vývojových údajov alebo poznatkov o procese.

VI.2.4. Validáčne protokoly procesu okrem iného zahŕňajú tieto prvky:

- a) krátky opis procesu a odkaz na príslušný záznam o šarži;
- b) funkcie a zodpovednosti;
- c) súhrn kritických atribútov kvality, ktoré sa majú vyšetriť;
- d) súhrn kritických parametrov procesu a s nimi súvisiacich limitov;
- e) súhrn ďalších (nekritických) atribútov a parametrov, ktoré sa majú vyšetriť alebo monitorovať počas validačnej činnosti, a dôvody ich zahrnutia;
- f) zoznam zariadení/priestorov, ktoré sa majú použiť (vrátane meracích/monitorovacích/záznamových zariadení), spolu so stavom kalibrácie;
- g) zoznam analytických metód a prípadnú validáciu metód;
- h) navrhnuté medzioperačné kontroly s kritériami prijateľnosti a dôvody, pre ktoré boli jednotlivé medzioperačné kontroly vybrané;
- i) dodatočné testovanie, ktoré sa má vykonať s kritériami prijateľnosti;
- j) vzorkovací plán a jeho odôvodnenie;
- k) metódy zaznamenávania a vyhodnocovania výsledkov;
- l) proces prepúšťania a certifikácie šarží (ak je to vhodné).

VI.3. Kontinuálne overovanie procesu

VI.3.1. Kontinuálne overovanie procesu sa môže použiť ako alternatíva k tradičnej validácii procesu v prípade produktov vyvinutých na základe prístupu „quality by design“, ak sa vo vývojovej fáze vedecky zistilo, že zavedená stratégia kontroly poskytuje vysoký stupeň zabezpečenia kvality produktu.

VI.3.2. Stanoví sa metóda, ktorou sa proces overuje. Existuje vedecky podložená stratégia kontroly požadovaných vlastností prichádzajúcich materiálov, kritických atribútov kvality a kritických parametrov procesu. Stratégia kontroly sa pravidelne vyhodnocuje. Ako nástroje sa môžu použiť procesná analytická technológia a viacrozmerná štatistická medzioperačná kontrola.

VI.3.3. Počet šarží potrebných na preukázanie toho, že proces je spôsobilý konzistentne vyrábať produkt požadovanej kvality a v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh, sa stanoví pre každý prípad osobitne, pričom sa zohľadnia špecifiká produktu a uplatnia sa zásady riadenia rizík pre kvalitu.

VI.4. **Hybridný prístup**

VI.4.1. Ak existuje značné množstvo poznatkov o produkte a procese získaných z výrobných skúseností a údajov o šaržiach z minulosti, môže sa použiť hybrid tradičného prístupu a kontinuálneho overovania procesu.

VI.4.2. Tento prístup sa môže použiť aj na všetky validačné činnosti po zmenách alebo počas priebežného overovania procesu, aj keď bol produkt počiatočne validovaný tradičným prístupom.

VI.5. **Priebežné overovanie procesu počas životného cyklu**

VI.5.1. Priebežné overovanie procesu predstavuje zdokumentovaný dôkaz toho, že výrobný proces je spôsobilý zabezpečiť konzistentnú výrobu produktu požadovanej kvality a v súlade s požiadavkami stanovenými v povolení na uvedenie na trh. Priebežné overovanie procesu je uplatniteľné bez ohľadu na prístup použitý pri validácii procesov (tradičný, kontinuálny alebo hybridný).

VI.5.2. Miera a frekvencia priebežného overovania procesu sa pravidelne prehodnocuje s ohľadom na úroveň pochopenia procesu a výkonnosti procesu.

VI.5.3. Priebežné overovanie procesu sa vykonáva na základe schváleného protokolu alebo rovnocenných dokumentov a vypracuje sa správa, v ktorej sa zdokumentujú získané výsledky. V prípade potreby sa na podporu akýchkoľvek záverov použijú štatistické nástroje.

VI.5.4. Priebežné overovanie procesu sa používa počas celého životného cyklu produktu na podporu validovaného stavu produktu, pričom sa zohľadňuje výsledok preskúmania kvality produktu. Zvážia sa aj postupné zmeny v čase a posúdi sa potreba akýchkoľvek ďalších opatrení, napr. rozšíreného odberu vzoriek.

VI.6. **Súbežná validácia**

VI.6.1. Za výnimočných okolností, keď je vysoký pomer prínosu a rizika pre ošetrované zviera, môže byť prijateľné neukončiť validačný program pred začatím rutinej výroby a môže sa použiť súbežná validácia. Rozhodnutie vykonať súbežnú validáciu však musí byť odôvodnené, zdokumentované a schválené oprávnenými pracovníkmi.

VI.6.2. V prípade, že bol prijatý prístup súbežnej validácie, je k dispozícii dostatok údajov na podporu záveru, že každá daná šarža produktu je jednotná a splňa stanovené kritériá prijateľnosti. Výsledky a závery sa formálne zdokumentujú a pred certifikáciou šarže sú k dispozícii kvalifikovanej osobe.

VII. VALIDÁCIA TESTOVACÍCH METÓD

- VII.1. Analytické metódy, ktoré sa používajú na výrobu alebo kontrolu veterinárnych liekov (vrátane metód podporujúcich validáciu a kvalifikáciu), sa validujú. Validácia preukáže vhodnosť analytických metód na zamýšľaný účel.
- VII.2. Analytické postupy, ktoré sú buď opísané v Európskom liekopise, liekopise členského štátu, alebo sú spojené s monografiou konkrétneho produktu a vykonávajú sa podľa danej monografie, sa vo všeobecnosti považujú za validované. V takýchto prípadoch sa overí vhodnosť validovaného testu na zamýšľaný účel.
- VII.3. Ak sa vykonáva mikrobiologické testovanie produktu, metóda sa validuje, aby sa potvrdilo, že produkt neovplyvňuje obnovu mikroorganizmov.
- VII.4. Ak sa vykonáva mikrobiologické testovanie povrchov v čistých miestnostiach, testovacia metóda sa validuje, aby sa potvrdilo, že použitie dezinfekčných prostriedkov neovplyvňuje obnovu mikroorganizmov.

