



2025/2091

27.10.2025

IZVEDBENA UREDBA KOMISIJE (EU) 2025/2091

z dne 17. oktobra 2025

**o določitvi dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu
z Uredbo (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta**

(Besedilo velja za EGP)

EVROPSKA KOMISIJA JE –

ob upoštevanju Pogodbe o delovanju Evropske unije,

ob upoštevanju Uredbe (EU) 2019/6 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. decembra 2018 o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in razveljavitvi Direktive 2001/82/ES ⁽¹⁾ ter zlasti člena 93(2) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) V skladu z Uredbo (EU) 2019/6 morajo imetniki dovoljenj za proizvodnjo (v nadaljnjem besedilu: proizvajalci) upoštevati dobro proizvodno prakso. Za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini v Uniji, vključno s proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih izvozu, ter za uvoz zdravil za uporabo v veterinarski medicini v Unijo se zahteva skladnost z dobro proizvodno prakso.
- (2) Komisija mora sprejeti dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporablja v Uniji. Dobra proizvodna praksa za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporablja v Uniji, bi morala biti še naprej usklajena z ustreznimi mednarodnimi standardi.
- (3) Posebno pozornost bi bilo treba nameniti proizvodnji nekaterih vrst zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Pri proizvodnji sterilnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini in aseptični proizvodnji bi bilo treba izpolnjevati dodatne zahteve. Pri preskusu sterilnosti končnega izdelka je zmožnost odkrivanja kontaminacije omejena. Nasprotno pa lahko podatki, pridobljeni z medprocesnimi kontrolami in spremljanjem ustreznih sterilizacijskih parametrov, zagotovijo natančnejše in ustrežnejše informacije v podporo zagotavljanju sterilnosti izdelka. Opiranje samo na končno preskušanje za dokazovanje sterilnosti zato ne bi smelo biti mogoče.
- (4) Pri proizvodnji bioloških in imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini bi bilo treba izpolnjevati tudi dodatne zahteve, vključno z ukrepi za zaščito delavcev in okolja, ter posebne zahteve glede kakovosti in sledljivosti v zvezi z uporabo snovi biološkega izvora. Kadar postopek od pridobivanja ali izolacije učinkovine iz biološkega vira do proizvodnje končnega izdelka (npr. zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so sestavljena iz celic, virusnih cepiv ali fagov) poteka neprekinjeno, se zahteve dobre proizvodne prakse za učinkovine ne bi smele uporabljati; namesto tega bi se morale zahteve iz te uredbe uporabljati za celoten proizvodni postopek. Vendar se ta uredba ne bi smela uporabljati za proizvodnjo inaktiviranih imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se proizvajajo iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali v epidemiološki enoti, in se uporabljajo za zdravljenje te živali ali teh živali v isti epidemiološki enoti ali za zdravljenje živali v enoti, ki ima potrjeno epidemiološko povezavo.
- (5) Posebno pozornost je treba nameniti proizvodnji zdravil rastlinskega izvora za uporabo v veterinarski medicini, zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za vključitev v medicirano krmo, ektoparaziticidnih veterinarskih zdravil za zunanjo uporabo, tekočin, krem in mazil, medicinskih plinov in zdravil za uporabo v veterinarski medicini v obliki aerosola z merjenim odmerkom pod tlakom za vdihavanje. Zato je treba določiti nekatere prilagoditve zahtev dobre proizvodne prakse ali po potrebi dodatne zahteve za ta zdravila.

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

- (6) Proizvodnja homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katera velja postopek registracije v skladu s členom 86(1) Uredbe (EU) 2019/6, mora biti v skladu z dobro proizvodno prakso. Zahteve iz te uredbe bi se morale uporabljati prilagojene dejstvu, da taka zdravila nimajo dovoljenja za promet. V skladu s tem bi bilo treba sklicevanja na pogoje dovoljenja za promet za ta zdravila razumeti kot sklicevanja na pogoje registracije.
- (7) V skladu z Uredbo (EU) 2019/6 se potrčila o dobri proizvodni praksi izdajo, ko se dokaže, da so izpolnjene zahteve iz navedene uredbe. Da ne bi omejevali razvoja novih konceptov ali tehnologij, bi bilo treba proizvajalcem dovoliti, da namesto pristopov iz navedene uredbe uporabljajo alternativne pristope le, če lahko dokažejo, da je z alternativnim pristopom mogoče izpolniti iste cilje ter da so zagotovljene kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter njegova skladnost s pogoji dovoljenja za promet.
- (8) Dobra proizvodna praksa bi se morala uporabljati v celotnem življenjskem ciklu zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno s prenosom tehnologije in do prenehanja proizvodnje.
- (9) Da bi proizvajalec lahko ravnal v skladu z dobro proizvodno prakso, je potrebno sodelovanje med proizvajalcem in imetnikom dovoljenja za promet. Če sta proizvajalec in imetnik dovoljenja za promet različni pravni osebi, bi morale biti obveznosti proizvajalca in imetnika dovoljenja za promet v razmerju eden do drugega opredeljene v tehničnem dogovoru med njima.
- (10) Proizvajalci bi morali zagotoviti, da so zdravila primerna za predvideno uporabo, skladna z zahtevami dovoljenja za promet in ne predstavljajo tveganja za zdravljenje živali ali uporabnika zaradi neustrezne kakovosti. Za doseg tega cilja bi morali proizvajalci izvajati celovit sistem farmacevtske kakovosti.
- (11) Proizvajalci bi morali s pregledi kakovosti izdelkov preverjati doslednost obstoječih postopkov, ustreznost trenutnih specifikacij, odkrivati trende ter opredeliti izboljšave zdravil in postopkov. Kadar je to primerno, bi morali rezultati takih pregledov privedi do izvajanja korektivnih ali preventivnih ukrepov. Izvajati je treba tudi redno notranjo presojo, da se preveri učinkovitost sistema farmacevtske kakovosti.
- (12) Za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini bi morali imeti proizvajalci zaposleno ustrezno število usposobljenega osebja z jasnimi odgovornostmi. Osebj bi bilo treba zagotoviti začetno in nadaljnje usposabljanje v zvezi z dodeljenimi nalogami.
- (13) Za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini bi morali imeti proizvajalci ustrezne prostore in opremo za proizvodnjo in nadzor zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter primerne prostore za skladiščenje snovi in zdravil. Take prostore in opremo bi bilo treba ustrezno vzdrževati. Kvalifikacija in validacija prostorov in opreme, vključno s pomožnimi in drugimi sistemi, ki se uporabljajo med proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, bi morala biti določena kot osnovna zahteva dobre proizvodne prakse.
- (14) Za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini bi morali proizvajalci zagotoviti, da se med proizvodnim postopkom ves čas ohranjajo ustrezni higienski standardi.
- (15) Kot ključni sestavni del sistema farmacevtske kakovosti bi bilo treba vzpostaviti celovit dokumentacijski sistem. S tem sistemom bi morali zagotoviti, da so določena ustrezna navodila in specifikacije, vključno z ustreznimi postopki nadzora in spremljanja, da se zagotovi kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini in skladnost s pogoji dovoljenja za promet. Poleg tega bi bilo treba z dokumentacijskim sistemom zagotoviti, da se vse dejavnosti, ki lahko neposredno ali posredno vplivajo na kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ustrezno evidentirajo in da se celovitost podatkov ohrani v celotnem zadevnem obdobju hrambe.
- (16) Proizvajalci bi morali z validacijo postopka zagotoviti, da so kritični vidiki proizvodnega postopka ustrezno nadzorovani in da je zagotovljena dosledna proizvodnja v skladu z zahtevami glede kakovosti iz dovoljenja za promet.

- (17) Določiti bi bilo treba zahteve glede ravnanja s snovmi in izdelki, kvalifikacije dobaviteljev, preprečevanja navzkrižne kontaminacije in postopkov pakiranja.
- (18) Izvajati bi bilo treba postopke nadzora kakovosti, da se zagotovi, da se snovi ne sprostijo v uporabo in da se izdelki ne sprostijo v dobavo, dokler se ne preveri njihova kakovost. Nadzor kakovosti bi moral kot tak zajemati vzorčenje, specifikacije in preskušanje ter organizacijske ukrepe, dokumentacijo in postopke sprostitev.
- (19) Pravilno vzorčenje je bistveno za zagotavljanje kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Referenčne vzorce in zadržane vzorce bi bilo treba hraniti kot evidenco serije končnega izdelka ali serij snovi, uporabljenih pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, in za oceno v primeru preiskav kakovosti.
- (20) Za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini in skladnosti s pogoji dovoljenja za promet bi morali proizvajalci izvajati preskuse ob sprostitvi serij in medprocesne kontrole. Izvajati bi bilo treba tudi program stalnega spremljanja stabilnosti.
- (21) Pod nekaterimi pogoji bi morala biti sprejemljiva preskušanje v realnem času in preskušanje parametričnega sproščanja.
- (22) Določiti bi bilo treba podrobnosti o postopku certificiranja, ki ga opravi usposobljena oseba, in o sprostitvi serije. V primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, proizvedenih zunaj Unije, bi bilo treba postopek certificiranja šteti za zadnjo stopnjo v proizvodnem procesu pred dejanskim dajanjem v promet.
- (23) Da bi zagotovili, da uporaba računalniško podprtih sistemov ne poveča tveganja za kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, bi bilo treba določiti nekatere zahteve za uporabo takih sistemov.
- (24) Za zagotovitev, da zunanje izvajanje dejavnosti, povezanih s proizvodnjo in nadzorom zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne poveča tveganj za kakovost zdravila, bi bilo treba določiti nekatere zahteve. Zlasti bi bilo treba zunanje izvajanje opraviti v pisni obliki in jasno razmejiti odgovornosti vsake strani.
- (25) Da bi zagotovili hitro prepoznavanje in obravnavanje težav s kakovostjo, bi morali proizvajalci vzpostaviti sistem za evidentiranje in preiskovanje domnevnih napak v kakovosti in pritožb glede kakovosti. Poleg tega bi bilo treba vzpostaviti postopke za obravnavo odpoklicev.
- (26) Določiti bi bilo treba posebne zahteve za uporabo ionizirajočega sevanja pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
- (27) Čeprav zahteve dobre proizvodne prakse iz te uredbe ostajajo usklajene z veljavnimi zahtevami iz Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ^(*), bi bilo treba pristojnim organom in zadevnim deležnikom dati čas, da se seznani z določbami te uredbe. Zato bi bilo treba njeno uporabo odložiti.
- (28) Ukrepi iz te uredbe so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini –

(*) Direktiva 2001/82/ES evropskega parlamenta in sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (UL L 311, 28.11.2001, str. 1, <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

POGLAVJE I

SPLOŠNE DOLOČBE

Člen 1

Predmet urejanja in področje uporabe

1. Ta uredba določa ukrepe za dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
2. Pri proizvodnji sterilnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini in aseptični proizvodnji je treba izpolnjevati dodatne zahteve iz Priloge I.
3. Pri proizvodnji bioloških in imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba izpolnjevati dodatne zahteve iz Priloge II. Vendar se ta uredba ne uporablja za proizvodnjo inaktiviranih imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se proizvajajo iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali v epidemiološki enoti, in se uporabljajo za zdravljenje te živali ali teh živali v isti epidemiološki enoti ali za zdravljenje živali v enoti, ki ima potrjeno epidemiološko povezavo.
4. Dodatne zahteve in posebne prilagoditve zahtev iz te uredbe so določene v Prilogi III za naslednja zdravila za uporabo v veterinarski medicini:
 - (a) zdravila rastlinskega izvora za uporabo v veterinarski medicini;
 - (b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za vključitev v medicirano krmo;
 - (c) ektoparaziticidno veterinarsko zdravilo za zunanjo uporabo;
 - (d) tekočine, kreme in mazila;
 - (e) medicinski plini;
 - (f) aerosoli z odmernim ventilom pod tlakom za inhaliranje.
5. Izpolnjevanje zahtev iz te uredbe dokazuje skladnost z dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vendar se lahko izvajajo alternativni pristopi k zahtevam iz te uredbe, kadar je ustrezno utemeljeno, da je z alternativnim pristopom mogoče izpolniti iste cilje ter da so zagotovljene kakovost, varnost in učinkovitost zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter skladnost s pogoji dovoljenja za promet.

Člen 2

Opredelitev pojmov

V tej uredbi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

- (1) „farmacevtski sistem kakovosti“ pomeni skupek vseh ukrepov, ki se izvajajo kot del proizvodnega procesa za zagotovitev, da so zdravila takšne kakovosti, kot je to zahtevano za njihovo predvideno uporabo;
- (2) „obvladovanje tveganj za kakovost“ je sistematičen proces za oceno, nadzor, sporočanje in pregled tveganj za kakovost zdravila za uporabo v veterinarski medicini v celotnem življenjskem ciklu izdelka, ki se uporablja proaktivno in retrospektivno;
- (3) „mesto proizvodnje“ pomeni mesto, ki se ukvarja s katero koli dejavnostjo, za katero se zahteva dovoljenje za proizvodnjo v skladu s členom 88(1) Uredbe (EU) 2019/6;

- (4) „serija“ pomeni določeno količino snovi ali izdelkov, za katere se uporablja isti postopek, tako da se lahko pričakuje, da bodo homogeni. Za kontrolo končnega izdelka obsega serija zdravila za uporabo v veterinarski medicini vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz enake začetne količine snovi in z istimi proizvodnimi postopki ali istimi postopki sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega proizvodnega postopka vse enote, ki so bile proizvedene v določenem časovnem obdobju. Pri neprekinjeni proizvodnji serija ustreza opredeljenemu delu proizvodnje, za katerega je značilna predvidena homogenost;
- (5) „nepakirani izdelek“ pomeni vsak izdelek, ki je prešel vse faze procesiranja do končnega pakiranja, vendar ne vključno z njim;
- (6) „vmesni izdelek“ pomeni delno procesirano snov, ki mora skozi nadaljnje proizvodne korake, preden postane nepakirani izdelek;
- (7) „končni izdelek“ pomeni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je prešlo vse faze proizvodnje, vključno s pakiranjem v končni vsebnik;
- (8) „pakiranje“ pomeni vse postopke, vključno s polnjenjem (razen sterilnega polnjenja) in označevanjem, skozi katere mora iti nepakirani izdelek, da postane končni izdelek;
- (9) „pakirni material“ pomeni vsako snov, uporabljeno v ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen kakršne koli zunanje ovojnine, ki se uporablja za prevoz ali pošiljanje. Pakirni material se lahko nanaša na stično ovojnino ali zunanjo ovojnino;
- (10) „medprocesne kontrole“ pomenijo preglede, ki se izvajajo med proizvodnjo za spremljanje in po potrebi prilagoditev postopka, da se zagotovi skladnost proizvoda z zahtevanimi specifikacijami. Spremljanje stanja okolja in nadzor opreme sta del medprocesnih kontrol;
- (11) „kvalifikacija“ pomeni postopek dokazovanja, da so subjekti, prostori, oprema, pomožni in drugi sistemi ali materiali primerni za predvideno nalogo in je z njimi mogoče zagotoviti pričakovane rezultate;
- (12) „validacija“ pomeni postopek dokazovanja, da je metoda ali postopek primeren za načrtovano uporabo;
- (13) „referenčni vzorec“ pomeni vzorec serije snovi, uporabljenih pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali končnega izdelka, ki se shrani za analizo, če je to potrebno, v obdobju uporabnosti zadevne serije;
- (14) „zadržani vzorec“ pomeni vzorec dokončno pakirane enote iz serije končnega izdelka, ki se shrani za namene identifikacije;
- (15) „ponovno procesiranje“ pomeni obdelavo celotne serije izdelka ali njenega dela, ki je nesprejemljive kakovosti, iz opredeljene faze proizvodnje, tako da njegova kakovost lahko postane sprejemljiva z enim ali več dodatnimi postopki;
- (16) „območje“ pomeni prostor. Poseben sklop prostorov v stavbi, povezanih s proizvodnjo enega ali več izdelkov, ki ima skupno enoto za obdelavo zraka, se šteje za eno samo območje;
- (17) „čisto območje“ pomeni območje, zasnovano, vzdrževano in nadzorovano za preprečevanje kontaminacije z delci in mikrobiološke kontaminacije;
- (18) „obvladovano območje“ pomeni območje, ki je zasnovano (vključno z obdelavo zraka in filtriranjem), vzdrževano in nadzorovano tako, da se prepreči kontaminacija zunanjega okolja z biološkimi ali drugimi povzročitelji;
- (19) „ločeno območje“ pomeni območje znotraj mesta proizvodnje, ki ima ločeno shranjevanje, ločen proizvodni sklop z ločenim sistemom HVAC (ogrevanje, prezračevanje in klimatizacija), namensko opremo, rezervirano izključno za proizvodnjo ene vrste izdelka s posebnim profilom tveganja, ter omejitve gibanja osebja in opreme;