VIII. VALIDÁCIA ČISTENIA

- VIII.1. Validácia čistenia predstavuje zdokumentovaný dôkaz toho, že daný postup čistenia reprodukovateľne odstraňuje kontaminanty, rezíduá predchádzajúceho produktu a čistiace prostriedky pod vopred stanovenú hranicu. Validácia čistenia je potrebná na potvrdenie účinnosti čistiacich postupov pre každé zariadenie prichádzajúce do kontaktu s produktom.
- VIII.2. Ak je to vedecky odôvodnené, môžu sa používať simulačné látky (t. j. materiály, ktoré sa veľmi podobajú osobitným charakteristikám príslušného produktu).
- VIII.3. Validácia čistenia pre podobné typy zariadení sa môže zoskupiť za predpokladu, že je to riadne odôvodnené.
- VIII.4. Vizuálna kontrola čistoty je síce súčasťou kritérií prijateľnosti pri validácii čistenia, ale toto kritérium samo osebe vo všeobecnosti nestačí. Okrem toho opätovné čistenie a opätovné testovanie, kým sa nedosiahnu prijateľné výsledky rezíduí, sa nepovažuje za prijateľný prístup.
- VIII.5. Uznáva sa, že validácia čistenia môže trvať určitý čas a že v takýchto prípadoch je potrebné overovanie⁽²⁾ po každej šarži, kým sa validácia nedokončí. Pri uplatnení tohto prístupu je k dispozícii dostatok údajov z overovania na podporu záveru, že zariadenia sú čisté a k dispozícii na ďalšie použitie.
- VIII.6. Pri validácii sa zohľadní úroveň automatizácie procesu čistenia. Ak sa používa automatický proces, validuje sa špecifikovaný bežný operačný rozsah vybavenia a zariadení.
- VIII.7. Vykoná sa hodnotenie s cieľom určiť variabilné faktory, ktoré ovplyvňujú účinnosť a výkonnosť postupu čistenia (napr. obsluha, úroveň podrobnosti postupov, ako je čas preplachovania atď.). Ak boli identifikované variabilné faktory, ako základ pre štúdie validácie čistenia sa použijú najhoršie scenáre.

⁽²⁾ Na účely tejto prílohy je „overovanie čistenia“ zhromažďovanie dôkazov prostredníctvom chemickej analýzy po každej šarži/kampani s cieľom preukázať, že rezíduá predchádzajúceho produktu alebo čistiacich prostriedkov sa znížili pod vedecky stanovený maximálny limit.

- VIII.8. Limity pre prenos rezíduí produktu sú založené na toxikologickom hodnotení⁽³⁾. Odôvodnenie zvolených limitov sa zdokumentuje v posúdení rizík vrátane všetkých podporných odkazov. Stanovia sa aj limity na odstránenie použitých čistiacich prostriedkov. V kritériách prijateľnosti sa zohľadňuje potenciálny kumulatívny účinok viacerých použitých zariadení. Možné sú však tieto úpravy:
- a) je známe, že terapeutické makromolekuly a peptidy pri expozícii extrémnemu pH a/alebo teplu degradujú a denaturujú a môžu sa stať farmakologicky neúčinnými. Za týchto okolností sa preto nemusí použiť toxikologické hodnotenie;
 - b) ak nie je možné testovať na osobitné rezíduá produktu, môžu sa vybrať iné reprezentatívne parametre, napr. celkový obsah organického uhlíka a vodivosť.
- VIII.9. Pri vypracúvaní validačných protokolov čistenia sa zohľadňuje riziko v podobe mikrobiálnej kontaminácie a kontaminácie endotoxínmi.
- VIII.10. Pri stanovovaní času výdrže znečisteného a čistého stavu pre proces čistenia sa zohľadní vplyv času medzi výrobou a čistením a času medzi čistením a použitím.
- VIII.11. Ak sa vyrába kampaňovo, zváži sa vplyv na jednoduchosť čistenia na konci kampane a maximálna dĺžka kampane (v čase a/alebo počte šarží) je základom pre validáciu čistenia.
- VIII.12. Ak sa ako model validácie čistenia používa prístup najhoršieho scenára produktu, poskytnú sa vedecké odôvodnenie výberu najhoršieho scenára produktu a posúdenia vplyvu nových produktov. Kritériá na určenie najhoršieho scenára môžu zahŕňať rozpustnosť, čistiteľnosť, toxicitu a účinnosť.
- VIII.13. Vo validačných protokoloch pre čistenie sa špecifikujú alebo uvádzajú miesta, ktoré sa majú vzorkovať, a odôvodnenie výberu týchto miest a stanovujú sa kritériá prijateľnosti.
- VIII.14. Vzorkovanie sa môže vykonávať výterom, preplachovaním alebo inak v závislosti od výrobných zariadení. Použité materiály a vzorkovacia metóda nesmú ovplyvniť výsledok. Preukáže sa, že pri použitých vzorkovacích metódach je možná obnova zo všetkých materiálov, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom v zariadeniach a ktoré sa vzorkovali.
- VIII.15. Postup čistenia sa vykoná primeraný počet ráz na základe posúdenia rizík a spĺňa kritériá prijateľnosti, aby sa preukázalo, že metóda čistenia je validovaná.
- VIII.16. Ak je proces čistenia neúčinný alebo nie je vhodný pre niektoré zariadenie, zavedie sa špeciálne zariadenie alebo iné vhodné opatrenia.
- VIII.17. Ak sa zariadenia čistia manuálne, účinnosť manuálneho procesu sa potvrdzuje v odôvodnenej frekvencii.

⁽³⁾ Pozri EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (Usmernenie EMA o stanovení limitných hodnôt expozície na základe údajov o vplyve na zdravie na účely použitia pri určovaní rizika pri výrobe rôznych liekov v spoločných priestoroch).

PRÍLOHA VI

VZOR HLAVNÉHO SÚBORU O MIESTE VÝROBY

- Poznámka* č. 1: Hlavný súbor o mieste výroby sa týka farmaceutických činností vykonávaných na konkrétnom mieste výroby. Ak sa na mieste výroby vykonáva len časť výrobného procesu, hlavný súbor o mieste výroby sa musí týkať len týchto činností (napr. analýza, balenie).
- Poznámka* č. 2: Hlavný súbor o mieste výroby obsahuje primerané informácie, ale, pokiaľ možno, nesmie presiahnuť 25 až 30 strán plus dodatky. Dokument je čitateľný pri tlači na listy papiera vo formáte A4.
- Poznámka* č. 3: Hlavný súbor o mieste výroby sa aktualizuje a je reprezentatívny pre aktuálne činnosti. Hlavný súbor o mieste výroby obsahuje číslo vydania, dátum nadobudnutia účinnosti a dátum, do ktorého sa má preskúmať. Každý dodatok môže mať individuálny dátum účinnosti a môže sa naň vzťahovať osobitný dátum preskúmania.

1. VŠEOBECNÉ INFORMÁCIE O VÝROBCOVI

1.1. Kontaktné informácie o výrobcovi

- Názov a adresa sídla výrobcu.
- Názov a adresa miesta výroby, budov a výrobných jednotiek nachádzajúcich sa na mieste výroby.
- Kontaktné údaje výrobcu vrátane telefónneho čísla na pracovníkov, ktorých možno kontaktovať v prípade chýb produktu alebo jeho stiahnutia z trhu (toto číslo je vždy funkčné, a to aj mimo pracovného času).
- Identifikačné číslo miesta výroby pomocou geolokalizačného systému, ako je Galileo alebo GPS. Okrem toho pre predloženie hlavného súboru o mieste výroby v EHP je povinný systém OMS ⁽¹⁾.