- (20) „zračna zapora“ pomeni zaprt prostor z medsebojno povezanimi vrati, zgrajen za vzdrževanje nadzora zračnega tlaka med sosednjimi prostori (običajno z različnimi standardi čistoče zraka). Namen zračne zapore je preprečiti vdor delcev in kontaminacijo z mikroorganizmi iz manj nadzorovanega območja. Prehodna komora ima enak pomen kot „zračna zapora“, vendar je običajno manjše velikosti;
- (21) „zaprti sistem“ pomeni sistem, ki je zasnovan in deluje tako, da se prepreči izpostavljenost izdelka ali snovi prostorskemu okolju. Snovi se lahko vnesejo v zaprti sistem, vendar mora biti dodajanje izvedeno tako, da izdelek ni izpostavljen prostorskemu okolju (npr. s sterilnimi priključki ali fuzijskimi sistemi). Morda je treba zaprti sistem odpreti (npr. zaradi namestitve filtra ali priključka), vendar se pred uporabo v procesu vrne v zaprto stanje s sanitizacijo ali sterilizacijo;
- (22) „navzkrižna kontaminacija“ pomeni kontaminacijo snovi ali izdelka z drugo snovjo ali izdelkom;
- (23) „izolator“ pomeni ohišje, ki je lahko izpostavljeno ponovljivi notranji biološki dekontaminaciji, z notranjim delovnim območjem, ki izpolnjuje pogoje razreda A, ki zagotavlja brezkompromisno in stalno izolacijo njegove notranjosti od zunanjega okolja (npr. okoliškega zraka in osebja v čistem prostoru). Obstajata dve glavni vrsti izolatorjev:
- (a) zaprti sistemi izolatorjev, ki izključujejo zunanjo kontaminacijo notranjosti izolatorja s prenosom snovi prek aseptične povezave s pomožno opremo in ne z uporabo odprtih v okolico. Zaprti sistemi ostanejo zapečateni ves čas obratovanja;
 - (b) odprti sistemi izolatorjev, ki so zasnovani tako, da omogočajo neprekinjen ali polprekinjen vstop ali izstop snovi med operacijami skozi eno ali več odprtih. Odprtine so zasnovane (npr. z uporabo neprekinjenega nadtlaka) tako, da se izključi vstop zunanjega kontaminanta v izolator;
- (24) „kampanjska proizvodnja“ pomeni proizvodnjo niza serij istega izdelka v zaporedju v določenem časovnem obdobju, ki ji sledi strogo upoštevanje vnaprej določenih nadzornih ukrepov pred prenosom na drug izdelek. Uporaba iste opreme za različne izdelke je pri kampanjski proizvodnji mogoča pod pogojem, da se uporabljajo ustrezni nadzorni ukrepi;
- (25) „aseptično procesiranje/proizvodnja“ pomeni dejavnosti procesiranja ali proizvodne dejavnosti, ki se izvajajo pod pogoji, ki preprečujejo kontaminacijo;
- (26) „karantena“ pomeni fizično ali drugo učinkovito izolacijo snovi, vmesnih izdelkov, nepakiranih izdelkov ali končnih izdelkov med čakanjem na odločitev o njihovi sprostitvi ali zavrnitvi;
- (27) „uskladitev“ pomeni primerjavo, ob ustreznem upoštevanju normalnih sprememb, med teoretično in dejansko proizvedeno ali uporabljeno količino izdelkov ali snovi;
- (28) „testiranje na skrajnih vrednostih“ pomeni pristop, pri katerem se testirajo ali validirajo samo skrajne vrednosti nekaterih vnaprej določenih dejavnikov. Pri načrtovanju se predpostavlja, da je validacija vseh vmesnih ravni zajeta v preskusih testih ali pri validaciji skrajnih vrednosti;
- (29) „matrično testiranje“ pomeni pristop, pri katerem se v določeni časovni točki testira podniz skupnega števila možnih vzorcev za vse kombinacije dejavnikov, v naslednji časovni točki pa drug podniz vzorcev za vse kombinacije dejavnikov. Predpostavlja se, da so rezultati vsakega podniza vzorcev reprezentativni za vse vzorce v dani časovni točki;
- (30) „podpisan“ pomeni evidenco posameznika, ki je izvedel določen ukrep ali pregled. Ta evidenca so lahko začetnice, lastnoročni podpis s celim imenom in priimkom, osebni žig ali napredni elektronski podpis, kot je opredeljen v členu 3(11) Uredbe (EU) št. 910/2014 Evropskega parlamenta in Sveta ⁽³⁾.

⁽³⁾ Uredba (EU) št. 910/2014 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. julija 2014 o elektronski identifikaciji in storitvah zaupanja za elektronske transakcije na notranjem trgu in o razveljavitvi Direktive 1999/93/ES (UL L 257, 28.8.2014, str. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Člen 3

Vloga imetnika dovoljenja za promet v zvezi z dobro proizvodno prakso

1. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da so specifikacije in navodila, predložena proizvajalcu, v skladu s pogoji dovoljenja za promet. Spremembe specifikacij ali navodil, ki so potrebne za uskladitev s spremembo pogojev dovoljenja za promet, se nemudoma sporočijo proizvajalcu.
2. Imetnik dovoljenja za promet proizvajalcu hitro sporoči vse informacije, ki so pomembne za proizvodni proces, ter vse ustrezne informacije, ki bi lahko vplivale na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Proizvajalec pa imetnika dovoljenja za promet obvesti o vseh informacijah, zbranih pri proizvodnih dejavnostih, ki so pomembne za kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
3. Kadar imetnik dovoljenja za promet ni proizvajalec, ovrednoti rezultate pregleda kakovosti izdelka iz člena 6 in oceni, ali bi bilo treba izvesti kateri koli ustrezen ukrep.
4. Obveznosti imetnika dovoljenja za promet in proizvajalca ter medsebojne obveznosti se določijo pisno.

POGLAVJE II

FARMACEVTSKI SISTEM KAKOVOSTI

Člen 4

Izvajanje farmacevtskega sistema kakovosti

1. Proizvajalci vzpostavijo celovit farmacevtski sistem kakovosti, zasnovan za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
2. Skladnost z dobro proizvodno prakso in pogoji dovoljenja za promet je bistven del farmacevtskega sistema kakovosti.

Člen 5

Zahteve farmacevtskega sistema kakovosti

1. Zasnova farmacevtskega sistema kakovosti temelji na naslednjih načelih obvladovanja tveganja:
 - (a) ocena tveganja za kakovost temelji na znanstvenih spoznanjih in izkušnjah s procesom ter je povezana z zaščito uporabnika in varnostjo zdravljenih živali;
 - (b) raven prizadevanj, formalnosti in dokumentiranja procesa obvladovanja tveganj za kakovost je sorazmerna s stopnjo tveganja.
2. Čeprav lahko nekateri vidiki zadevajo celotno podjetje, se farmacevtski sistem kakovosti razvije in izvaja na ravni mesta proizvodnje.
3. Pri razvoju farmacevtskega sistema kakovosti ali spreminjanju obstoječega sistema se upoštevata velikost podjetja in zapletenost zadevnih dejavnosti. Višje vodstvo nosi končno odgovornost za zagotavljanje učinkovitosti farmacevtskega sistema kakovosti in v ta namen zagotovi, da se dodelijo ustrezna sredstva.
4. Farmacevtski sistem kakovosti se ustrezno dokumentira, njegova učinkovitost pa se spremlja.

5. Farmacevtski sistem kakovosti zagotavlja:
- (a) ustrezno število osebja s potrebnimi kvalifikacijami in opravljenim ustreznim usposabljanjem ter jasno razdelitvijo odgovornosti, vključno z vodstvenimi odgovornostmi;
 - (b) da so prostori in oprema primerni za predvideno uporabo in ustrezno vzdrževani;
 - (c) da obstaja ustrezen dokumentacijski sistem, s katerim se zagotavlja, da so določene ustrezne specifikacije za snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vmesnega izdelka, nepakiranega izdelka in končnega izdelka, da so postopki proizvodnje in nadzora kakovosti jasno opredeljeni ter da se vodijo ustrezne evidence;
 - (d) da so vzpostavljeni mehanizmi za izbiro in spremljanje dobaviteljev;
 - (e) da se proizvodni proces sistematično pregleduje za zagotovitev, da je v njem mogoče dosledno dobavljati zdravilo zahtevane kakovosti v skladu z ustreznimi specifikacijami in pogoji dovoljenja za promet;
 - (f) da se izvajajo ustrezne kontrole vmesnih izdelkov ter vse druge medprocesne kontrole in validacije;
 - (g) da se zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne prodajajo ali dobavljajo, dokler usposobljena oseba ne potrdi, da je bila vsaka proizvodna serija proizvedena in nadzorovana v skladu z zahtevami dovoljenja za promet in skladno z dobro proizvodno prakso;
 - (h) da se rezultati spremljanja izdelka in postopka upoštevajo v okviru sprostitev serij in pri preiskavi odstopanj;
 - (i) da se čim prej ugotovijo pomanjkljivosti v kakovosti, odstopanja in druge težave ali neobičajni dogodki, ki lahko vplivajo na kakovost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, raziščejo vzroki ter sprejmejo ustrezni korektivni in/ali preventivni ukrepi. Učinkovitost takih ukrepov se spremlja in ocenjuje;
 - (j) da se vzpostavi ureditev za predvideno oceno načrtovanih sprememb in njihovo odobritev pred njihovo izvedbo, pri čemer se upoštevajo veljavne regulativne zahteve, ter za oceno izvedenih sprememb (nadzor sprememb);
 - (k) da se izvajajo postopki za zagotovitev ustreznega upravljanja dejavnosti, oddanih v zunanje izvajanje;
 - (l) da se znanje v zvezi z izdelkom in njegovo proizvodnjo ustrezno upravlja v celotnem življenjskem ciklu zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zlasti v okviru prenosa dejavnosti in izvajanja sprememb proizvodnega procesa ali nadzornih postopkov;
 - (m) da obstaja postopek notranje presoje in/ali presoje kakovosti, s katerim se redno ocenjuje učinkovitost farmacevtskega sistema kakovosti.

Člen 6

Pregledi kakovosti izdelkov

1. Pregledi kakovosti izdelkov se izvajajo in dokumentirajo vsako leto za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, pri čemer se upoštevajo prejšnji pregledi, in vključujejo najmanj pregled naslednjih elementov:
- (a) snovi, ki se uporabljajo v proizvodnem procesu, zlasti tistih iz novih virov,
 - (b) sledljivosti učinkovin v dobavni verigi;
 - (c) kritičnih medprocesnih kontrol in rezultatov končnih izdelkov;
 - (d) vseh serij, ki niso izpolnile določenih specifikacij, in njihove preiskave;
 - (e) znatnih odstopanj ali neskladnosti, njihove preiskave ter učinkovitosti posledičnih sprejetih korektivnih in preventivnih ukrepov;
 - (f) sprememb proizvodnega procesa ali analitskih metod;
 - (g) sprememb pogojev dovoljenja za promet, ki vplivajo na kakovost in so bile predložene, odobrene ali zavrnjene, ter pregled obveznosti po dajanju v promet, ki vplivajo na kakovost, vključno s tistimi, ki so pomembne za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena samo za izvoz;

- (h) rezultatov programa spremljanja stabilnosti in vseh škodljivih trendov;
 - (i) vračil, pritožb in odpoklicev, povezanih s kakovostjo, ter preiskav, ki so se takrat izvajale;
 - (j) ustreznosti vseh drugih predhodnih korektivnih ukrepov v zvezi z izdelkom, procesom ali opremo;
 - (k) statusa kvalifikacije zadevne opreme in pomožnih sistemov, kot so sistem ogrevanja, prezračevanja in klimatizacije, voda ali stisnjeni plini;
 - (l) vseh pogodbenih dogovorov za dejavnosti, oddane v zunanje izvajanje, da se zagotovi, da so posodobljeni.
2. Določijo se postopki za izvajanje in ocenjevanje pregledov kakovosti izdelkov, njihova učinkovitost pa se preverja med notranjo presojo iz člena 7. Pregledi kakovosti izdelkov se lahko združijo glede na vrsto izdelka (npr. trdne farmacevtske oblike, tekoče farmacevtske oblike, sterilni izdelki), če je to znanstveno utemeljeno.
3. Rezultati pregleda kakovosti izdelka se ovrednotijo in oceni se, ali so potrebni korektivni in/ali preventivni ukrepi ali kakršna koli ponovna validacija. Po potrebi se preučijo možnosti za izboljšanje kakovosti.

Člen 7

Notranja presoja

1. Notranja presoja se opravlja za spremljanje izvajanja ureditev v zvezi z osebjem, prostori, opremo, dokumentacijo, proizvodnjo, nadzorom kakovosti, sproščanjem serij ter ureditvami za obravnavo pritožb in odpoklicev, povezanih s kakovostjo, da se preveri njihova ustreznost in se zagotovi, da zdravila za uporabo v veterinarski medicini izpolnjujejo zahtevane standarde kakovosti ter pogoje dovoljenja za promet in so v skladu z dobro proizvodno prakso.
2. Notranjo presojo v vnaprej določenih časovnih presledkih izvajajo posamezniki, ki niso vključeni v presojane dejavnosti.
3. Notranja presoja se evidentira. Poročila vključujejo ugotovitve in po potrebi predloge za korektivne ukrepe. Evidentirajo se tudi naknadno sprejeti ukrepi.

Člen 8

Vodstveni pregled

V sodelovanju z višjim vodstvom se redno pregleduje delovanje farmacevtskega sistema kakovosti, da se opredelijo priložnosti za izboljšanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, proizvodnega procesa in samega sistema.

POGLAVJE III

OSEBJE

Člen 9

Splošne zahteve za osebje

1. Na vsakem mestu proizvodnje mora biti dovolj osebja s potrebnimi kvalifikacijami in praktičnimi izkušnjami v zvezi s predvidenimi postopki. Individualne odgovornosti osebja morajo biti jasno določene.
2. Višje vodstvo imenuje ključno osebje, vključno z usposobljenimi osebami iz člena 97 Uredbe (EU) 2019/6, vodjo proizvodnje, vodjo nadzora kakovosti in po potrebi vodjo zagotavljanja kakovosti ali vodjo enote za kakovost. Zagotovijo se jim zadostna sredstva za izpolnjevanje njihovih nalog.

3. Naloge ključnega osebja so jasno opredeljene v opisih delovnih mest. Njihovi hierarhični odnosi se določijo v organigramu. Ne sme biti vrzeli ali nepojasnjenih prekrivanj. Vodja proizvodnje prevzame odgovornost za dejavnosti iz poglavja VI, pa tudi za usposabljanje osebja ter kvalifikacijo in vzdrževanje opreme in prostorov, ki se uporabljajo za proizvodnjo. Vodja nadzora kakovosti je odgovoren za postopke nadzora kakovosti iz poglavja VII in za usposabljanje osebja.

4. Vodji proizvodnje in nadzora kakovosti sta neodvisna drug od drugega. V velikih organizacijah je morda treba nekatere naloge prenesti na druge. Vendar tak prenos nalog ne pomeni prenosa odgovornosti. Poleg tega se lahko glede na velikost in organizacijsko strukturo podjetja imenuje ločen vodja zagotavljanja kakovosti ali vodja enote za kakovost. V tem primeru se lahko odgovornosti vodij proizvodnje in nadzora kakovosti delijo z vodjo zagotavljanja kakovosti ali vodjo enote za kakovost.

5. Svetovalci morajo imeti ustrezno izobrazbo, usposobljenost in izkušnje za svetovanje o temi, za katero so najeti. Vodi se evidenca o kvalifikacijah in vrsti storitve, ki jo zagotavljajo svetovalci.

Člen 10

Usposabljanje

1. Vse osebje prejme začetno in nadaljnje usposabljanje, ki je povezano z dodeljenimi nalogami. Usposabljanje o farmacevtskem sistemu kakovosti in dobri proizvodni praksi se zagotovi osebjem, ki svoje naloge opravlja v proizvodnih in skladišnih prostorih ali kontrolnih laboratorijih, ter drugemu osebjem, katerega dejavnosti lahko vplivajo na kakovost izdelka. Osebje, ki dela na območjih, kjer obstaja nevarnost kontaminacije, kot so čista območja ali območja, kjer se ravna z visoko aktivnimi, strupenimi ali kužnimi snovmi ali snovmi, ki povzročajo preobčutljivost, prejme posebno usposabljanje. Usposabljanje vključuje tudi higienske programe iz člena 11.

2. Praktična učinkovitost usposabljanja se redno ocenjuje. Vodi se evidenca o usposabljanjih.

Člen 11

Higiena

1. Določijo se podrobni higienski programi, prilagojeni različnim potrebam na mestu proizvodnje. Taki programi vključujejo postopke, ki se nanašajo na zdravje, higienske prakse in oblačila za osebje. Posebna pozornost se nameni higienskim ukrepom, potrebnim za proizvodnjo sterilnih in bioloških pripravkov. Higienske postopke strogo upošteva vsaka oseba, ki vstopa na proizvodna in kontrolna območja.

2. Osebjem se ob zaposlitvi omogoči zdravstveni pregled in poznejše spremljanje zdravstvenega stanja sorazmerno s tveganji, ki izhajajo iz posebnih značilnosti izdelka, ki se proizvaja, in nalog osebja. Osebje se spodbuja, da proizvajalcu navede zdravstvena stanja, ki so lahko pomembna za kakovost izdelkov.

3. Kolikor je mogoče, v proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini ni vključena nobena oseba, ki je zbolela za nalezljivo boleznijo ali ima odprte rane na izpostavljeni površini telesa.

4. Vsaka oseba, ki vstopa na proizvodna območja, nosi zaščitna oblačila, primerna za postopke, ki se bodo izvajali, in jih po potrebi zamenja. Oblačila in njihova kakovost ustrezajo procesu in razredu delovnega območja. Nosijo se tako, da sta operater in izdelek zaščiten pred tveganjem kontaminacije.

5. Prepreči se neposreden stik med rokami operaterja in izpostavljenim izdelkom ter katerim koli delom opreme, ki pride v stik z izdelkom.

6. Prepovedano je jesti, piti, žvečiti ali kaditi ali shranjevati hrano, pijačo, tobačne izdelke ali osebna zdravila v proizvodnih in skladiščnih območjih. Prepovedana je tudi vsaka nehigienska praksa na območju proizvodnje ali na katerem koli drugem območju, kjer bi lahko prišlo do škodljivega učinka na izdelek.

7. Obiskovalci ali neusposobljeno osebje na splošno ne smejo biti prisotni v proizvodnih območjih ali območjih nadzora kakovosti. Če se temu ni mogoče izogniti, je treba obiskovalce ali neusposobljeno osebje vnaprej obvestiti, zlasti o osebni higieni in predpisanih zaščitnih oblačilih, ter jih skrbno nadzorovati.

POGLAVJE IV

PROSTORI IN OPREMA

Člen 12

Splošne zahteve za prostore

1. Prostori, ki se uporabljajo za proizvodnjo ali uvoz zdravil za uporabo v veterinarski medicini, morajo biti primerni za predvidene postopke. Prostori so zasnovani ali prilagojeni, opremljeni, upravljani, očiščeni in vzdrževani tako, da se čim bolj zmanjšajo možnosti za zunanjo kontaminacijo, navzkrižno kontaminacijo, tveganje napak in kakršne koli škodljive učinke na kakovost izdelkov.
2. Prostori so zasnovani in opremljeni tako, da zagotavljajo največjo možno zaščito pred vstopom žuželk ali drugih živali. Izvajajo se ukrepi za preprečevanje vstopa nepooblaščenih oseb.
3. Območja proizvodnje, skladiščenja in nadzora kakovosti se ne uporabljajo kot prehod za osebje, ki tam ne dela.

Člen 13

Proizvodna območja

1. Navzkrižna kontaminacija se preprečuje z ustrezno zasnovo in upravljanjem prostorov. Ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacije morajo biti sorazmerni s tveganji. Za oceno in nadzor tveganj se uporabljajo načela obvladovanja tveganj za kakovost.
2. Glede na stopnjo tveganja in na podlagi rezultatov ocene obvladovanja tveganj za kakovost je morda treba prostore in opremo za postopke proizvodnje ali pakiranja nameniti določenemu izdelku ali razredu izdelkov. Namenski prostori so potrebni, kadar tveganja ni mogoče ustrezno nadzorovati z operativnimi ali tehničnimi ukrepi.
3. Razporeditev prostorov mora omogočati proizvodnjo na območjih, ki so povezana v logičnem vrstnem redu, ki ustreza zaporedju postopkov in zahtevani ravni čistoče.
4. Ureditev delovnega in medprocesnega skladiščnega prostora mora biti ustrezna, da se zmanjša tveganje zamenjave med različnimi izdelki ali njihovimi komponentami, da se prepreči navzkrižna kontaminacija in da se zmanjša tveganje opustitve ali napačne uporabe katerega koli od proizvodnih ali kontrolnih ukrepov.
5. Kadar so snovi, uporabljene pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vmesnega izdelka ali nepakiranega izdelka, izpostavljene okolju, so notranje površine območja (stene, tla in stropi) gladke, brez razpok in odprtih spojev, ne puščajo delcev ter omogočajo enostavno in učinkovito čiščenje in po potrebi razkuževanje.

6. Cevovodi, svetilke, prezračevalne točke in druge storitve so zasnovani in nameščeni tako, da se prepreči nastanek vdolbin, ki jih je težko čistiti. Kolikor je to mogoče, so za namene vzdrževanja dostopni z zunanje strani proizvodnih območij.
7. Talni odtoki morajo biti ustrezne velikosti in imeti sifon. Odprtim kanalom se je treba izogibati, kadar je to mogoče, če pa so potrebni, morajo biti plitvi, da se olajša čiščenje in razkuževanje.
8. Proizvodna območja se učinkovito prezračujejo z napravami za nadzor zraka (vključno s temperaturo ter po potrebi vlažnostjo in filtriranjem), ki ustrezajo izdelkom, s katerimi se ravna, postopkom, ki se izvajajo v njih, in zunanjemu okolju.
9. Kadar nastane prah, na primer med vzorčenjem, tehtanjem, mešanjem in procesiranjem ali pakiranjem suhih izdelkov, se izvedejo posebni ukrepi, da se prepreči navzkrižna kontaminacija in olajša čiščenje.

Člen 14

Območja nadzora kakovosti

1. Območja nadzora kakovosti so na splošno ločena od proizvodnih območij. Laboratoriji za nadzor bioloških zdravil, mikrobioloških zdravil in radioaktivnih izotopov so prav tako ločeni drug od drugega. Vendar se medprocesna kontrola lahko izvaja na proizvodnem območju, če ne predstavlja tveganja za izdelke.
2. Območja nadzora kakovosti so zasnovana tako, da ustrezajo operacijam, ki se izvajajo na njih. Zagotovi se dovolj prostora, da se preprečijo zamenjave in navzkrižna kontaminacija med preskušanjem. Na voljo mora biti dovolj prostora za shranjevanje vzorcev in evidenc. Ločeni prostori so lahko potrebni tudi za zaščito občutljivih instrumentov pred vibracijami, električnimi motnjami, vlažnostjo ali katerim koli drugim stanjem, ki bi lahko negativno vplivalo na njihovo delovanje.
3. Na območjih nadzora kakovosti, kjer se ravna z nevarnimi snovmi, kot so biološki vzorci, se sprejmejo posebni previdnostni ukrepi.

Člen 15

Skladiščni prostori

1. Skladiščni prostori imajo zadostno zmogljivost, da je mogoče urejeno shranjevanje različnih kategorij snovi in izdelkov, vključno z izdelki v karanteni, ter sproščenih, zavrnjenih, vrnjenih ali odpoklicanih izdelkov.
2. Na prevzemnih in odpremnih ploščadih morajo biti snovi in izdelki zaščiteni pred vremenskimi razmerami. Sprejemni prostori so zasnovani in opremljeni tako, da omogočajo čiščenje vsebnikov z vhodnimi snovmi, kadar je to potrebno, pred skladiščenjem.
3. Snovi ali izdelki, ki predstavljajo posebno tveganje, se hranijo na varnih in zavarovanih območjih.
4. Kadar je status karantene zagotovljen s shranjevanjem v ločenih prostorih, so ti prostori jasno označeni, dostop do njih pa omejen na pooblaščen osebje. Vsak sistem, ki nadomešča fizično karanteno, mora zagotavljati enakovredno varnost.
5. Zagotovijo se ločeni prostori za shranjevanje zavrnjenih, odpoklicanih ali vrnjenih snovi ali izdelkov. Če se vzorčenje izvaja v skladiščnem prostoru, se izvaja tako, da se prepreči kontaminacija ali navzkrižna kontaminacija.

Člen 16

Pripadajoče površine

1. Prostori za počitek in osvežitev so ločeni od območij proizvodnje, skladiščenja in nadzora kakovosti. Stranišča ne smejo biti neposredno v stiku z območji proizvodnje, skladiščenja ali nadzora kakovosti.

2. Vzdrževalne delavnice so, kolikor je to mogoče, ločene od proizvodnih območij. Kadar se deli in orodje skladiščijo na proizvodnem območju, se hranijo v prostorih ali omaricah, rezerviranih za to uporabo.
3. Živali se nastanijo v ločenih prostorih z ločenimi sistemi za obdelavo zraka in vhodom.

Člen 17

Nadzor temperature in okolja

1. Pogoji osvetlitve, temperature, vlažnosti in prezračevanja so ustrezni in ne vplivajo neposredno ali posredno na zdravila za uporabo v veterinarski medicini med njihovo proizvodnjo in shranjevanjem ali na pravilno delovanje opreme. Kadar so potrebni posebni pogoji (npr. temperatura, vlažnost), jih je treba določiti in spremljati.
2. Na mestu proizvodnje se uporabijo ustrezni ukrepi za spremljanje ključnih okoljskih parametrov.

Člen 18

Oprema

1. Oprema, ki se uporablja v proizvodnji ali postopkih nadzora, mora biti primerna za svoj predvideni namen in ne sme predstavljati nevarnosti za izdelek. Deli proizvodne opreme, ki pridejo v stik z izdelkom, ne smejo imeti neželenih reaktivnih, aditivnih, adsorpcijskih ali absorpcijskih lastnosti, ki bi lahko vplivale na kakovost izdelka.
2. Oprema, ki je ključnega pomena za kakovost izdelkov, mora biti ustrezno kvalificirana.
3. Tehtnice in merilna oprema morajo imeti ustrezen obseg in natančnost, da se zagotovi natančnost tehtanja.
4. Oprema se upravlja in vzdržuje tako, da se čim bolj zmanjša tveganje napak ter preprečijo kontaminacija, navzkrižna kontaminacija in na splošno vse, kar bi lahko neugodno vplivalo na kakovost izdelka.
5. Oprema se umerja, pregleduje ali preverja v določenih časovnih presledkih, da se zagotovi ustrezno delovanje. Pri računalniško podprtih sistemih pregledi vključujejo oceno zmogljivosti sistema, da zagotovi celovitost podatkov. O teh pregledih se vodijo ustrezne evidence. Dodatne zahteve v zvezi z uporabo računalniško podprtih sistemov so določene v Prilogi IV.
6. Oprema se ustrezno čisti, da se prepreči tveganje kontaminacije izdelkov. Postopki čiščenja ali dekontaminacije so podrobno opisani v pisni obliki, s čimer se zagotovi, da oprema za čiščenje ne postane vir kontaminacije. Oprema se shranjuje le v čistem in suhem stanju.
7. Lokacija in namestitev opreme morata biti ustrezni, da se čim bolj zmanjša tveganje napak ali kontaminacije. Na splošno se oprema, vključno z laboratorijsko opremo, ne sme premikati med območji z visokim tveganjem. Če se oprema premika med območji z visokim tveganjem, se uporabijo ustrezni ukrepi, da se prepreči tveganje navzkrižne kontaminacije. Po potrebi se ponovno preuči tudi status kvalifikacije premaknjene opreme.
8. Fiksni cevovodi so jasno označeni, tako da je razvidna njihova vsebina in, kjer je ustrezno, smer pretoka.
9. Voda za farmacevtsko uporabo in po potrebi druge cevi za vodo se sanitizirajo v skladu s pisnimi postopki, v katerih so podrobno določeni mejne vrednosti za mikrobiološko kontaminacijo in ukrepi, ki jih je treba sprejeti.
10. Okvarjena oprema se odstrani z območij proizvodnje in nadzora kakovosti ali, če odstranitev ni mogoča, se jasno označi kot okvarjena.

Člen 19

Kvalifikacija prostorov in opreme

1. Prostori in oprema, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključno s pomožnimi in drugimi sistemi, morajo biti kvalificirani, da se zagotovi njihova primernost za predvidene postopke. Kvalifikacija se izvede v skladu z zahtevami iz Priloge V.
2. Odločitve o področju in obsegu kvalifikacije temeljijo na oceni tveganja, ki se dokumentira.
3. Pred začetkom proizvodnje nove vrste zdravila za uporabo v veterinarski medicini v prostorih, ki so že pridobili kvalifikacijo, proizvajalec oceni, ali obstaja potreba po ponovni kvalifikaciji, pri čemer upošteva posebna tveganja in značilnosti novega proizvodnega procesa ali novega izdelka.
4. Prostori in oprema se ponovno ocenijo v ustreznih časovnih presledkih, da se potrdi, da so še vedno primerni za predvidene postopke.