1.2. Povolené farmaceutické výrobné činnosti miesta výroby

- Ako dodatok 1 sa poskytne kópia platného povolenia na výrobu vydaného relevantným príslušným orgánom. Prípadne sa môže uviesť odkaz na databázu EudraGMDP (ak je to vhodné). V prípadoch, keď relevantný príslušný orgán nevydal povolenie na výrobu, sa táto okolnosť vysvetlí.
- Stručný opis výroby, kontroly, skladovania, dovozu, vývozu, prepravy alebo iných činností povolených relevantnými príslušnými orgánmi vrátane zahraničných orgánov s odkazom na povolené liekové formy/farmaceutické činnosti, ak sa na ne nevzťahuje povolenie na výrobu.
- Ako dodatok 2 sa poskytne zoznam s typom produktov, ktoré sa v súčasnosti vyrábajú na mieste výroby, ak nie je zahrnutý v dodatku 1 alebo v položke databázy EudraGMDP.
- Zoznam inšpekcií správnej výrobnéj praxe na mieste výroby za posledných päť rokov vrátane dátumov a názvu/krajiny príslušného orgánu, ktorý inšpekciu vykonal.
- Ako dodatok 3 sa poskytne kópia aktuálneho certifikátu o správnej výrobnéj praxi alebo odkaz na databázu EudraGMDP.

1.3. Akékoľvek iné výrobné činnosti vykonávané na mieste výroby

- Opis nefarmaceutických činností na mieste výroby, ak existujú.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. SYSTÉM RIADENIA KVALITY VÝROBCU

2.1. Systém riadenia kvality výrobcu

- Stručný opis systémov riadenia kvality v spoločnosti a odkaz na používané štandardy.
- Zodpovednosti súvisiace s udržiavaním systému kvality vrátane zodpovedností vrcholového manažmentu.
- Informácie o činnostiach, pre ktoré je miesto výroby akreditované a certifikované, vrátane dátumov a obsahu akreditácií a názvov akreditačných orgánov.

2.2. Postup prepúšťania hotových produktov

- Podrobný opis kvalifikačných požiadaviek (vzdelanie a pracovné skúsenosti) oprávnených/kvalifikovaných osôb zodpovedných za postupy certifikácie a prepúšťania šarží.
- Všeobecný opis postupu certifikácie a prepúšťania šarží.
- Stručný opis procesu prepúšťania šarží vrátane konkrétnych úloh oprávnenej/kvalifikovanej osoby a opatrení na zabezpečenie zhody s povolením na uvedenie na trh (v prípade potreby).
- Dohody medzi oprávnenými/kvalifikovanými osobami, ak je zapojených viacero oprávnených/kvalifikovaných osôb.
- Vyhlásenie o tom, či sa pri stratégii kontroly využíva procesná analytická technológia, prepúšťanie v reálnom čase alebo parametrické prepúšťanie.

2.3. Riadenie dodávateľov a zmluvných partnerov

- Stručné zhrnutie dodávateľského reťazca a programu externého auditu.
- Stručný opis kvalifikačného systému zmluvných partnerov, výrobcov účinných farmaceutických látok a iných dodávateľov kritických materiálov.
- Opatrenia na zabezpečenie zhody vyrábaných produktov s usmerneniami pre transmisívnu spongiformnú encefalopatiu, ak je to vhodné.
- Opatrenia na riešenie prípadov, keď vznikne podozrenie, že produkty, nerozplnené produkty (t. j. nebalené tablety), účinné farmaceutické látky alebo pomocné látky sú podvodné/falšované, alebo keď sú takéto položky identifikované.
- Využívanie externej vedeckej, analytickej alebo inej technickej pomoci v súvislosti s výrobou alebo kontrolnými činnosťami.
- Ako dodatok 4 sa poskytne zoznam zmluvných výrobcov a laboratórií vrátane adries a príslušných kontaktných informácií a vývojové diagramy dodávateľských reťazcov pre externe zabezpečované výrobné činnosti a činnosti kontroly kvality (napr. sterilizácia materiálu primárneho obalu pre aseptické procesy, testovanie vstupných surovín atď.).
- Stručný prehľad rozdelenia zodpovedností medzi objednávateľa a dodávateľa v súvislosti s dodržiavaním povolenia na uvedenie na trh (ak nie je zahrnutý v bode 2.2).

2.4. Riadenie rizík pre kvalitu

- Stručný opis metodík riadenia rizík pre kvalitu používaných výrobcom.
- Rozsah a zameranie riadenia rizík pre kvalitu vrátane stručného opisu všetkých činností, ktoré sa vykonávajú na podnikovej úrovni, a činností, ktoré sa vykonávajú na miestnej úrovni. Uvedie sa každé uplatnenie systému riadenia rizík pre kvalitu s cieľom zabrániť prerušeniu dodávok v súvislosti s problémami pri výrobe.

2.5. Preskúmania kvality produktov

- Stručný opis použitých metodík.

3. PRACOVNÍCI

- Ako dodatok 5 sa poskytne organizačná schéma zobrazujúca pozície/funkcie v oblasti riadenia kvality, výroby a kontroly kvality vrátane vyššieho manažmentu a kvalifikovaných osôb.
- Počet pracovníkov zapojených do riadenia kvality, výroby, kontroly kvality a skladovania.

4. PRIESTORY A ZARIADENIA

4.1. Priestory

- Krátky opis závodu vrátane veľkosti miesta výroby a zoznamu budov. Ak sa výroba pre rôzne krajiny uskutočňuje v rôznych budovách na mieste výroby, budovy sa uvedú v zozname s identifikovanými cieľovými trhmi (ak neboli identifikované v bode 1.1).
- Jednoduchý plán alebo opis výrobných priestorov s uvedením mierky (architektonické ani technické výkresy sa nevyžadujú).
- Ako dodatok 6 sa poskytnú plány a vývojové diagramy výrobných priestorov, pričom sa uvádza klasifikácia miestností a tlakové rozdiely medzi susediacimi priestormi a výrobné činnosti (t. j. príprava, plnenie, skladovanie, balenie atď.) v týchto miestnostiach.
- Ako súčasť dodatku 6 sa poskytnú plány skladov a skladovacích priestorov s prípadným vyznačením osobitných priestorov na skladovanie a manipuláciu s vysokotoxickými, nebezpečnými a senzibilizujúcimi materiálmi.
- V prípade potreby stručný opis osobitných podmienok skladovania, pokiaľ už nie sú uvedené v pláne.

4.1.1. Stručný opis systémov vykurovania, vetrania a klimatizácie:

- Zásady stanovenia prívodu vzduchu, teploty, vlhkosti, tlakových rozdielov a rýchlosti výmeny vzduchu, zásady recirkulácie vzduchu (%).

4.1.2. Stručný opis systémov pre vodu:

- Odkazy na kvalitu vyrábanej vody.
- V dodatku 7 sa poskytnú schematické výkresy systémov.

4.1.3. Stručný opis ďalšieho relevantného vybavenia, ako je para, stlačený vzduch, dusík atď.

4.2. Zariadenia

4.2.1. Ako dodatok 8 sa poskytne zoznam hlavných výrobných a kontrolných laboratórnych zariadení s identifikovanými kritickými položkami.

4.2.2. Čistenie a sanitácia:

- Stručný opis metód čistenia a sanitácie povrchov, ktoré prichádzajú do kontaktu s produktom (t. j. manuálne čistenie, automatické čistenie na mieste výroby atď.).

4.2.3. Automatizované systémy kritické pre správnu výrobnú prax:

- Opis automatizovaných systémov kritických pre správnu výrobnú prax [okrem programovateľných logických automatov (PLC) špecifických pre zariadenie].

5. DOKUMENTÁCIA

- Stručný opis dokumentačného systému (t. j. elektronický, manuálny).
- V prípade potreby sa poskytne zoznam typov dokumentov/záznamov uložených alebo archivovaných mimo miesta výroby (vrátane farmakovigilančných údajov, ak je to vhodné), ako aj názov a adresa miesta ich uloženia a odhad času potrebného na získanie dokumentov z archívu mimo miesta výroby.

6. VÝROBA

6.1. Typ produktov ⁽²⁾

- Typ vyrábaných produktov vrátane zoznamu liekových foriem.
- Toxické alebo nebezpečné látky, s ktorými sa manipuluje (napr. s vysokou farmakologickou aktivitou a/alebo so senzibilizujúcimi vlastnosťami).
- Typy produktov vyrábané vo vyhradených priestoroch alebo v rámci kampane, ak je to vhodné.
- Použitá procesná analytická technológia, ak sa uplatňuje: všeobecný prehľad o príslušnej technológii a súvisiacich automatizovaných systémoch.

6.2. Validácia procesu

- Stručný opis všeobecnej politiky validácie procesu.
- Stručný opis politiky opätovného spracovania alebo prepracovania.

6.3. Riadenie materiálu a skladovanie

- Stručný opis opatrení na manipuláciu s materiálmi používanými vo výrobe vrátane obalových materiálov, ako aj s nerozplnenými produktmi a hotovými produktmi. Opisuje sa aj vzorkovanie, karanténa, prepúšťanie a skladovanie.
- Stručný opis opatrení na manipuláciu so zamietnutými materiálmi a produktmi.

7. KONTROLA KVALITY

- Stručný opis činností kontroly kvality vykonaných na mieste výroby z hľadiska fyzikálneho, chemického, mikrobiologického a biologického testovania.

8. PREPRAVA, SŤAŽNOSTI, CHYBY PRODUKTOV A STIAHNUTIA Z TRHU

8.1. Prepravné opatrenia (podľa úlohy výrobcu)

- Typy (držitelia veľkoobchodných licencií, držitelia výrobných licencií atď.) a sídla (EÚ/EHP, USA atď.) spoločností, ktorým sa odosielajú produkty z miesta výroby.
- Opis systému používaného na overenie toho, či je každý klient/príjemca zákonne oprávnený prijímať produkty od výrobcu.
- Stručný opis systému na zabezpečenie vhodných podmienok prostredia počas prepravy, napr. monitorovanie/kontrola teploty.
- Opatrenia na distribúciu produktov a metódy, ktorými sa udržiava vysledovateľnosť produktov.
- Opatrenia prijaté s cieľom zabrániť tomu, aby sa produkty výrobcov dostali do nelegálneho dodávateľského reťazca.

⁽²⁾ Krížový odkaz na informácie poskytnuté v dodatku 1 alebo 2 je prípustný.

8.2. Sťažnosti, chyby produktov a stiahnutia z trhu

- Stručný opis systému vybavovania sťažností, chýb produktov a stiahnutí z trhu.

9. VNÚTORNÉ INŠPEKCIE

- Stručný opis systému vnútorných inšpekcií so zameraním na kritériá používané pri výbere priestorov, na ktoré sa majú vzťahovať plánované inšpekcie, praktické opatrenia a následné činnosti.

Dodatky

- Dodatok 1: Kópia platného povolenia na výrobu.
- Dodatok 2: Zoznam vyrábaných liekových foriem vrátane INN názvov alebo bežných názvov (ak sú k dispozícii) použitých účinných farmaceutických látok.
- Dodatok 3: Kópia platného certifikátu o správnej výrobní praxi.
- Dodatok 4: Zoznam zmluvných výrobcov a laboratórií vrátane adries a kontaktných informácií a vývojové diagramy dodávateľských reťazcov pre tieto externe zabezpečované činnosti.
- Dodatok 5: Organizačné schémy.
- Dodatok 6: Plány výrobných priestorov vrátane materiálových a personálnych tokov a všeobecných vývojových diagramov výrobných procesov jednotlivých typov produktov (liekových foriem) a plány skladov a skladovacích priestorov.
- Dodatok 7: Schematické výkresy systémov pre vodu.
- Dodatok 8: Zoznam hlavných výrobných a laboratórnych zariadení.

PRÍLOHA VII

POUŽÍVANIE IONIZUJÚCEHO ŽIARENIA PRI VÝROBE VETERINÁRNYCH LIEKOV

I. VŠEOBECNE

Požiadavky stanovené v tejto prílohe sa vzťahujú na používanie ionizujúceho žiarenia pri výrobe veterinárnych liekov. Osobitné požiadavky stanovené v tejto prílohe sa vzťahujú len na proces ionizujúceho žiarenia, ostatné aspekty výrobného procesu sú podľa potreby v súlade s požiadavkami stanovenými v tomto nariadení.

Požadovaná dávka žiarenia, ktorá sa má použiť, vrátane príslušných limitov, sa stanoví v povolení na uvedenie na trh.

II. PRIESTORY

Priestory sú skonštruované a prevádzkované tak, aby sa oddelili ožiarené nádoby od neožiarených, a tým sa zabránilo ich krížovej kontaminácii. Ak sa s materiálmi manipuluje v uzavretých nádobách na ožarovanie, nemusí byť potrebné oddeliť materiály určené na použitie pri výrobe liekov od iných typov materiálov za predpokladu, že neexistuje riziko kontaminácie prvých uvedených materiálov druhými. Je vylúčená akákoľvek možnosť kontaminácie produktov rádionuklidom zo zdroja.

III. ZARIADENIA

III.1. **Dozimetre**

III.1.1. Používané dozimetre sa kalibrujú podľa príslušných štandardov. Obdobie platnosti kalibrácie sa písomne zdokumentuje s príslušným odôvodnením a dodržiava sa.