POGLAVJE V

DOKUMENTACIJA

Člen 20

Dokumentacijski sistem

1. Vzpostavi in vzdržuje se dokumentacijski sistem, ki je primeren za doseganje ciljev farmacevtskega sistema kakovosti.
2. Dokumentacijski sistem celovito zajema navodila in specifikacije ter drugo dokumentacijo, pomembno za farmacevtski sistem kakovosti, in zagotavlja, da se vodijo evidence o dejavnostih, ki lahko neposredno ali posredno vplivajo na kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
3. Vsebina dokumentov je nedvoumna in se sproti posodablja.
4. Dokumentacija se lahko hrani v različnih oblikah, zahteve iz tega poglavja pa se uporabljajo ne glede na obliko. Kadar se uporabljajo elektronski, fotografski mediji, videoposnetki ali drugi sistemi za obdelavo podatkov, je treba zadevne sistemi najprej validirati, da se zagotovi, da so primerni za ustrezno shranjevanje podatkov v zahtevanem obdobju shranjevanja.

Člen 21

Specifikacije in navodila

1. Specifikacije in navodila se določijo na urejen način in so jasno oblikovana.
2. Specifikacije za snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, in za končni izdelek ter navodila za proizvodnjo morajo biti ustrezni za zagotovitev skladnosti s pogoji dovoljenja za promet in zahtevane ravni kakovosti. Ustrezno se dokumentira zlasti naslednje:
 - (a) specifikacije za učinkovine in druge snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, in za materiale za stično ovojnino, vključno z naslednjim:
 - opis uporabljenih učinkovin ali drugih snovi, vključno z vsemi pomembnimi informacijami, potrebnimi za preprečitev tveganja napake (npr. uporaba internih kod) in identifikacijo pooblaščenih dobaviteljev. Kadar je ustrezno, se navede sklic na monografijo farmakopeje;

- kvalitativne in kvantitativne zahteve ter merila sprejemljivosti, kot je ustrezno;
 - navodila za vzorčenje in preskušanje, kot je primerno;
 - pogoji shranjevanja in, kadar je ustrezno, morebitni posebni previdnostni ukrepi pri ravnanju;
 - najdaljše obdobje shranjevanja;
- (b) specifikacije za vmesne izdelke in nepakirane izdelke, vključno z merili za sprostitev in najdaljšim obdobjem shranjevanja, se določijo za kritične faze in ob nakupu ali odpremi navedenih izdelkov;
- (c) specifikacije za končne izdelke, zlasti:
- ime ali identifikacija izdelka in, kjer je primerno, referenčna oznaka;
 - opis farmacevtske oblike in pakiranja;
 - navodila za vzorčenje in preskušanje;
 - kvalitativne in kvantitativne zahteve z mejami sprejemljivosti;
 - pogoji shranjevanja in, kadar je ustrezno, morebitni posebni previdnostni ukrepi pri ravnanju;
 - rok uporabnosti;
- (d) navodila za proizvodnjo (vključno z opisom glavne opreme, ki jo je treba uporabiti) in medprocesne kontrole, vključno z naslednjim:
- ime izdelka z referenčno oznako, ki se nanaša na njegovo specifikacijo;
 - opis farmacevtske oblike, jakosti izdelka in velikosti serije;
 - seznam vseh snovi, ki jih je treba uporabiti, in ustrezne količine vsake;
 - navedba pričakovanega končnega izkoristka s sprejemljivimi mejami in, po potrebi, ustreznih vmesnih izkoristkov;
 - navedba kraja, kjer je treba izvesti zadevni korak, in glavna oprema, ki se uporabi;
 - navedba ali sklic na metode za pripravo kritične opreme (npr. čiščenje, sestavljanje, umerjanje, sterilizacija);
 - podrobna postopna navodila, ki jih je treba upoštevati (npr. preverjanje, da oprema in delovna postaja ne vsebujeta predhodnih izdelkov, pregledi snovi, predobdelava, zaporedje dodajanja snovi, kritični procesni parametri, kot so čas, temperatura itd.);
 - navodila za vse medprocesne kontrole, skupaj z njihovimi mejami;
 - po potrebi zahteve za shranjevanje nepakiranih izdelkov, vključno z vsebnikom, označevanjem in, kjer je primerno, posebnimi pogoji shranjevanja;
 - vsi posebni previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati;
- (e) navodila za pakiranje za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini in velikost pakiranja, vključno z:
- imenom izdelka ter serijsko številko nepakiranega izdelka in končnega izdelka;
 - opisom farmacevtske oblike in jakosti, kjer je primerno;
 - velikostjo pakiranja, izraženo s številom, težo ali prostornino izdelka v končnem vsebniku;
 - popolnim seznamom vseh zahtevanih pakirnih materialov, vključno s količinami, velikostmi in vrstami, z oznako ali referenčno številko, ki se nanaša na specifikacijo vsakega pakirnega materiala;

- ustreznimi navodili z navedbo opreme, ki se bo uporabljala, in ustreznimi varnostnimi ukrepi, vključno s potrebo po skrbnem pregledu območja in opreme, da se pred začetkom operacij zagotovi čistoča proizvodne linije;
- podrobnostmi o medprocesnih kontrolah z navodili za vzorčenje in meje sprejemljivosti.

3. Dokumente, ki vsebujejo specifikacije in navodila, vključno z vsemi njihovimi spremembami,odobrijo, podpišejo in datirajo pooblašene osebe, določi pa se tudi datum začetka njihove uporabe. Sprejmejo se ukrepi za zagotovitev, da se uporablja samo trenutna različica dokumenta.

Člen 22

Evidence

1. Vodijo se ustrezne evidence, ki omogočajo sledljivost celotne zgodovine serije. Dokumentira se najmanj naslednje:
 - (a) evidence o prejemu za vsako dostavo snovi, uporabljenih pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključno z nepakiranimi izdelki, vmesnimi izdelki in pakirnimi materiali. Evidence o prejemu vključujejo:
 - ime snovi na dobavnici in vsebnikih ter morebitno interno ime ali interno oznako, če je to primerno;
 - ime dobavitelja in proizvajalca;
 - dobaviteljevo številko serije ali referenčno številko;
 - skupno količino in število prejetih vsebnikov;
 - datum prejema;
 - številko serije, dodeljeno po prejemu;
 - pomembne opombe;
 - (b) evidenca o procesiranju serije, ki vsebuje naslednje informacije:
 - ime izdelka in številko serije;
 - datume in čase začetka, kritičnih vmesnih faz in zaključka proizvodnje;
 - številko serije ali številko analizne kontrole in dejansko stehtane količine vsake uporabljene snovi;
 - identifikacijo (npr. z začetnicami ali drugim ustreznim sistemom) operaterja, ki je izvedel vsak pomemben korak, in po potrebi osebe, ki je te operacije preverila;
 - evidenco medprocesnih kontrol in začetnice operaterja, ki jih je izvedel;
 - podrobnosti o izvedenih proizvodnih postopkih in opredelitev glavne uporabljene opreme;
 - izkoristek izdelka na ustreznih stopnjah proizvodnje;
 - opombe o kakršnih koli težavah ali neobičajnih dogodkih, ki bi lahko vplivali na kakovost izdelka, vključno z ustreznimi podrobnostmi, s podpisanim dovoljenjem za kakršno koli odstopanje od navodil za proizvodnjo;
 - odobritev evidence o procesiranju serije s strani osebe, odgovorne za postopke procesiranja.

Kadar se validirani postopek stalno spremlja in nadzoruje, se lahko evidenca serije omeji na samodejno ustvarjena poročila s povzetki skladnosti in poročila o izjemah ali podatkih zunaj specifikacij;

- (c) evidenca o pakiranju serije, ki vsebuje naslednje informacije:
- ime izdelka in številko serije;
 - datume in čase postopkov pakiranja;
 - identifikacijo (npr. z začetnicami ali drugim ustreznim sistemom) operaterja, ki je izvedel vsak pomemben korak, in po potrebi osebe, ki je te operacije preverila;
 - evidence pregledov v zvezi s skladnostjo z navodili za pakiranje, vključno z rezultati medprocesnih kontrol;
 - podrobnosti o postopkih pakiranja, ki so bili izvedeni, ter opredelitev glavne opreme in uporabljenih pakirnih linij;
 - kadar je mogoče, vzorce uporabljenih potiskanih pakirnih materialov, vključno z oznako serije, rokom uporabnosti in morebitnim dodatnim pretiskom;
 - opombe o kakršnih koli težavah ali neobičajnih dogodkih, ki bi lahko vplivali na kakovost izdelka, vključno s podrobnostmi, s podpisanim dovoljenjem za kakršno koli odstopanje od navodil za pakiranje;
 - količine in referenčna številka ali identifikacija vseh potiskanih pakirnih materialov in nepakiranih izdelkov, ki so bili izdani, uporabljeni, uničeni ali vrnjeni v zalogo, ter količine pridobljenega izdelka, da se zagotovi ustrezna uskladitev. Te informacije se lahko izpustijo, če je vzpostavljen elektronski nadzor;
 - odobritev evidence o pakiranju serije s strani osebe, odgovorne za postopke pakiranja.
2. Evidence se vodijo ali dopolnijo ob vsakem ukrepu in tako, da so sledljive vse pomembne dejavnosti v zvezi s proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
3. Vodijo se dnevniki o večjih ali kritičnih analiznih preskusih, proizvodni opremi in območjih, na katerih je bil izdelek procesiran. Uporabljajo se za evidentiranje vsake uporabe območja, opreme ali metode, umerjanja, vzdrževanja, čiščenja ali popravil, vključno z datumi in identiteto oseb, ki so take postopke izvedle, v kronološkem vrstnem redu, kot je ustrezno.
4. Ustrezne evidence so podlaga za oceno primernosti za certificiranje in sprostitev določene serije.

Člen 23

Druga dokumentacija

1. Politike in postopki, ki se uporabljajo za zaščito kakovosti izdelka, se ustrezno dokumentirajo, vključno z naslednjim:
- (a) usposabljanja;
 - (b) validacija proizvodnega procesa in ustreznih analiznih metod;
 - (c) kvalifikacija prostorov in opreme (vključno s pomožnimi in drugimi sistemi);
 - (d) postopki ali navodila za ravnanje s snovmi in izdelki;
 - (e) postopki sprostitve in zavrnitve snovi in izdelkov;
 - (f) postopki čiščenja in njihova validacija, ki so v skladu z zahtevami iz Priloge V;
 - (g) postopki v zvezi z nadzorom kakovosti;
 - (h) vzdrževanje in umerjanje opreme;

- (i) spremljanje stanja okolja;
 - (j) preiskave odstopanj in neskladnosti;
 - (k) postopki za obravnavo pritožb v zvezi s kakovostjo ter odpoklic ali vračilo izdelkov;
 - (l) postopki za obravnavo sprememb v proizvodnem procesu (nadzor sprememb);
 - (m) notranje revizije in tudi revizije dobaviteljev in podizvajalcev;
 - (n) prenos tehnologije, kadar je ustrezno.
2. Za glavno proizvodno in preskusno opremo morajo biti na voljo jasni operativni postopki.
3. Za vsako mesto proizvodnje, vključeno v proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se pripravi glavni dosje, ki vsebuje splošen opis prostorov, dejavnosti, ki se izvajajo na mestu proizvodnje, in sistema kakovosti, ki se izvaja. Vzorec predloge je določen v Prilogi VI.

Člen 24

Obdobja hrambe

1. Dokumentacija o seriji se hrani eno leto po izteku roka uporabnosti serije, na katero se nanaša, ali vsaj pet let po tem, ko usposobljena oseba potrdi serijo, pri čemer se upošteva daljše obdobje.
2. Kritična dokumentacija, s katero so podprte informacije v dovoljenju za promet, se hrani, dokler je dovoljenje veljavno, vključno z ustreznimi neobdelanimi podatki, kot so podatki, povezani z validacijo ali stabilnostjo. Lahko se šteje, da je umik določene dokumentacije, kot so neobdelani podatki, ki podpirajo poročila o validaciji ali poročila o stabilnosti, sprejemljiv, če so bili podatki nadomeščeni s celotnim sklopom novih podatkov. Utemeljitev za to se dokumentira in pri njej se upoštevajo zahteve za hrambo dokumentacije o seriji. V primeru podatkov o validaciji procesa se spremljajoči neobdelani podatki hranijo vsaj tako dolgo, kot se hranijo evidence za vse serije, katerih sprostitve je bila podprta na podlagi navedene validacije.
3. Pri drugih vrstah dokumentacije je obdobje hrambe odvisno od poslovne dejavnosti, ki je z dokumentacijo podprta.

Člen 25

Celovitost podatkov

1. Izvedejo se ustrezni ukrepi za zagotovitev celovitosti podatkov od trenutka, ko se podatki ustvarijo, in v celotnem zadevnem obdobju hrambe, vključno z:
- (a) izvajanjem ukrepov za zaščito podatkov pred naključno izgubo ali poškodbo z ustreznimi metodami, kot so podvajanje ali varnostno kopiranje in prenos v drug sistem za shranjevanje;
 - (b) izvajanjem ukrepov za zaščito podatkov pred nedovoljenim spreminjanjem ali nedovoljeno manipulacijo. V primeru računalniško podprtih sistemov se vzpostavijo ustrezne kontrole za omejitev dostopa na pooblaščen osebe, kot je uporaba ključev, izkaznic, osebnih kod z gesli, biometričnih podatkov ali omejenega dostopa do računalniške opreme in prostorov za shranjevanje podatkov. Vrsta varnostnega nadzora se prilagodi glede na kritičnost računalniško podprtega sistema;
 - (c) izvajanjem ukrepov za zagotovitev točnosti, popolnosti, razpoložljivosti in čitljivosti dokumentov v celotnem obdobju hrambe. Ročno napisani vnosi morajo biti jasni, čitljivi in neizbrisni.

Izvedeni ukrepi morajo biti sorazmerni s tveganji in kritičnostjo podatkov.

2. Izdaja, revizija, nadomestitev in umik vseh dokumentov se nadzorujejo z vodenjem evidence o vseh revizijah (zgodovina revizij).
3. Vsaka sprememba vpisa v dokumentu se podpiše in datira. Prvotne informacije morajo biti vidne tudi po spremembi. Kadar je to ustrezno, se navede razlog za spremembo.

POGLAVJE VI

PROIZVODNJA

Člen 26

Splošne zahteve za proizvodnjo

1. Pri proizvodnih dejavnostih (vključno z dejavnostmi pakiranja) in nadzoru se upoštevajo jasno opredeljeni postopki, namenjeni zagotavljanju kakovosti izdelka in skladnosti z zahtevami iz ustreznega dovoljenja za proizvodnjo in dovoljenja za promet.
2. Proizvodni koraki, ki lahko vplivajo na kakovost ali ponovljivost proizvodnje, vključno z njenimi bistvenimi spremembami, se validirajo. Potrebna je redna ponovna validacija, da se zagotovi, da taki proizvodni procesi še naprej omogočajo doseganje predvidenih rezultatov. Validacija procesa mora biti v skladu z zahtevami iz Priloge V.
3. Proizvodni procesi se ustrezno dokumentirajo in redno pregledujejo ter po potrebi izboljšajo. Pred uvedbo kakršnih koli sprememb se upoštevajo učinki sprememb proizvodnega procesa na kakovost končnega izdelka in v zvezi s potrebo po zagotovitvi dosledne proizvodnje. Spremembe specifikacij in procesov, opisanih v dokumentaciji, s katero je podprto dovoljenje za promet, se ne izvedejo, dokler pristojni organi ne izdajo ustrezne odobritve, razen sprememb, za katere ni potrebna ocena, v skladu s členom 61 Uredbe (EU) 2019/6.
4. Za medprocesne kontrole so na voljo ustrezna in zadostna sredstva.
5. Kakršnemu koli odstopanju od navodil ali postopkov se je treba čim bolj izogibati. Če pride do odstopanja, ga odgovorna oseba pisno odobri, potem ko oceni njegov vpliv na kakovost, varnost in učinkovitost, pri čemer po potrebi sodeluje usposobljena oseba. Odstopanja se raziščejo, da se ugotovi temeljni vzrok ter po potrebi izvedejo korektivni in preventivni ukrepi.
6. Proizvajalec mora imetniku dovoljenja za promet poročati o vseh omejitvah v proizvodnih postopkih, ki bi lahko povzročile nenormalno omejitev dobave zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Člen 27

Ravnanje s snovmi in izdelki

1. Ravnanje s snovmi in izdelki, vključno z vidiki, povezanimi s prejemom, karanteno, vzorčenjem, shranjevanjem, označevanjem in pakiranjem, se izvaja v skladu s pisnimi postopki ali navodili in se po potrebi evidentira.
2. Vse vhodne snovi se pregledajo, da se zagotovi, da pošiljka ustreza naročilu.
3. Vsebniki se po potrebi očistijo. Poškodbe vsebnikov in vse druge težave (npr. dokazi o nedovoljenem odpiranju pečatov ali dokazi o poseganju v neoporečnost ovojnine), ki bi lahko škodljivo vplivale na kakovost snovi, se raziščejo, evidentirajo in sporočijo oddelku, pristojnemu za nadzor kakovosti.
4. Pogoji prevoza nepakiranih izdelkov, vmesnih izdelkov in vzorcev se preverijo, da se zagotovi skladnost z vsemi določenimi pogoji.
5. Vhodne snovi se takoj po prejemu fizično ali administrativno spravijo v karanteno, dokler odgovorna oseba po preverjanju skladnosti z ustreznimi specifikacijami ne odobri njihove sprostitve. Če je ena dobava snovi sestavljena iz različnih serij, se vsaka serija obravnava ločeno za namene vzorčenja, preskušanja in sprostitve.