III.1.2. Na stanovenie kalibračnej krivky dozimetrov a na meranie zmeny ich absorpcie po ožarení sa zvyčajne používa ten istý prístroj. Ak sa použije iný prístroj, stanoví sa absolútna absorpcia každého prístroja.

III.1.3. V závislosti od typu použitého dozimetra sa zohľadnia možné príčiny nepresnosti vrátane zmeny obsahu vlhkosti, zmeny teploty, času, ktorý uplynul medzi ožarením a meraním, alebo príkonu dávky.

III.1.4. Vlnová dĺžka prístroja používaného na meranie zmeny absorpcie dozimetrov a prístroja používaného na meranie ich hrúbky podlieha pravidelnej kontrole kalibrácie v intervaloch stanovených s ohľadom na stabilitu, účel a použitie.

III.2. **Ožarovače**III.2.1. *Kvalifikácia*

III.2.1.1. Vhodnou dokumentáciou sa preukáže, že ožarovače sú pri prevádzke podľa špecifikácií procesu spôsobilé konzistentne fungovať v rámci vopred stanovených limitov. V tomto kontexte sú vopred stanovenými limitmi maximálne a minimálne dávky, ktoré má absorbovať nádoba na ožarovanie. Pri ožarovači v prevádzke sa nesmú vyskytnúť odchýlky, ktoré by bez vedomia obsluhy ožiarili nádobu dávkou mimo týchto limitov.

III.2.1.2. Ak dôjde k zmene procesu alebo ožarovača, ktorá by mohla ovplyvniť rozloženie dávky absorbovanej nádobou na ožarovanie (napr. výmena zdrojových tyčí), opätovne sa posúdi, či ožarovač naďalej konzistentne funguje v rámci vopred stanovených limitov. Rozsah potrebného posúdenia závisí od rozsahu zmeny ožarovača alebo náplne, ktorá sa vykonala.

III.2.2. Ožarovače gama lúčom

III.2.2.1. Konštrukcia

Ožarovač sa konštruuje s prihliadnutím na to, že absorbovaná dávka, ktorú dostane konkrétna časť nádoby na ožarovanie v určitom konkrétnom mieste ožarovača, môže byť ovplyvnená týmito faktormi:

- činnosť a geometria zdroja,
- vzdialenosť zdroja od nádoby,
- trvanie ožarovania kontrolované nastavením časovača alebo rýchlosťou prepravníka,
- zloženie a hustota materiálu vrátane iných produktov medzi zdrojom a konkrétnou časťou nádoby,
- dráha prechodu nádob cez kontinuálny ožarovač alebo usporiadanie náplne v dávkovom ožarovači,
- počet expozičných cyklov.

III.2.2.2. Mapovanie dávky

Výsledky postupu mapovania dávky poskytujú minimálne a maximálne absorbované dávky v produkte a na povrchu nádoby pre daný súbor parametrov ožarovača, hustotu produktu a usporiadanie náplne.

Na postup mapovania dávky sa vzťahujú tieto prvky:

- a) Ožarovač sa naplní nádobami na ožarovanie s napodobeninami produktov alebo reprezentatívnym produktom jednotnej hustoty. Do minimálne troch naplnených nádob na ožarovanie sa umiestnia dozimetre, pričom tieto nádoby prechádzajú cez ožarovač, kde sú obklopené podobnými nádobami alebo napodobeninami produktov. Ak produkt nie je jednotne zabalený, dozimetre sa umiestnia do väčšieho počtu nádob.
- b) Umiestnenie dozimetrov závisí od veľkosti nádoby na ožarovanie. Napríklad pre nádoby s rozmermi do $1 \times 1 \times 0,5$ m môže byť vhodná trojrozmerná 20 cm mriežka v rámci celej nádoby vrátane vonkajších povrchov. Ak sú z predchádzajúcej charakterizácie fungovania ožarovača známe miesta, kde sa predpokladá minimálna a maximálna dávka, niektoré dozimetre by sa mohli odstrániť z oblastí priemernej dávky a umiestniť tak, aby sa v miestach extrémnej dávky vytvorila 10 cm mriežka.
- c) V ideálnom prípade sa používajú referenčné dozimetre z dôvodu ich väčšej presnosti. Rutinné dozimetre sú prípustné, ale odporúča sa umiestniť vedľa nich referenčné dozimetre na predpokladaných miestach minimálnej a maximálnej dávky a na mieste rutinného monitorovania v každej z replík nádob na ožarovanie. Namerané hodnoty dávky budú mať príslušnú náhodnú neistotu, ktorú možno odhadnúť na základe odchýlok v opakovaných meraniach.
- d) Minimálna dávka nameraná rutinnými dozimetrami, ktorá je potrebná na zabezpečenie toho, aby všetky nádoby na ožarovanie dostali minimálnu požadovanú dávku, sa stanoví s ohľadom na náhodnú variabilitu použitých rutinných dozimetrov.
- e) Parametre ožarovača sú počas mapovania dávky konštantné, monitorované a zaznamenávané. Záznamy sa uchovávajú spolu s výsledkami dozimetrov a všetkými ostatnými vytvorenými záznamami.

III.2.3. Elektrónové ožarovače

III.2.3.1. Konštrukcia

Ožarovač sa konštruuje s prihliadnutím na to, že absorbovaná dávka, ktorú dostane konkrétna časť ožarovaného produktu v určitom konkrétnom mieste ožarovača, môže byť ovplyvnená týmito faktormi:

- charakteristiky lúča, ktorými sú: energia elektrónov, priemerný lúčový prúd, šírka skenovania a rovnomernosť skenovania,
- rýchlosť prepravníka,

- zloženie a hustota produktu,
- zloženie, hustota a hrúbka materiálu medzi výstupným oknom a konkrétnou časťou produktu,
- vzdialenosť výstupného okna od nádoby.

III.2.3.2. Mapovanie dávky

Výsledky postupu mapovania dávky poskytujú minimálne a maximálne absorbované dávky v produkte a na povrchu nádoby pre daný súbor parametrov ožarovača, hustotu produktu a usporiadanie náplne.

Pri postupe mapovania dávky sa dozimetre umiestnia medzi vrstvy homogénneho absorpčného materiálu, ktoré tvoria napodobeninu produktu, alebo medzi vrstvy reprezentatívnych produktov s jednotnou hustotou tak, aby bolo možné vykonať aspoň desať meraní v rámci maximálneho rozsahu elektrónov. Uplatňujú sa aj požiadavky stanovené v oddiele III.2.2.2 písm. b) až d).

IV. DOKUMENTÁCIA

- IV.1. Počty prijatých, ožiarených a odoslaných nádob sa navzájom zosúladia a porovnajú so súvisiacou dokumentáciou. Každá nezrovnalosť sa nahlási a vyrieši.
- IV.2. Obsluha ožarovača písomne certifikuje rozsah dávok, ktoré dostala každá ožarovaná nádoba v rámci šarže alebo dodávky.
- IV.3. Záznamy o procese a kontrole ožiarovania jednotlivých šarží kontroluje a podpisuje určená zodpovedná osoba a tieto záznamy sa uchovávajú.
- IV.4. Dokumentácia súvisiaca s validáciou/kvalifikáciou ožarovača sa uchováva jeden rok po uplynutí platnosti alebo najmenej päť rokov po prepustení posledného produktu spracovaného ožarovačom, podľa toho, čo je dlhšie.

V. SPRACOVANIE

V.1. Všeobecne

- V.1.1. Nádoby na ožarovanie sa plnia v súlade so špecifikovaným usporiadaním náplne stanoveným počas validácie.
- V.1.2. Počas procesu sa dávka žiarenia v nádobách na ožarovanie monitoruje pomocou validovaných dozimetrických postupov. Vzťah medzi touto dávkou a dávkou absorbovanou produktom v nádobe sa musí stanoviť počas validácie procesu a ako súčasť kvalifikácie ožarovača.
- V.1.3. Ukazovatele ožiarovania sa používajú ako pomôcka na rozlíšenie ožiarených nádob od neožiarených. Nesmú sa však používať ako jediný prostriedok odlišenia ani sa nesmú považovať za ukazovateľ vyhovujúceho spracovania.
- V.1.4. Spracovanie zmiešaných náplní nádob v ožarovacej komore sa vykonáva len vtedy, keď existujú dôkazy potvrdzujúce, že dávka žiarenia, ktorú dostanú jednotlivé nádoby, zostáva v rámci stanovených limitov.

V.1.5. Ak je konštrukcia taká, že požadovaná dávka žiarenia sa dosiahne počas viac ako jednej expozície alebo prechodu, uvedie sa to ako súčasť zmluvy vrátane príslušných podrobností týkajúcich sa vopred stanoveného trvania. Neplánované prerušenia počas ožarovania, ktoré predlžujú proces ožarovania nad rámec špecifikácií stanovených v zmluve, sa oznámia objednávateľovi, ktorý na túto informáciu upozorní kvalifikovanú osobu.

V.1.6. Neožiarené produkty sú vždy oddelené od ožiarených produktov. Metódy na dosiahnutie tohto cieľa zahŕňajú používanie ukazovateľov ožiarovania a vhodnú konštrukciu priestorov.

V.2. Ožarovače gama lúčom

V.2.1. Pre režimy kontinuálneho spracúvania ⁽¹⁾ platia tieto podmienky:

- a) dozimetre sa umiestnia tak, aby boli pri ožiarení vždy exponované aspoň dva;
- b) existuje pozitívna indikácia správnej polohy zdroja a vzájomné blokovanie medzi polohou zdroja a pohybom prepravníka. Rýchlosť prepravníka sa nepretržite monitoruje a zaznamenáva.

V.2.2. Pre dávkové režimy ⁽²⁾ platia tieto podmienky:

- a) najmenej dva dozimetre sa exponujú na miestach súvisiacich s miestom minimálnej dávky;
- b) pohyb zdroja a časy expozície pre každú dávku sa monitorujú a zaznamenávajú.

V.2.3. Nastavenie časovača alebo rýchlosť prepravníka sa prispôsobí rozpadu zdroja a pridávaniu zdroja vzhľadom na danú požadovanú dávku. Obdobie platnosti nastavenia alebo rýchlosti sa zaznamenáva a dodržiava.

V.3. Elektrónové ožarovače

V.3.1. Na každej nádobe je umiestnený dozimeter.

V.3.2. Kontinuálne sa zaznamenáva priemerný lúčový prúd, energia elektrónov, šírka skenovania a rýchlosť prepravníka. Tieto premenné, okrem rýchlosti prepravníka, sa kontrolujú v rámci vopred stanovených limitov stanovených podľa oddielu III.2.1.

VI. VALIDÁCIA PROCESU

VI.1. Validáciou procesu sa preukáže, že dodaním zamýšľanej absorbovanej dávky do produktu sa dosiahnu očakávané výsledky.

VI.2. Validácia zahŕňa mapovanie dávky s cieľom stanoviť rozloženie absorbovanej dávky v nádobe na ožarovanie, keď je naplnená produktom v stanovenej konfigurácii.

VI.3. Špecifikácia procesu ožarovania zahŕňa minimálne tieto prvky:

- a) podrobnosti o balení produktu;
- b) usporiadanie náplne produktu do nádoby na ožarovanie. Ak je v nádobe na ožarovanie povolená zmes produktov, treba dbať najmä na to, aby nedošlo k poddávkovaniu hustých produktov alebo k zatieneniu iných produktov hustými produktmi. Každé usporiadanie zmiešaného produktu sa špecifikuje a validuje;

⁽¹⁾ Na účely tejto prílohy je „režim kontinuálneho spracúvania“ typ procesu ožarovania, pri ktorom automatický systém dopravuje produkty do ožarovacej komory, produkty prechádzajú po stanovenej dráhe a primeranou rýchlosťou okolo exponovaného zdroja žiarenia a následne von z komory.

⁽²⁾ Na účely tejto prílohy je „dávkový režim“ typ procesu ožarovania, pri ktorom je produkt usporiadaný na fixných miestach okolo zdroja žiarenia a počas expozície zdroja žiarenia sa nemôžu nakladať ani vykladať.

- c) usporiadanie nádob na ožarovanie tvoriacich náplň okolo zdroja (dávkový režim) alebo dráha prechodu cez komoru (kontinuálny režim);
- d) maximálne a minimálne limity absorbovanej dávky na produkt, ako aj súvisiaca rutinná dozimetria;
- e) maximálne a minimálne limity absorbovanej dávky na nádobu na ožarovanie a súvisiaca rutinná dozimetria na monitorovanie tejto absorbovanej dávky;
- f) ďalšie parametre procesu vrátane príkonu dávky, maximálneho času expozície, počtu expozícií atď.

Ak ožarovanie externe zabezpečuje tretia strana, písmená d) a e) sú súčasťou zmluvy.

VII. MIKROBIOLOGICKÉ MONITOROVANIE

Za mikrobiologické monitorovanie zodpovedá výrobca veterinárneho lieku. Môže sa vyžadovať monitorovanie prostredia a monitorovanie biologickej záťaže pred ožarovaním, ako je uvedené v povolení na uvedenie na trh.

VIII. ZADANIE ZÁKAZKY SUBDODÁVATELOVI

VIII.1. Ak sa ošetrenie ožarovaním zadáva subdodávateľovi, subdodávateľ je držiteľom príslušného výrobného povolenia.