6. Vse snovi se shranjujejo pod ustreznimi pogoji, da se zagotovi kakovost, in na urejen način, ki omogoča ločevanje serij (fizično ali elektronsko) in kroženje zalog.

7. Vsebniki se ustrezno označijo, vključno z:

- (a) določenim imenom izdelka in po potrebi sklicem na interno oznako;
- (b) številko serije, dodeljeno ob prejemu;
- (c) po potrebi stanjem vsebine (npr. v karanteni, na preskušanju, sproščena, zavrnjena);
- (d) po potrebi datumom izteka roka uporabnosti, po katerem je potrebno ponovno preskušanje.

Kadar se uporabljajo popolnoma računalniško podprti sistemi za shranjevanje, v čitljivi obliki na oznaki ni treba navesti vseh informacij iz točk (a) do (d).

8. Ves čas proizvodnega procesa se vse uporabljene snovi, vsebniki za nepakirane izdelke, glavni deli opreme in po potrebi prostori označijo ali drugače identificirajo z navedbo izdelka ali snovi, ki se obdeluje, njegove jakosti (če je primerno) in številke serije. Kjer je primerno, se v to navedbo vključi tudi faza proizvodnje.

9. Pri ravnanju s suhimi snovmi ali izdelki se upoštevajo posebni previdnostni ukrepi, da se prepreči nastajanje in širjenje prahu, zlasti pri visoko aktivnih snoveh ali snoveh, ki povzročajo preobčutljivost.

Člen 28

Kvalifikacija dobaviteljev in skladnost s specifikacijami

1. Dobavitelje snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se odobri po preverjanju njihove ustreznosti. V primeru kritičnih snovi se zahteva kvalifikacija dobaviteljev. Raven nadzora dobaviteljev je sorazmerna s tveganji za kakovost izdelka, ki jih predstavljajo posamezne snovi.

2. Zahteve glede kakovosti (specifikacije) za snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se dogovorijo z dobaviteljem in dokumentirajo.

3. Skladnost z zahtevami iz dovoljenja za promet se preveri z ustreznim preskušanjem. Zahtevana raven nadzora in nadaljnega preskušanja mora biti sorazmerna s tveganji. Strategija preskušanja se utemelji in izvede se najmanj preverjanje istovetnosti vsake serije s preskusi vzorcev, vzetih iz vseh vsebnikov. Vzorčenje deleža vsebnikov je sprejemljivo le, če so vzpostavljeni validirani postopki, ki temeljijo na načelih obvladovanja tveganja za kakovost, da se zagotovi pravilno označevanje vsebnikov, in če se obravnavajo morebitna tveganja za kakovost, na primer s kvalifikacijo dobavitelja.

Ob upoštevanju tveganj se v ustreznih časovnih intervalih izvede popolna analiza učinkovin in drugih kritičnih snovi, rezultati pa se primerjajo s proizvajalčevim ali dobaviteljevim potrdilom o analizi, da se preveri njegova zanesljivost. Preskušanje se lahko odda v zunanje izvajanje. Če se pri tem preskušanju ugotovijo kakršne koli razlike, se izvede preiskava in sprejmejo ustrezni ukrepi. Sprejemanje potrdil o analizi, ki jih izda proizvajalec ali dobavitelj snovi, se prekine, dokler se ti ukrepi ne izvedejo.

4. Pred zmanjšanjem obsega notranjega preskušanja se zahtevajo zadostne izkušnje z zadevnim dobaviteljem ali proizvajalcem učinkovin, vključno z oceno predhodno prejetih serij in preteklo skladnostjo. Kot pomemben dejavnik se šteje tudi vsaka bistvena sprememba proizvodnih procesov ali preskušanja učinkovin.

5. Revizije na lokacijah proizvajalcev in distributerjev učinkovin se izvajajo v ustreznih časovnih intervalih na podlagi pristopa, ki temelji na tveganju, da se potrdi njihova skladnost z dobro proizvodno prakso in dobro distribucijsko prakso ter predloženimi specifikacijami. Posebna pozornost se nameni morebitni navzkrižni kontaminaciji z drugimi snovmi na lokaciji. Pomanjkljivosti se jasno opredelijo, po potrebi pa se izvedejo korektivni in preventivni ukrepi.

Člen 29

Preprečevanje navzkrižne kontaminacije

1. Na splošno se je treba izogibati proizvodnji nemedicinskih izdelkov na območjih in z opremo, namenjenih proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen če se učinkovito uporabljajo ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacije. Zlasti se je treba izogibati proizvodnji ali shranjevanju kemičnih snovi, ki se uporabljajo v biocidih in fitofarmaceutskih izdelkih, na območjih, ki se uporabljajo za proizvodnjo ali skladiščenje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen kadar se ista snov iste kakovosti uporablja tudi za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
2. Kadar se zdravila za uporabo v veterinarski medicini proizvajajo na istem območju kot nemedicinski izdelki, se na tem območju izvaja dobra proizvodna praksa za zdravila.
3. Postopki pri različnih izdelkih se ne izvajajo hkrati ali zaporedoma v istem prostoru, razen če ni tveganja zamenjave ali navzkrižne kontaminacije.
4. Pred začetkom vsakega proizvodnega postopka se zagotovi, da sta delovno območje in oprema čista in brez snovi, izdelkov, ostankov izdelkov ali dokumentov, ki niso potrebni za trenutni postopek. Zamenjave snovi je treba preprečiti.
5. Na vsaki stopnji proizvodnje se izdelki in snovi zaščitijo pred mikrobiološko in drugo kontaminacijo. Tveganje navzkrižne kontaminacije se oceni ob upoštevanju značilnosti izdelka in proizvodnega postopka. Oceni se tveganje naključne navzkrižne kontaminacije zaradi nenadzorovanega sproščanja prahu, plinov, hlapov, aerosolov, genskega materiala ali organizmov iz učinkovin ali drugih snovi, ki se uporabljajo v proizvodnji, ostankov na opremi in oblačilih operaterjev.
6. Uvedejo se ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacije, opredeljeni na podlagi načel obvladovanja tveganj za kakovost. Možni ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacij so med drugim:
 - (a) kampanjska namenitev (s časovnimi presledki) celotnega mesta proizvodnje ali samostojnega proizvodnega območja, pri čemer vsakič sledi postopek čiščenja s potrjeno učinkovitostjo;
 - (b) uporaba ločenih območij;
 - (c) uporaba zaprtih sistemov za obdelavo in prenos snovi ali izdelkov;
 - (d) uporaba zračne zapore in tlačne kaskade za omejitev morebitnih kontaminantov v zraku na določeno območje;
 - (e) uporaba fizičnih pregradnih sistemov, vključno z izolatorji, kot zadrževalni ukrep;
 - (f) namenska uporaba posebne opreme ali nekaterih njenih delov (npr. filtrov) za določeno vrsto izdelka s posebnim profilom tveganja;
 - (g) uporaba tehnologij za enkratno uporabo;
 - (h) izvajanje validiranih postopkov čiščenja ali dekontaminacije, prilagojenih posebnim značilnostim izdelka in proizvodnega postopka. Potrebni postopki čiščenja ali dekontaminacije ter njihova pogostost se določijo na podlagi ocene tveganja;
 - (i) drugi ustrezni organizacijski ukrepi, kot so zadrževanje posebnih zaščitnih oblek na območjih, kjer se procesirajo izdelki z visokim tveganjem kontaminacije, izvajanje ustreznih ukrepov za ravnanje z odpadki, kontaminirano vodo za spiranje in umazanimi oblekami ali uvedba omejitev gibanja osebja.
7. S strategijo nadzora se obravnavajo vsa morebitna tveganja, vključno z ukrepi na ravni prostorov, opreme in osebja, nadzorom snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji, izvajanjem učinkovitih postopkov sterilizacije in asanacije ter ustreznimi sistemi spremljanja. Vsi uporabljeni ukrepi morajo zagotavljati, da se prepreči kontaminacija izdelkov, proizvedenih na mestu proizvodnje. Ni se dovolj zanašati samo na preskus končnega procesa ali končnega izdelka.

8. Učinkovitost izvedenih ukrepov se redno pregleduje v skladu z določenimi postopki. Na podlagi te ocene se po potrebi izvedejo korektivni in preventivni ukrepi.

Člen 30

Postopki pakiranja

1. V vsaki pakirnici ali pakirni liniji sta prikazana ime in številka serije izdelka, s katerim se ravna.
2. Vsebniki za polnjenje morajo biti pred polnjenjem čisti. Napolnitvi in zapečatenju mora čim prej slediti označevanje. Če to ni mogoče, se uporabijo ustrezni postopki, da se preprečijo zamenjave ali napačno označevanje.
3. Preveri in evidentira se, ali so bili pravilno izvedeni postopki tiskanja (na primer šifer, datumov izteka roka uporabnosti). Natisnjene in vtisnjene informacije na pakirnem materialu morajo biti jasne in odporne proti bledenju ali izbrisu.
4. Opravijo se pregledi, da se zagotovi pravilno delovanje vseh elektronskih čitalnikov kod, števecv etiket ali podobnih naprav.
5. Izvedejo se ustrezni ukrepi za preprečevanje zamenjav, kot sta shranjevanje in prevoz rezanih etiket in drugega še neuporabljenega potiskanega materiala v ločenih zaprtih vsebnikih. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi rezanih etiket in pri pretiskanju, ki se izvaja izven linije. Da bi se izognili zamenjavam, so etikete na kolotu na splošno bolj zaželeno kot rezane etikete.
6. Med postopki pakiranja se na izdelku kontrolira naslednje:
 - (a) splošni videz ovojnin;
 - (b) ali so ovojnine popolne;
 - (c) ali se uporabljajo pravilni izdelki in pakirni materiali;
 - (d) ali je pretisk pravilen;
 - (e) pravilno delovanje sistemov za spremljanje linij.

Vzorci, odvzeti iz pakirne linije, se ne smejo vrniti.

7. Vsako pomembno ali nenavadno odstopanje, ugotovljeno med usklajevanjem količine nepakiranega izdelka in pakirnih materialov ter števila proizvedenih enot, je treba raziskati in odpraviti pred sprostitvijo izdelka.
8. Zastarel ali neuporaben material za stično ovojnino ali potiskan pakirni material se uniči in taka odstranitev se evidentira. Če se potiskan material brez kod vrne v zalogo, se uporabi dokumentiran postopek.

Člen 31

Zavrnjene, obnovljene in vrnjene snovi

1. Zavrnjene snovi se jasno označijo kot take in shranjujejo ločeno na območjih z omejenim dostopom. Vrnejo se dobaviteljem ali po potrebi ponovno procesirajo ali uničijo. Ne glede na to, kateri ukrep se sprejme, ga mora pooblaščen osebje odobriti in evidentirati.
2. Ponovno procesiranje zavrnenih snovi se lahko sprejme le izjemoma in pod pogojem, da to ne vpliva na kakovost končnega izdelka in da so izpolnjene specifikacije iz dovoljenja za promet. Obnovitev snovi, ki ustrezajo zahtevanim specifikacijam, iz ločene serije je mogoča šele po oceni tveganj, vključno z morebitnim učinkom na rok uporabnosti. Vodi se evidenca.
3. Potrebo po dodatnem preskušanju katerega koli končnega izdelka, ki je bil ponovno procesiran ali v katerega je bila vključena ponovno procesirana snov, oceni oddelek za nadzor kakovosti.

4. Vrnjeni izdelki, ki niso več pod nadzorom proizvajalca, se uničijo, razen če njihovo kakovost potrdi oddelek za nadzor kakovosti. Pri tej oceni se upoštevajo narava izdelka, njegovo stanje in zgodovina, morebitni posebni pogoji shranjevanja ter čas, ki je pretekel od njegove izdaje. Če se pojavijo kakršni koli dvomi glede kakovosti izdelka, se izdelek ne šteje za primerne za ponovno izdajo ali ponovno uporabo. Vsi sprejeti ukrepi se evidentirajo.

Člen 32

Uporaba ionizirajočega sevanja

Pri uporabi ionizirajočega sevanja v proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba izpolnjevati dodatne zahteve iz Priloge VII.

POGLAVJE VII

NADZOR KAKOVOSTI

Člen 33

Splošne zahteve za nadzor kakovosti

1. Ustanovi in vzdržuje se oddelek za nadzor kakovosti, ki je neodvisen od drugih oddelkov.
2. Oddelku za nadzor kakovosti se dodelijo ustrezni viri, vključno z osebjem, prostori in opremo, da se zagotovi učinkovito izvajanje nadzora kakovosti glede na naravo in velikost proizvodnih postopkov.
3. Oddelek za nadzor kakovosti zagotovi, da se opravijo ustrezni preskusi in da se snovi ne sprostijo v uporabo niti izdelki ne sprostijo v prodajo ali dobavo, dokler se njihova kakovost ne oceni kot zadovoljiva. Oddelek za nadzor kakovosti je odgovoren najmanj za naslednje:
 - (a) vzpostavitev, validacijo in izvajanje postopkov nadzora kakovosti;
 - (b) nadzor nad kontrolo referenčnih in zadržanih vzorcev snovi in izdelkov, kadar je ustrezno;
 - (c) zagotavljanje pravilnega označevanja vsebnikov s snovmi in izdelki;
 - (d) zagotavljanje spremljanja stabilnosti izdelkov;
 - (e) sodelovanje pri preiskovanju pritožb, povezanih s kakovostjo izdelka.

Vse dejavnosti iz prvega pododstavka, točke (a) do (e), se izvajajo v skladu s pisnimi postopki in se po potrebi evidentirajo.

4. Vodja nadzora kakovosti nadzoruje vse postopke nadzora kakovosti. Odgovoren je zlasti za naslednje naloge:
 - (a) odobritev specifikacij, navodil za vzorčenje, preskusnih metod in drugih postopkov nadzora kakovosti;
 - (b) zagotavljanje, da se izvede zahtevano preskušanje in ovrednotijo s tem povezane evidence;
 - (c) zagotavljanje, da se opravijo ustrezne validacije;
 - (d) odobritev ali zavrnitev snovi, uporabljenih v proizvodnji, vmesnih izdelkov, nepakiranih izdelkov in končnih izdelkov;
 - (e) zagotavljanje kvalifikacije in vzdrževanja prostorov in opreme, ki se uporabljajo za nadzor kakovosti;
 - (f) odobritev in spremljanje vseh pogodbenih analitikov.

5. Osebe, vključeno v nadzor kakovosti, ima dostop do proizvodnih območij in vseh dokumentov, ki so potrebni za oceno nadzora kakovosti, vključno s:

- (a) specifikacijami;
- (b) postopki, ki opisujejo vzorčenje in preskušanje;
- (c) poročili o preskusih in potrdili o analizah;
- (d) postopki za umerjanje in kvalifikacijo instrumentov ter vzdrževanje opreme in ustreznih evidenc;
- (e) evidenco o validaciji preskusnih metod, kadar je ustrezno;
- (f) podatki o spremljanju stanja okolja za zrak, vodo in druge pomožne sisteme, kadar je to potrebno;
- (g) postopki za preiskavo rezultatov, ki niso v skladu s specifikacijo, in rezultatov, ki niso v skladu s trendom.

6. Ustrezni podatki o nadzoru kakovosti, kot so rezultati preskusov, izkoristki in okoljski podatki, se ocenijo na način, ki omogoča oceno trendov. V primeru odstopanj od specifikacij ali pomembnih netipičnih trendov se oceni njihov morebitni vpliv na serije na trgu. Kadar se na podlagi navedene ocene ugotovi, da bi to lahko vplivalo na kakovost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se trži, ali da je mogoče pričakovati pomanjkanje zalog, se o tem obvestijo pristojni organi.

7. Preverjanje v okviru nadzora kakovosti se izvede, preden se končno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sprosti v promet ali distribucijo. Navedeno preverjanje zajema vse pomembne dejavnike, vključno s proizvodnimi pogoji, rezultati preskusa med izdelavo, pregledom dokumentacije o proizvodnji (vključno s pakiranjem), skladnostjo s specifikacijami končnega izdelka in pregledom končne zunanje ovojnine.

8. Dejavnosti nadzora kakovosti se lahko oddajo v zunanje izvajanje, če se upoštevajo zahteve iz člena 43. Kadar se preskusi snovi, uporabljenih pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, oddajo v zunanje izvajanje, proizvajalec ali tretja oseba izvede revizije, da se zagotovi skladnost z ustreznimi zahtevami dobre proizvodne prakse in predloženimi specifikacijami ali metodami.

Člen 34

Vzorčenje

1. Oblikuje se načrt vzorčenja, v katerem se upoštevajo tveganja za kakovost zdravila za uporabo v veterinarski medicini in obravnavajo različne snovi, uporabljene v proizvodnem procesu, ter različne faze proizvodnje.

2. Vzorci morajo biti reprezentativni za serijo snovi ali izdelkov, iz katerih so odvzeti. Odvzem vzorca se opravi v skladu s pisnimi postopki, v katerih je opisano vsaj naslednje:

- (a) količina vzorca, ki ga je treba vzeti;
- (b) oprema in vsebniki, ki se uporabijo;
- (c) varnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati za preprečevanje kontaminacije;
- (d) drugi varnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati, zlasti v primeru sterilnih ali zdravju škodljivih snovi;
- (e) pogoji shranjevanja odvzetih vzorcev;
- (f) navodila za čiščenje uporabljene opreme.

3. Osebu, odgovornemu za jemanje vzorcev, se zagotovi usposabljanje o naslednjem:

- (a) tehnikah in opremi za vzorčenje;
- (b) tveganjih navzkrižne kontaminacije;
- (c) previdnostnih ukrepov, ki jih je treba sprejeti v zvezi z nestabilnimi ali sterilnimi snovmi;
- (d) potrebnem evidentiranju vseh nepričakovanih ali nenavadnih okoliščin;
- (e) drugih vidikih, pomembnih za izvajanje postopkov vzorčenja.

4. Vsebniki za vzorce morajo biti opremljeni z etiketo, na kateri so navedeni vsebina, številka serije, datum vzorčenja in vsebniki, iz katerih so bili vzorci odvzeti. Kadar so vsebniki premajhni, se lahko razmisli o uporabi črtnih kod ali drugih sredstev, ki omogočajo dostop do teh informacij.

Z vsebniki za vzorce je treba ravnati in jih shranjevati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje zamenjave ali kvarjenja njihove vsebine. Uporabljajo se pogoji shranjevanja, določeni v dovoljenju za promet.

5. Vzorci so na voljo pristojnim organom v naslednjih obdobjih:

(a) referenčni vzorci in/ali zadržani vzorci iz vsake serije končnega izdelka se hranijo najmanj eno leto po datumu izteka roka uporabnosti. Referenčni vzorec mora biti v končni stični ovojnini.

Vendar pa pri velikih pakiranjih, pri katerih vzorcev iz vsake serije ni mogoče hraniti v končnem pakiranju, proizvajalec zagotovi, da se hrani dovolj reprezentativnih vzorcev vsake serije in da je vsebnik, ki se uporablja za shranjevanje, iz istega materiala kot stični vsebnik, v katerem se izdelek trži;

(b) referenčni vzorci snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen topil, plinov ali vode, se hranijo najmanj dve leti po sprostitvi izdelka. To obdobje je mogoče skrajšati, če je obdobje stabilnosti snovi, kot je navedeno v ustrezni specifikaciji, krajše;

(c) vzorci pakirnega materiala se hranijo do izteka roka uporabnosti zadevnega končnega izdelka. V ta namen je sprejemljiva tudi hramba potiskanega materiala kot dela referenčnih in/ali zadržanih vzorcev.

Za končne izdelke se lahko referenčni in zadržani vzorci štejejo za zamenljive.

6. Referenčni vzorci morajo biti dovolj veliki, da omogočajo izvedbo vsaj dveh popolnih analiznih kontrol serije v skladu z dovoljenjem za promet.

7. Kadar imetnik dovoljenja za promet ni odgovoren za sproščanje serij ali kadar je za proizvodnjo ali sproščanje serij odgovornih več obratov, se odgovornost za jemanje in shranjevanje referenčnih in zadržanih vzorcev določi pisno.

8. Zagotovi se zmožnost izvajanja ustreznih preskusov v celotnem roku uporabnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Člen 35

Preskušanje

1. Izvedejo se preskusi za zagotovitev, da vsaka serija končnega izdelka izpolnjuje ustrezne specifikacije in je v skladu s pogoji dovoljenja za promet. Preskusi se izvajajo v ustreznih fazah proizvodnje, da se nadzorujejo tisti pogoji, ki so pomembni za kakovost izdelka. Preskusne metode je treba validirati.

2. V zvezi z opravljenimi preskusi se vodijo naslednje evidence:

(a) ime snovi ali izdelka in, kjer je primerno, oblika odmerka;

(b) številka serije in po potrebi proizvajalec ali dobavitelj;

(c) sklicevanja na ustrezne specifikacije in postopke preskušanja;

(d) rezultati preskusov, vključno z opažanji in izračuni, ter sklicevanje na morebitna potrdila o analizi;

(e) datum preskušanja;

(f) identifikacija oseb, ki so opravile preskušanje;

(g) po potrebi identifikacija oseb, ki so preverile preskušanje in izračune;

- (h) jasna izjava o odobritvi ali zavrnitvi (ali druga odločitev o statusu) in datirani podpis odgovorne osebe;
- (i) sklic na uporabljeno opremo.

3. Referenčni standardi morajo biti primerni za predvideno uporabo. Njihov status kvalifikacije ali potrditve se dokumentira. Kadar obstajajo farmakopejski referenčni standardi iz uradno priznanega vira, se ti po možnosti uporabljajo kot primarni referenčni standardi, razen če je ustrezno utemeljeno drugače. Uporaba sekundarnih standardov se dokumentira in dokaže se njihova sledljivost do primarnih standardov. Farmakopejski materiali se uporabljajo za namen, opisan v ustrezni monografiji, razen če ustrezni pristojni organ odobri drugače.

4. Materiali, ki se uporabljajo za preskuse nadzora kakovosti, kot so reagenti, gojišča, steklovina in referenčni standardi, morajo biti ustrezne kakovosti in se uporabljajo v skladu z navodili proizvajalca, razen če je znanstveno utemeljeno drugače. Datum izteka roka uporabnosti reagentov in gojišč se navede na oznaki skupaj s posebnimi pogoji shranjevanja. Po potrebi se ob prejemu ali pred uporabo razmisli o preverjanju ali preskušanju identitete.

5. Kadar je primerno, se živali, ki se uporabljajo za preskušanje komponent, snovi ali izdelkov, pred uporabo namestijo v karanteno. Vzdržuje in nadzoruje se jih na način, ki zagotavlja njihovo primernost za predvideno uporabo. Poleg tega se jih identificira in se vodijo ustrezne evidence, iz katerih je razvidna zgodovina o tem, kako so bile uporabljene.

6. Uporabljena mikrobiološka gojišča in sevi se dekontaminirajo v skladu s standardnim postopkom in odstranijo tako, da se prepreči navzkrižna kontaminacija.

Člen 36

Program stalnega spremljanja stabilnosti

1. Po izdaji dovoljenja za promet se izvede program, s katerim se preveri, ali zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pod ustreznimi pogoji shranjevanja, določenimi v dovoljenju za promet in pakiranju, namenjenem trženju, med rokom uporabnosti ostane v skladu s specifikacijami (v nadaljnjem besedilu: program stalnega spremljanja stabilnosti).

2. Program stalnega spremljanja stabilnosti se opiše v pisnem protokolu, v katerem se med drugim podrobno navedejo število serij, preskusne metode, ki jih je treba uporabiti, merila sprejemljivosti in preskusni intervali. Metodologija v programu stalnega spremljanja stabilnosti se lahko razlikuje od pristopa, uporabljenega za pridobitev podatkov o stabilnosti, predloženih v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet (npr. različna pogostost preskušanja), če je to upravičeno.

3. Študije stalnega spremljanja stabilnosti se na splošno izvajajo na končnem izdelku, kot ga je sprostil proizvajalec, razen če je ustrezno utemeljen drugačen pristop. Kadar se vmesni izdelki ali nepakirani izdelki hranijo dalj časa, je treba razmisliti o tem, da se v program stalnega spremljanja stabilnosti vključijo serije, ki so bile proizvedene iz snovi, shranjenih v daljšem obdobju. V okviru programa stalnega spremljanja stabilnosti ni treba izvajati študij o stabilnosti rekonstituiranega izdelka.

4. Število serij in pogostost preskušanja morata biti ustrezna, da omogočata analizo trendov, in upoštevati tveganja, kot so znatne spremembe v proizvodnji, znatna odstopanja, postopki ponovne obdelave ali ponovnega procesiranja. V program stalnega spremljanja stabilnosti se vključi vsaj ena serija izdelka na jakost in vrsto pakiranja na leto, razen če se v danem letu ne proizvede nobena serija ali če je drugačna pogostost drugače upravičena. Zlasti kadar se za stalno spremljanje stabilnosti zahteva preskušanje na živalih in ustrezne alternativne tehnike niso na voljo, se lahko pogostost preskušanja prilagodi. Če je to znanstveno utemeljeno v protokolu, se lahko uporabijo pristopi testiranja na skrajnih vrednostih in matričnega testiranja.

5. Rezultati študij stalnega spremljanja stabilnosti se redno pregledujejo in so na voljo ključnemu osebju, zlasti usposobljeni osebi. Shrani se povzetek vseh ustvarjenih podatkov.

Člen 37

Tehnični prenos preskusnih metod

1. Pred prenosom preskusne metode mesto prenosa preveri, ali je preskusna metoda v skladu s pogoji dovoljenja za promet in ustreznimi regulativnimi zahtevami.
2. Prenos preskusnih metod iz enega laboratorija (laboratorij, iz katerega se tehnologija prenaša) v drug laboratorij (prejemni laboratorij) se opiše v podrobnem protokolu.
3. Protokol med drugim vključuje naslednje elemente:
 - (a) opredelitev preskusov, ki se izvajajo, in ustrezne preskusne metode, ki se prenašajo;
 - (b) opredelitev morebitnih posebnih zahtev glede usposabljanja;
 - (c) opredelitev standardov in vzorcev, ki se preskušajo;
 - (d) opredelitev morebitnih posebnih pogojev prevoza in shranjevanja preskusnih primerkov;
 - (e) merila sprejemljivosti.
4. Odstopanja od protokola se preučijo pred zaključkom postopka tehničnega prenosa. V poročilu o tehničnem prenosu se dokumentira primerjalni rezultat procesa in opredelijo področja, na katerih je potrebna ponovna validacija preskusne metode, če je to ustrezno.

POGLAVJE VIII

CERTIFICIRANJE IN SPROSTITVE SERIJE

Člen 38

Usposobljena oseba

1. Vsako mesto proizvodnje zdravil za uporabo v veterinarski medicini v Uniji mora imeti vsaj eno usposobljeno osebo.
2. Za izpolnitev obveznosti iz člena 97(6) Uredbe (EU) 2019/6 usposobljena oseba preveri vsaj naslednje vidike:
 - (a) vir in specifikacije snovi, uporabljenih pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, in pakirnega materiala so v skladu s pogoji dovoljenja za promet;
 - (b) učinkovine so bile proizvedene v skladu z dobro proizvodno prakso in distribuirane v skladu z dobro distribucijsko prakso;
 - (c) kadar je ustrezno, je virusna in mikrobiološka varnost ter status TSE (transmisivne spongiformne encefalopatije) vseh uporabljenih snovi pri proizvodnji v skladu s pogoji dovoljenja za promet;
 - (d) vsi koraki proizvodnje, vključno s kontrolami in preskušanjem, so bili izvedeni v skladu z dovoljenjem za promet in na mestu proizvodnje, ki je tam odobreno, ter v skladu z dobro proizvodno prakso;
 - (e) opravljeni so bili vsi zahtevani medprocesni pregledi in kontrole, vključno s spremljanjem stanja okolja, in o tem obstajajo ustrezne evidence;
 - (f) podatki o preskusih nadzora kakovosti končnega izdelka dokazujejo skladnost z ustreznimi specifikacijami ali, kadar je ustrezno, s programom preskušanja sproščanja v realnem času;
 - (g) podatki o stalnem spremljanju stabilnosti še naprej podpirajo certificiranje;
 - (h) učinek kakršnega koli odstopanja od proizvodnega procesa ali preskušanja je bil ocenjen in opravljeni so bili vsi dodatni pregledi in preskusi;
 - (i) učinek vsake spremembe proizvodnega procesa ali preskušanja je bil ocenjen in opravljeni so bili vsi dodatni pregledi in preskusi;

- (j) certificiranje serije je podprto z revizijami mest proizvodnje in mest, vključenih v proizvodnjo ali preskušanje učinkovin;
- (k) vzpostavljeni so ukrepi v zvezi z izvajanjem proizvodnje ali preskušanja, oddanega v zunanje izvajanje, kot je določeno v dogovorih o podizvajanju;
- (l) vse preiskave v zvezi z zadevami, ki bi lahko vplivale na kakovost serije, ki se certificira, so bile zaključene v zadostni meri, da podpirajo certificiranje serije;
- (m) program notranje presoje je aktiven.

Usposobljena oseba, ki je sicer odgovorna za zagotavljanje, da se opravijo preverjanja iz prvega pododstavka, lahko te naloge prenese na ustrezno usposobljeno osebo ali tretje osebe.

3. Usposobljena oseba ima dostop do vse dokumentacije, ki je pomembna za korake, za katere prevzema odgovornost, vključno s podrobnostmi o dovoljenju za promet, potrebnem za oceno, ali so bile izpolnjene ustrezne zahteve, in ustreznimi podatki o celotnem proizvodnem procesu za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, vključno z morebitnimi uvoznimi dejavnostmi.