VIII.2. Výrobca veterinárneho lieku nesie zodpovednosť za kvalitu produktu vrátane dosiahnutia cieľa ožarovania. Subdodávateľ procesu ožarovania zabezpečí, aby sa do nádoby na ožarovanie (t. j. vonkajšej nádoby, v ktorej sa produkty ožarujú) dodala dávka žiarenia požadovaná výrobcom.

—

PRÍLOHA VIII

I. Vzor potvrdenia o čiastočnej výrobe

[HLAVIČKA VÝROBCU, KTORÝ VYKONAL VÝROBNÚ ČINNOSŤ]

1. Názov produktu a opis výrobného kroku (napr. tablety paracetamolu, balenie do primárneho obalu – do blistrov).
2. Číslo šarže.
3. Názov a adresa miesta, kde sa vykonáva čiastočná výroba.
4. Odkaz na písomnú zmluvu, v ktorej sú podrobne uvedené zodpovednosti oboch zmluvných strán (v súlade s článkom 43).
5. Vyhlásenie o potvrdení:

Týmto potvrdzujem, že výrobné kroky uvedené v písomnej zmluve uvedenej v bode 4 boli vykonané v úplnom súlade s požiadavkami správnej výrobnéj praxe platnými v EÚ a s podmienkami opísanými v zmluve, ako ich poskytol [objednávateľ/výrobca, ktorý šaržu certifikuje a prepúšťa].
6. Meno kvalifikovanej osoby potvrdzujúcej čiastočnú výrobu.
7. Podpis kvalifikovanej osoby potvrdzujúcej čiastočnú výrobu.
8. Dátum podpisu.

II. Vzor certifikátu o prepustení šarže

[HLAVIČKA VÝROBCU CERTIFIKUJÚCEHO A PREPÚŠŤAJÚCEHO ŠARŽU]

1. Názov, sila/účinnosť, lieková forma a veľkosť balenia (totožné s textom na balení hotového produktu).
 2. Číslo šarže hotového produktu.
 3. Názov cieľovej krajiny/cieľových krajín šarže, aspoň v rámci EÚ.
 4. Vyhlásenie o certifikácii:

Týmto certifikujem, že všetky výrobné kroky tejto šarže hotového produktu boli vykonané v úplnom súlade s požiadavkami správnej výrobnéj praxe platnými v EÚ a s požiadavkami povolenia na uvedenie na trh [doplní sa len ak sa šarža vyváža: cieľovej krajiny/cieľových krajín].
 5. Meno kvalifikovanej osoby certifikujúcej šaržu.
 6. Podpis kvalifikovanej osoby certifikujúcej šaržu.
 7. Dátum podpisu.
-

PRÍLOHA IX

TESTOVANIE V ČASE PREPUSTENIA A PARAMETRICKÉ PREPÚŠŤANIE

I. TESTOVANIE V ČASE PREPUSTENIA

- I.1. V rámci prístupu testovania v čase prepustenia môže kombinácia priebežného monitorovania a kontrol nahradiť testovanie konečného produktu v kontexte prepustenia šarže. Tento prístup sa môže uplatňovať len vtedy, keď je povolený v povolení na uvedenie na trh.
- I.2. Pri koncipovaní stratégie testovania v čase prepustenia sa zohľadňujú tieto minimálne kritériá:
- navrhované meranie a kontrola príslušných vlastností materiálu v priebehu procesu a procesných parametrov v reálnom čase sú presnými prediktormi zodpovedajúcich vlastností hotového produktu,
 - vhodnosť kombinácie príslušných posudzovaných vlastností materiálu a medzioperačných kontrol na nahradenie testovania konečného produktu sa vedecky preukáže,
 - kombinované merania v priebehu procesu (parametre procesu a atribúty materiálu) a všetky ostatné údaje z testov získané počas výrobného procesu poskytujú spoľahlivý základ pre rozhodnutie o prepustení šarže.
- I.3. Stratégia testovania v čase prepustenia je integrovaná a kontrolovaná ako súčasť systému farmaceutickej kvality, najmä pokiaľ ide o:
- a) pracovníkov: vykonávanie testovania v čase prepustenia si vyžaduje vstupy od multifunkčného/multidisciplinárneho tímu s príslušnými skúsenosťami v oblastiach, akými sú inžinierstvo, analytika, chemometrické modelovanie alebo štatistika;
 - b) stratégiu kontroly: pri zavádzaní testovania v čase prepustenia je najdôležitejšie zabezpečiť spoľahlivosť kontrol uplatňovaných počas výrobného procesu a ich vhodnosť na zabezpečenie kvality produktu a konzistentnej výroby. Stratégia kontroly sa v priebehu životného cyklu upravuje na základe získaných poznatkov a v súlade so zásadami riadenia rizík pre kvalitu;
 - c) riadenie zmien: pri vykonávaní testovania v čase prepustenia sú obzvlášť dôležité požiadavky stanovené v článku 26 ods. 3;
 - d) politiku validácie a kvalifikácie: kvalifikácia a validácia in-line ⁽¹⁾ a on-line ⁽²⁾ analytických metód je obzvlášť dôležitá, keď sa realizuje testovanie v čase prepustenia, najmä ak sa používajú pokročilé analytické metódy. Osobitná pozornosť sa venuje miestu, kde je v rámci výrobného zariadenia umiestnený vzorkovací snímač;
 - e) každá odchýlka alebo zlyhanie procesu sa dôkladne vyšetrí a každý nepriaznivý trend, ktorý indikuje zmenu stavu kontroly procesu, zariadení alebo priestorov, sa primerane sleduje;
 - f) je dôležité neustále sa učiť prostredníctvom zberu a analýzy údajov počas životného cyklu produktu. Výrobcovia vedecky vyhodnocujú údaje (vrátane trendov údajov) s cieľom posúdiť možnosti zlepšenia kvality a/alebo konzistentnosti. Na zavádzanie zmien sa vzťahuje článok 26 ods. 3.

⁽¹⁾ Testovacie zariadenia sú integrované do výrobných liniek, kde sa analýza vykonáva v procesných podmienkach. Po meraní sa vzorka kontinuálne pohybuje vpred pozdĺž toku. Toto bola pôvodná metóda analýzy v reálnom čase.

⁽²⁾ Vzorka sa odoberie z výrobných liniek štatisticky reprezentatívnym spôsobom a vloží sa do meracej zóny. Podmienky merania sú podobné podmienkam na výrobných linkách. Po meraní sa vzorka môže vypustiť ako odpad alebo sa môže vrátiť späť na výrobnú linku.