4. Kadar pri oceni ene serije zdravila za uporabo v veterinarski medicini sodeluje več usposobljenih oseb, se jasno pisno določi delitev odgovornosti med njimi, vključno s podrobnostmi o odgovornosti za oceno morebitnih odstopanj.

5. Usposobljena oseba se lahko zanese na revizije, ki jih opravijo tretje osebe in ki potrjujejo skladnost z dobro proizvodno prakso na določenih mestih proizvodnje. V takih primerih se uporabljajo zahteve iz člena 43. Usposobljena oseba ima dostop do vse dokumentacije, ki je pomembna za pregled rezultatov revizije.

Pri odobritvi poročila o reviziji usposobljena oseba upošteva naslednje:

- (a) ali poročilo o reviziji dovolj podrobno obravnava splošne zahteve dobre proizvodne prakse, kot so sistem vodenja kakovosti ter postopki za nadzor proizvodnje in kakovosti v zvezi z dobavljenim izdelkom, da je mogoče sklepati, da so zadevne dejavnosti, zajete v reviziji, v skladu z dovoljenjem za promet in dobro proizvodno prakso;
- (b) v primeru dejavnosti, oddanih v zunanje izvajanje, ali je bila preverjena skladnost z dovoljenjem za promet in dobro proizvodno prakso.

Člen 39

Certificiranje in sprostitev serije

1. Serije zdravil za uporabo v veterinarski medicini se lahko sprostijo v prodajo ali dobavo na trg šele, ko usposobljena oseba s poročilom o nadzoru potrdi, da je bila vsaka serija zdravila za uporabo v veterinarski medicini proizvedena in preskušena v skladu z zahtevami dovoljenja za promet in dobro proizvodno prakso. Certificiranje lahko opravi samo usposobljena oseba pri proizvajalcu, navedena v dovoljenju za promet. Priloga VIII vsebuje vzorčno predlogo za potrdilo o sprostitvi serije.

2. Zanašanje usposobljene osebe na preskušanje sproščanja v realnem času ali parametrično sproščanje je mogoče le, če so izpolnjeni pogoji in zahteve iz Priloge IX.

3. Dokazila o certificiranju iz odstavka 1 usposobljena oseba vpiše v register ali enakovreden dokument, ki je zagotovljen v ta namen. Ta register ali enakovreden dokument se posodablja in je na voljo pristojnemu organu eno leto po izteku roka uporabnosti serije, na katero se nanaša, ali vsaj pet let po tem, ko usposobljena oseba potrdi serijo, pri čemer se upošteva daljše obdobje.

4. Usposobljena oseba, ki izvaja certificiranje serije zdravila za uporabo v veterinarski medicini, lahko prevzame polno odgovornost za vse faze proizvodnje serije ali pa to odgovornost deli z drugimi usposobljenimi osebami, ki so potrdile skladnost določenih korakov v proizvodnji in nadzoru serije.

Če se na mestu proizvodnje izvajajo le delni proizvodni postopki, usposobljena oseba na tem mestu potrdi vsaj, da so bili postopki na tem mestu proizvodnje izvedeni v skladu z dobro proizvodno prakso in pogoji pisnega sporazuma, v katerem so podrobno opisani postopki, za katere je mesto proizvodnje odgovorno. Delna proizvodnja se lahko izvaja le na mestu proizvodnje, odobrenem v skladu s pogoji dovoljenja za promet. Priloga VIII vsebuje vzorčno predlogo za potrditev delne proizvodnje.

5. Kadar različne serije končnega izdelka izvirajo iz iste serije nepakiranega izdelka, lahko certificiranje različnih serij končnega izdelka temelji na preskušanju nadzora kakovosti predhodno potrjene serije, če je to upravičeno na podlagi načel obvladovanja tveganj za kakovost. Usposobljena oseba preveri vsaj naslednje elemente:

- (a) izpolnjene so ustrezne zahteve za shranjevanje nepakiranega izdelka pred pakiranjem;
- (b) serija končnega izdelka je bila shranjena in, kjer je primerno, prepeljana pod zahtevanimi pogoji;
- (c) pošiljka je ostala varna in ni dokazov o nedovoljenem poseganju vanjo med shranjevanjem ali prevozom;
- (d) opravljena je bila identifikacija izdelka;
- (e) preskušeni vzorci so reprezentativni za vse serije končnih izdelkov, ki izhajajo iz serije nepakiranih izdelkov.

6. Kadar usposobljena oseba potrdi serijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu z odstavkom 1, tej seriji dodeli status glede sproščanja z uradnim in nedvoumnim obvestilom mestu proizvodnje, ki izdelek sprostí.

7. Do dodelitve statusa glede sproščanja iz odstavka 6 serija ostane na mestu proizvodnje ali se pošlje v karanteno na drugo mesto proizvodnje, odobreno za navedeni namen. Vzpostavijo se zaščitni ukrepi, ki zagotavljajo, da se serije brez potrdila ne sprostijo. Ti zaščitni ukrepi so lahko fizični (z uporabo ločevanja in označevanja) ali elektronski (z uporabo validiranih računalniško podprtih sistemov). Kadar se serije brez potrdila premestijo z enega pooblaščenega mesta proizvodnje na drugo, se ohranijo zaščitni ukrepi za preprečevanje prezgodnjega sproščanja.

Člen 40

Dodatni premisleki pri uvozu zdravil za uporabo v veterinarski medicini

1. Za izpolnitev obveznosti iz člena 97(7) Uredbe (EU) 2019/6 lahko usposobljena oseba izda potrdilo šele po fizičnem uvozu. Mesto fizičnega uvoza in mesto usposobljene osebe, odgovorne za certificiranje/potrditev, se odobrita v skladu s členom 88(1) Uredbe (EU) 2019/6.

2. Vzorčenje uvoženega izdelka mora biti popolnoma reprezentativno za serijo. Vzorci, potrebni za preskušanje uvožene serije, ter referenčni in/ali zadržani vzorci se lahko odvzamejo po prihodu v Unijo ali na mestu proizvodnje v tretji državi v skladu z dokumentiranim postopkom. Odgovornosti v zvezi z vzorčenjem se opredelijo v pisnem sporazumu med mesti proizvodnje. Vsi vzorci, odvzeti zunaj Unije, se pošljejo pod enakimi prevoznimi pogoji kot serija, ki jo predstavljajo.

3. Kadar se vzorčenje izvaja na mestu proizvodnje v tretji državi, se dokumentirani postopek iz odstavka 2 utemelji v skladu z načeli obvladovanja tveganj za kakovost in vključuje vsaj naslednje elemente:

- (a) revizije proizvodnih dejavnosti, vključno z vzorčenjem, na mestu proizvodnje v tretji državi in oceno nadaljnjih korakov prevoza serije in vzorcev za zagotovitev, da so vzorci reprezentativni za uvoženo serijo;

- (b) izčrpno analizo, s katero se podpre ugotovitev, da so vzorci, odvzeti v tretji državi, reprezentativni za serijo po uvozu, in ki vključuje vsaj naslednje:
 - opis procesa vzorčenja;
 - opis pogojev prevoza vzorca in uvožene serije; morebitne razlike se utemeljijo;
 - primerjalno analizo vzorcev, odvzetih v tretji državi, in vzorcev, odvzetih po uvozu. Morebitna odstopanja ali rezultati izven trendov se dokumentirajo in raziščejo;
 - upoštevanje časovnega intervala med vzorčenjem in uvozom serije ter priprava podatkov za utemeljitev ustreznih opredeljenih mejnih vrednosti;
 - (c) opravijo se naključne periodične analize vzorcev, odvzetih po uvozu, da se utemelji kontinuirano zanašanje na vzorce, odvzete v tretji državi;
 - (d) pogoji skladiščenja in prevoza končnega izdelka in vzorcev se preverijo pred certificiranjem katere koli serije;
 - (e) dokumentacija o seriji, ki jo predloži mesto proizvodnje v tretji državi, mora biti v formatu in jeziku, ki sta uvozniku razumljiva;
 - (f) ustrezna dokumentacija o naročilu in dostavi mora biti na voljo za pregled na mestu proizvodnje, odgovornem za certificiranje.
 - (g) kadar so serije razdeljene in se delne količine uvozijo ločeno, je treba usklajenost količin preveriti in dokumentirati. Vsako neskladje preišče usposobljena oseba, odgovorna za certificiranje serije;
 - (h) mesto proizvodnje, odgovorno za certificiranje, zagotovi, da je vzpostavljen program stalnega spremljanja stabilnosti ter da so bili odvzeti referenčni in zadržani vzorci. Program stalnega spremljanja stabilnosti se lahko izvaja na mestu proizvodnje v tretji državi.
4. Mesto proizvodnje, odgovorno za certificiranje, dokaže ustreznost proizvajalca iz tretje države in izvaja redno spremljanje, vključno z revizijami na kraju samem, da se zagotovi skladnost z dobro proizvodno prakso in pogoji dovoljenja za promet.

Člen 41

Postopki ponovnega pakiranja

Usposobljena oseba na mestu proizvodnje, ki je vključena samo v postopke ponovnega pakiranja, potrdi, da je bilo ponovno pakiranje opravljeno v skladu z ustreznimi zahtevami dobre proizvodne prakse.

Člen 42

Obravnavanje nenačrtovanih odstopanj

Kadar pride do nenačrtovanega odstopanja v zvezi s proizvodnim procesom ali analiznimi kontrolnimi metodami, lahko usposobljena oseba potrdi skladnost ali certificira serijo le, če so izpolnjeni naslednji pogoji:

- (a) izpolnjene so specifikacije za učinkovine, pomožne snovi, pakirne materiale in končni izdelek;
- (b) obstaja poglobljena ocena učinka odstopanja, s katero je podprta ugotovitev, da pojav nima negativnega učinka na kakovost, varnost ali učinkovitost izdelka;
- (c) kadar je to primerno, je bila ocenjena potreba po vključitvi zadevne serije/serij v program stalnega spremljanja stabilnosti.

POGLAVJE IX

DEJAVNOSTI, ODDANE V ZUNANJE IZVAJANJE

Člen 43

Zahteve za dejavnosti, oddane v zunanje izvajanje

1. Zunanje izvajanje dejavnosti, povezanih s proizvodnjo ali nadzorom zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se izvede s pisno pogodbo, v kateri je določena jasna razmejitev odgovornosti vsake stranke.
2. Proizvajalec (v nadaljnjem besedilu: naročnik) oceni primernost izvajalca (v nadaljnjem besedilu: prevzemnik naročila) za izvajanje dejavnosti, ki se oddajajo v zunanje izvajanje.
3. Naročnik zagotovi, da se prevzemniku naročila posredujejo ustrezne informacije za izvedbo dejavnosti, oddanih v zunanje izvajanje, in da je prevzemnik naročila seznanjen z morebitnimi težavami, povezanimi z izdelkom ali delom, ki bi lahko pomenile nevarnost za prostore, opremo, osebe, druge snovi ali druge izdelke.
4. V pogodbi morajo biti zajeti naslednji dodatni vidiki:
 - (a) prevzemnik naročila ravna v skladu z dobro proizvodno prakso;
 - (b) prevzemnik naročila naročniku in pristojnim organom dovoli revizije ali inšpekcijske preglede v zvezi z dejavnostmi, oddanimi v zunanje izvajanje;
 - (c) vse evidence v zvezi z dejavnostmi, oddanimi v zunanje izvajanje, in referenčni vzorci se prenesejo na naročnika ali pa se naročniku odobri dostop do njih;
 - (d) prevzemnik naročila ne odstopi dela, ki mu je bilo s pogodbo zaupano, drugemu podpogodbniku brez pisnega dovoljenja naročnika.
5. Naročnik pregleda in oceni evidence in rezultate v zvezi z dejavnostmi, oddanimi v zunanje izvajanje, ter po potrebi sprejme ustrezne ukrepe.

POGLAVJE X

NAPAKE V KAKOVOSTI IN ODPOKLIC IZDELKOV

Člen 44

Napake v kakovosti

1. Vzpostavi se sistem, ki zagotavlja, da se vse pritožbe v zvezi s kakovostjo, prejete ustno ali pisno, evidentirajo in temeljito raziščejo ter da se izvajajo ustrezni ukrepi, vključno z odpoklicem zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kadar je to primerno.
2. Osebe, odgovorno za obravnavanje pritožb glede kakovosti in preiskovanje napak v kakovosti, mora biti neodvisno od oddelkov za trženje in prodajo, razen če je utemeljeno drugače. Če usposobljena oseba, vključena v certificiranje zadevnih serij, ne sodeluje v preiskavi, mora biti o tem pravočasno obveščena.
3. Oblikovati je treba operativne postopke, v katerih se opišejo ukrepi, ki jih je treba sprejeti po prejemu pritožbe glede kakovosti. S temi operativnimi postopki se obravnava vsaj naslednje:
 - (a) določitev obsega napake v kakovosti;
 - (b) ocena tveganj, ki jih predstavlja napaka v kakovosti;
 - (c) opredelitev možnih temeljnih vzrokov za napako v kakovosti ali, kadar takega vzroka ni mogoče ugotoviti, najverjetnejši razlog;
 - (d) potreba po ustreznih ukrepih za zmanjšanje tveganja;

- (e) potreba po korektivnih ali preventivnih ukrepih;
 - (f) ocena učinka, ki bi ga kakršen koli odpoklic lahko imel na razpoložljivost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
 - (g) notranja in zunanja komunikacija, ki jo je treba izvesti.
4. Če se obravnavanje pritožb glede kakovosti in domnevnih napak v kakovosti upravlja centralno znotraj organizacije, se dokumentirajo ustrezne vloge in odgovornosti zadevnih strani.
5. Če zdravilo za uporabo v veterinarski medicini proizvaja subjekt, ki ni imetnik dovoljenja za promet, se vloga in odgovornosti proizvajalca, imetnika dovoljenja za promet in morebitne druge ustrezne tretje osebe določijo v pisni obliki.
6. Kadar se v seriji odkrije ali domneva napaka v kakovosti, se preuči, ali je treba preveriti druge serije ali, če je to primerno, druge izdelke, da se ugotovi, ali so prav tako prizadeti. Serije, ki lahko vsebujejo dele pomanjkljive serije ali pomanjkljive komponente, se preiščejo.
7. Preiskave napak v kakovosti vključujejo pregled prejšnjih poročil o napakah v kakovosti ali morebitne druge ustrezne informacije, ki kažejo na posebne ali ponavljajoče se težave.
8. Prednostna naloga med preiskavo je zagotoviti, da se sprejmejo ustrezni ukrepi za zmanjšanje tveganja. Vse sprejete odločitve in ukrepi morajo odražati stopnjo tveganja in se dokumentirajo. Spremlja se učinkovitost izvedenih korektivnih in preventivnih ukrepov.
9. Napake v kakovosti se pravočasno sporočijo imetniku dovoljenja za promet. Pristojni organi so obveščeni tudi v primeru potrjene napake v kakovosti, ki lahko povzroči odpoklic izdelka ali nenavadno omejitev dobave. Nenačrtovanih odstopanj iz člena 42 ni treba sporočiti.
10. Ukrepi za odpravo napak v kakovosti morajo biti sorazmerni s tveganji, prednost pa imata zaščita zdravljenih živali in varnost uporabnikov. Kadar koli je to mogoče, se z zadevnimi pristojnimi organi vnaprej razpravlja o ukrepih, ki jih je treba sprejeti.