I.4. Ak bolo v povolení na uvedenie na trh schválené testovanie v čase prepustenia, tento prístup sa rutinne používa na prepúšťanie šarží a nesmie sa nahradiť testovaním konečného produktu (pokiaľ sa nezmenia podmienky povolenia na uvedenie na trh). V prípade, že výsledky testovania v čase prepustenia zlyhajú alebo majú tendenciu zlyhávať, vykoná sa dôkladné vyšetrovanie. Výsledky vyšetrovania sa riadne zohľadnia pri rozhodovaní o prepustení šarže (prepustenie sa môže uskutočniť len vtedy, keď sa zistí, že produkt je v súlade s podmienkami povolenia na uvedenie na trh a správnou výrobnou praxou). Trendy sa primerane sledujú.

I.5. Vlastnosti (napr. jednotnosť obsahu), ktoré sú nepriamo kontrolované schváleným testovaním v čase prepustenia, sa uvádzajú v analytickom certifikáte pre šarže. Uvedie sa schválená testovacia metóda konečného produktu a výsledky sa uvedú ako „V súlade pri teste“ s poznámkou pod čiarou: „Kontrolované schváleným testovaním v čase prepustenia“.

II. PARAMETRICKÉ PREPÚŠŤANIE

II.1. Parametrické prepúšťanie produktov sterilizovaných v konečných obaloch je prepustenie šarže na základe preskúmania kritických kontrolných parametrov procesu namiesto spoliehania sa na testovanie sterility konečného produktu. Uplatňujú sa požiadavky stanovené v prílohe I týkajúce sa sterilizácie v konečnom obale.

II.2. Testovanie sterility konečných produktov nedokáže úplne odhaliť kontamináciu, pretože sa pri ňom využíva len malý počet vzoriek v pomere k celkovej veľkosti šarže a takisto preto, že kultivačné médiá môžu stimulovať rast len niektorých, ale nie všetkých, mikroorganizmov. Preto testovanie sterility konečných produktov poskytuje len možnosť odhaliť závažné zlyhania v systéme zabezpečovania sterility (t. j. zlyhanie, ktoré má za následok kontamináciu veľkého počtu jednotiek produktu alebo ktoré má za následok kontamináciu špecifickými mikroorganizmami, ktorých rast je podporovaný predpísanými médiami). Na druhej strane údaje získané z medzioperačných kontrol (napr. biologická záťaž vopred sterilizovaného produktu alebo monitorovanie prostredia) a z monitorovania príslušných sterilizačných parametrov môžu poskytnúť presnejšie a relevantnejšie informácie na podporu zabezpečovania sterility produktu.

II.3. Parametrické prepúšťanie sa môže uplatňovať len na produkty sterilizované v ich konečnom obale buď vlhkým teplom, suchým teplom alebo ionizujúcim žiarením (dozimetrické prepúšťanie) v súlade s požiadavkami Európskeho liekopisu. Okrem toho sa vyžaduje, aby výrobca viedol kvalitné záznamy o dodržiavaní správnej výrobnéj praxe a mal zavedený spoľahlivý program zabezpečovania sterility na preukázanie konzistentnej medzioperačnej kontroly a porozumenia procesu.

II.4. Program zabezpečovania sterility je zdokumentovaný a zahŕňa aspoň identifikáciu a monitorovanie kritických parametrov procesu, vývoj sterilizačného cyklu a jeho validáciu, validáciu integrity obalu/balenia, kontrolu biologickej záťaže, program monitorovania prostredia a príslušné aspekty týkajúce sa pracovníkov, priestorov, zariadení a vybavenia.

II.5. Základným aspektom parametrického prepúšťania je riadenie rizík, ktoré sa zameriava na zmiernenie faktorov zvyšujúcich riziko, že sa v individuálnych jednotkách každej šarže nedosiahne a neudrží sterilita. Ak sa uvažuje o parametrickom prepúšťaní nového produktu alebo procesu, počas vývoja procesu sa vykoná posúdenie rizík vrátane prípadného vyhodnotenia výrobných údajov z existujúcich produktov. Ak sa uvažuje o existujúcom produkte alebo procese, posúdenie rizík zahŕňa hodnotenie predošlých údajov.

II.6. Pracovníci zapojení do procesu parametrického prepúšťania majú skúsenosti v týchto oblastiach: mikrobiológia, zabezpečovanie sterility, inžinierstvo, výroba a sterilizácia. Kvalifikácia, skúsenosti a odborná príprava pracovníkov zapojených do parametrického prepúšťania sa zdokumentujú.

II.7. Každú navrhovanú zmenu, ktorá môže mať vplyv na zabezpečenie sterility, rieša v súlade s článkom 26 ods. 3 príslušní pracovníci s kvalifikáciou a skúsenosťami v oblasti zabezpečovania sterility.

- II.8. Na podporu parametrického prepúšťania sa vypracuje program monitorovania biologickej záťaže produktu a materiálu primárneho obalu pred sterilizáciou. Monitorovanie sa vykonáva pre každú šaržu a vzorkovacie miesta naplnených jednotiek pred sterilizáciou sú založené na najhoršom možnom scenári a sú reprezentatívne pre danú šaržu. Všetky nájdené organizmy sa identifikujú, aby sa potvrdilo, že nejde o sporiformné organizmy, ktoré môžu byť rezistentnejšie voči sterilizačnému procesu.
- II.9. Kritickou požiadavkou v programe parametrického prepúšťania je vhodné meranie kritických parametrov procesu počas sterilizácie. Špecifikujú sa štandardy používané pre procesné meracie zariadenia a kalibrácia je výsledovateľná podľa vnútroštátnych alebo medzinárodných štandardov.
- II.10. Kritické parametre procesu sa stanovujú, vymedzia a pravidelne prehodnocujú. Operačné rozsahy sa určujú na základe sterilizačného procesu, spôsobilosti procesu, limitov tolerancie pri kalibrácii a kritickosti parametrov.
- II.11. Rutinným monitorovaním sterilizátora sa preukazuje, že v každom cykle sa dosiahnu validované podmienky potrebné na dosiahnutie špecifikovaného procesu. Kritické procesy sa osobitne monitorujú počas sterilizačnej fázy.
- II.12. Vede sa záznam o sterilizácii, ktorý obsahuje všetky kritické parametre procesu. Zhodu záznamov o sterilizácii so špecifikáciami kontrolujú najmenej dva nezávislé systémy. Tieto systémy môžu pozostávať z dvoch osôb alebo z validovaného počítačového systému a jednej osoby.
- II.13. Po schválení parametrického prepúšťania ako súčasti povolenia na uvedenie na trh sa rozhodnutia o prepustení alebo zamietnutí šarže zakladajú na schválených špecifikáciách a preskúmaní kritických údajov medzioperačnej kontroly. Rutinné kontroly sterilizátora, zmeny, odchýlky, neplánované a rutinné plánované činnosti údržby sa zaznamenávajú, hodnotia a schvaľujú pred prepustením produktov na trh. Nesúlad so špecifikáciou pre parametrické prepúšťanie nesmie byť prevážený testom sterility.