Člen 45

Odpoklici izdelkov

1. Določijo se postopki za odpoklic izdelkov, v katerih je navedeno, kako začeti odpoklic, koga je treba obvestiti v primeru odpoklica (vključno z ustreznimi organi) in kako je treba ravnati z odpoklicanimi snovmi. Jasno se določijo vloga in naloge proizvajalca in imetnika dovoljenja za promet v zvezi z začetkom in organizacijo odpoklicev.
2. Zagotovi se, da se lahko postopki odpoklica začnejo takoj in kadar koli. V nekaterih primerih in zaradi varovanja zdravja potrošnikov ali živali je izdelke morda treba odpoklicati, preden se ugotovi temeljni vzrok ali celoten obseg napake v kakovosti.
3. Učinkovitost postopka za odpoklic se redno ocenjuje, tudi med delovnim časom in izven delovnega časa. Preuči se možnost izvajanja simulacije postopka odpoklica, rezultati te ocene pa se dokumentirajo.
4. Odpoklicani izdelki se identificirajo in ločeno shranijo v zavarovanem območju, dokler se ne sprejme odločitev, kaj se bo storilo z njimi. Potek postopka odpoklica se evidentira do zaključka postopka odpoklica in izdaje končnega poročila, vključno z uskladitvijo dobavljenih in nazaj pridobljenih količin zadevnih izdelkov ali serij.
5. Pred začetkom odpoklica se obvesti vse zadevne pristojne organe, razen kadar je potrebno nujno ukrepanje za zaščito zdravja potrošnikov ali živali. Pristojne organe se obvesti tudi v primerih, ko za pomanjkljivo serijo ni predlagan ukrep odpoklica, ker je seriji potekel rok uporabnosti.
6. Poleg odpoklicev obstajajo tudi drugi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki se lahko uporabijo za obvladovanje tveganj zaradi napak v kakovosti, kot je na primer posredovanje ustreznih informacij zdravstvenim delavcem. O takem ukrepanju se je treba dogovoriti s pristojnimi organi, ki se morajo z njim strinjati.

POGLAVJE XI

KONČNE DOLOČBE

Člen 46

Začetek veljavnosti in uporaba

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se od 16. julija 2026.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 17. oktobra 2025

Za Komisijo

predsednica

Ursula VON DER LEYEN

PRILOGA I

STERILNI IZDELKI IN ASEPTIČNA PROIZVODNJA

ODDELEK I

PODROČJE UPORABE

Dodatne zahteve iz te priloge se uporabljajo za proizvodnjo sterilnih izdelkov in izdelkov, pri katerih je potrebna aseptična proizvodnja.

ODDELEK II

SPLOŠNA NAČELA

- II.1 Za proizvodnjo sterilnih izdelkov veljajo posebne zahteve, da se čim bolj zmanjša tveganje mikrobiološke in endotoksinske/pirogenske kontaminacije ter kontaminacije z delci. Posebej se upoštevajo naslednji vidiki:
- (a) prostori, oprema in procesi morajo biti ustrezno zasnovani, pridobiti dokaz ustreznosti in/ali biti validirani ter, kjer je primerno, stalno preverjani. Upošteva se uporaba ustreznih tehnologij (npr. pregradni sistemi z omejenim dostopom, izolatorji, robotski sistemi, hitre/alternativne metode in sistemi stalnega spremljanja), da se poveča zaščita izdelka pred morebitnimi tujimi viri endotoksinske/pirogenske in mikrobiološke kontaminacije ter kontaminacije z delci in kot pomoč pri hitrem odkrivanju možnih kontaminantov v okolju in izdelku;
 - (b) osebje mora imeti ustrezne kvalifikacije in izkušnje ter opravljeno usposabljanje s posebnim poudarkom na načelih, povezanih z zaščito sterilnih izdelkov;
 - (c) postopke in sisteme spremljanja za proizvodnjo sterilnih izdelkov oblikuje, naroči, dokaže kot ustrezne, spremlja in redno pregleduje osebje z ustreznim znanjem (vključno z vidiki, povezanimi s procesom, ter ustreznim inženirskim in mikrobiološkim znanjem);
 - (d) surovine in pakirni materiali se ustrezno nadzorujejo in preskušajo, da se zagotovi, da sta raven mikrobne obremenitve in endotoksina/pirogena primerni za uporabo;
 - (e) procesi, povezani s končno obdelavo in shranjevanjem sterilnih izdelkov, ne smejo ogroziti sterilnosti izdelka. Vidiki, ki jih je treba upoštevati v zvezi s tem, vključujejo celovitost vsebnika in vzdrževanje ustreznih pogojev shranjevanja;
 - (f) vse neskladnosti, kot so neuspešni preskusi sterilnosti, odstopanja pri spremljanju stanja okolja ali odstopanja od uveljavljenih postopkov, se ustrezno raziščejo pred certificiranjem/sprostitvijo serije. S preiskavo se ugotovi morebiten vpliv na proces in kakovost izdelka ter morebitni vpliv na katere koli druge procese ali serije. Razlog za vključitev ali izključitev izdelka ali serije iz obsega preiskave se jasno utemelji in evidentira.
- II.2 Procesi, oprema, prostori in proizvodne dejavnosti se upravljajo v skladu z načeli obvladovanja tveganj za kakovost, da se proaktivno opredelijo, ocenijo in nadzorujejo morebitna tveganja za kakovost. Samo spremljanje ali preskušanje ne zadostujeta za zagotovitev sterilnosti.
- II.3 Proizvajalec razvije strategijo nadzora kontaminacije, ki se izvaja na mestu proizvodnje. Cilj strategije nadzora kontaminacije je preprečiti kontaminacijo z opredelitvijo vseh kritičnih kontrolnih točk in oceno učinkovitosti vseh nadzornih ukrepov (zasnove, postopkovnih, tehničnih in organizacijskih ukrepov) ter ukrepov spremljanja, ki se izvajajo za obvladovanje tveganj. Učinkovitost strategije nadzora kontaminacije se redno pregleduje in po potrebi posodablja ter se z njo spodbuja stalno izboljševanje proizvodnih in nadzornih metod.

- II.4 Strategija nadzora kontaminacije vključuje vrsto medsebojno povezanih ukrepov, ki se običajno ocenjujejo, nadzorujejo in spremljajo posamično, učinkovitost izvedenih ukrepov pa se oceni v celoti.
- II.5 Za razvoj strategije nadzora kontaminacije je potrebno podrobno tehnično in procesno znanje. Potencialne vire kontaminacije je mogoče pripisati mikrobnim in celičnim ostankom (npr. pirogen, endotoksin) ter delcem (npr. steklo ter drugi vidni in nevidni delci). Elementi, ki jih je treba upoštevati v strategiji nadzora kontaminacije, so med drugim:
- zasnova obratov in procesov, vključno s pripadajočo dokumentacijo;
 - prostori in oprema;
 - osebje;
 - pomožni sistemi;
 - nadzor surovin, vključno z medprocesnimi kontrolami;
 - vsebniki in zapirala za izdelke;
 - odobritev dobaviteljev ključnih komponent in ponudnikov kritičnih storitev;
 - upravljanje dejavnosti, oddanih v zunanje izvajanje, in razpoložljivost/prenos ključnih informacij med stranmi;
 - validacija procesa, vključno z validacijo procesov sterilizacije;
 - preventivno vzdrževanje: vzdrževanje opreme, pomožnih sistemov in prostorov (načrtovano in nenačrtovano vzdrževanje), da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije;
 - čiščenje in razkuževanje;
 - sistemi spremljanja, vključno z oceno izvedljivosti uvedbe znanstveno utemeljenih, alternativnih metod, s katerimi se optimizira odkrivanje okoljske kontaminacije;
 - preventivni mehanizmi: analiza trendov, podrobna preiskava, ugotavljanje temeljnih vzrokov, korektivni in preventivni ukrepi ter potreba po celovitih preiskovalnih orodjih;
 - stalno izboljševanje na podlagi informacij, pridobljenih iz zgoraj navedenega.
- II.6 Pred začetkom izvajanja in po njem se ocenijo morebitni vplivi sprememb vzpostavljenih sistemov na strategijo nadzora kontaminacije.
- II.7 Proizvajalec sprejme vse potrebne korake in previdnostne ukrepe za zagotovitev sterilnosti izdelkov, proizvedenih v njegovih objektih. Ni se dovolj zanašati samo na preskus končnega procesa ali preskus končnega izdelka.

ODDELEK III

PROSTORI

III.1 Splošne zahteve

- III.1.1 Proizvodnja sterilnih izdelkov se izvaja v ustreznih čistih prostorih, v katere se vstopa skozi garderobe, ki delujejo kot zračne zapore za osebje ter za opremo in snovi.
- III.1.2 Čisti prostori in garderobe se vzdržujejo v skladu z ustreznim standardom čistoče in oskrbujejo z zrakom, ki je prešel skozi filtre z ustrežno učinkovitostjo. Nadzor in spremljanje sta znanstveno utemeljena in omogočata učinkovito ocenjevanje stanja okoljskih razmer v čistih prostorih, zračnih zaporah in prehodnih komorah.

- III.1.3 Različni postopki priprave komponent ter izdelka in polnjenje se izvajajo z ustreznimi tehničnimi in operativnimi ukrepi ločevanja v čistem prostoru ali drugih prostorih, da se preprečijo zamenjave in kontaminacija.
- III.1.4 Pregradni sistemi z omejenim dostopom⁽¹⁾ ali izolatorji lahko zmanjšajo mikrobiološko kontaminacijo, povezano z neposrednimi človeškimi posegi na kritičnih območjih⁽²⁾. Njihova uporaba se zato šteje za del strategije nadzora kontaminacije; uporaba alternativnih pristopov se utemelji.
- III.1.5 Uporabljajo se naslednji razredi čistih prostorov/mest:
- (a) Razred A: za postopke z visokim tveganjem, kot so tisti pri delu na liniji aseptičnega procesiranja, v območju polnjenja, pri zalogovniku zamaškov, na odprti stični ovojnini ali pri izvedbi aseptičnih povezav pod zaščito s prvim zrakom⁽³⁾.
Pogoji razreda A so običajno zagotovljeni z lokalizirano zaščito pretoka zraka, kot je enosmerni pretok zraka⁽⁴⁾ v delovnih postajah znotraj pregradnih sistemov z omejenim dostopom ali izolatorjev. Vzdrževanje enosmernega pretoka zraka mora biti dokazano kot ustrezno na celotnem območju razreda A. Neposredno poseganje operaterjev (npr. brez zaščitne pregrade in tehnologije odprtih za orokavičene roke) v območje razreda A je treba čim bolj zmanjšati.
 - (b) Razred B: je čisti prostor nižjega razreda, v katerega je umeščen čisti prostor razreda A za aseptično pripravo in polnjenje (razen za izolatorje). Razlike v zračnem tlaku se stalno spremljajo. Pri uporabi tehnologije izolatorjev je mogoče uporabiti čiste prostore nižjega razreda od razreda B (glej oddelek III.3.3 te priloge).
 - (c) Razreda C in D: za manj kritične faze v proizvodnji aseptično polnjenih sterilnih izdelkov ali kot prostor, v katerega je umeščen izolator. Prostori teh razredov se lahko uporabljajo tudi za pripravo/polnjenje končno steriliziranih izdelkov.
- III.1.6 V čistih prostorih in na kritičnih območjih morajo biti vse izpostavljene površine gladke, neprepustne in nepoškodovane, da se čim bolj zmanjša odpadanje ali kopičenje delcev ali mikroorganizmov.
- III.1.7 Da bi zmanjšali nabiranje prahu in olajšali čiščenje, ne sme biti vdolbin, ki jih je težko učinkovito očistiti. Zato mora biti štrlečih robov, polic, omar in opreme čim manj. Vrata morajo biti zasnovana tako, da na njih ni vdolbin, ki jih ni mogoče očistiti. Drsna vrata so zaradi tega na splošno nezaželena.
- III.1.8 Materiali, ki se uporabljajo v čistih prostorih, tako pri gradnji prostora kot za predmete, ki se v njih uporabljajo, se izberejo tako, da se čim bolj zmanjša nastajanje delcev in omogoči večkratna uporaba čistilnih, razkužilnih in sporocidnih sredstev, kot je ustrezno.
- III.1.9 Stropi morajo biti zasnovani in zatesnjeni tako, da preprečujejo kontaminacijo iz prostora zgoraj.
- III.1.10 Umivalniki in odtoki na območjih razreda A in razreda B niso dovoljeni. V prostorih drugih razredov se med napravo ali umivalnikom in odtoki namestijo zračne pregrade. Talni odtoki v čistih prostorih nižjega razreda morajo biti opremljeni s sifoni ali tesnili za vodo, zasnovanimi za preprečevanje povratnega toka, ter se redno čistijo, razkužujejo in vzdržujejo.

⁽¹⁾ V tej prilogi „pregradni sistem z omejenim dostopom“ pomeni sistem, ki zagotavlja zaprto, vendar ne popolnoma zatesnjeno okolje, in izpolnjuje opredeljene pogoje glede kakovosti zraka, pri katerem se uporabljajo ohišje s trdnimi stenami in integrirane rokavice za ločevanje notranjosti od okoliškega čistega prostora. Notranje površine pregradnih sistemov z omejenim dostopom se razkužijo in dekontaminirajo s sporocidnim sredstvom. Operaterji uporabljajo rokavice, vgrajene polobleke, sistem/priključke za hitri prenos in druge integrirane odprtine za prenos, da ravnajo s snovmi ali jih prenašajo v notranjost pregradnih sistemov z omejenim dostopom. Glede na zasnovo se vrata odpirajo redko in le pod strogimi vnaprej določenimi pogoji.

⁽²⁾ V tej prilogi „kritično območje“ pomeni prostor v območju aseptičnega procesiranja, v katerem so izdelek in kritične površine izpostavljeni okolju.

⁽³⁾ V tej prilogi „prvi zrak“ pomeni filtriran zrak, v katerega se ni posegalo pred stikom z izpostavljenim izdelkom in stičnimi površinami izdelka.

⁽⁴⁾ V tej prilogi „enosmerni pretok zraka“ pomeni pretok zraka, ki se zanesljivo in enotno premika v eno smer z zadostno hitrostjo, da se vsakič odstranijo delci s kritičnega območja procesiranja ali preskušanja.

- III.1.11 V čiste prostore je treba dovajati filtriran zrak, pri čemer se vzdržuje pozitiven tlak in/ali pretok zraka glede na okolje nižjega razreda, v katero je umeščen čisti prostor, v vseh delovnih pogojih, in se območje učinkovito spiha. S sosednjimi prostori drugačnih razredov mora biti razlika v zračnem tlaku najmanj 10 paskalov (orientacijska vrednost). Posebna pozornost se nameni zaščiti kritičnega območja.
- III.1.12 Zgoraj navedene zahteve glede dovajanja zraka in tlaka zraka se lahko po potrebi spremenijo, kadar je to potrebno za zadrževanje nekaterih snovi (npr. patogenih, zelo strupenih ali radioaktivnih izdelkov ali živih virusnih ali bakterijskih snovi). Sprememba lahko vključuje zračne zapore pod pozitivnim ali negativnim tlakom, ki preprečujejo kontaminacijo okoliških območij z nevarnimi snovmi. Kadar je zaradi zadrževanja potreben pretok zraka na kritično območje, mora zrak prihajati iz območja enakega ali višjega razreda.
- III.1.13 Dekontaminacija objektov (npr. čistih prostorov ter ogrevalnih, prezračevalnih in klimatskih sistemov) in obdelava zraka, ki zapušča čisto območje, sta lahko potrebni za nekatere postopke na podlagi ocene tveganja (npr. v okviru proizvodnje, ki vključuje patogene, zelo strupene ali radioaktivne snovi ali žive virusne ali bakterijske snovi, kadar obstaja tveganje širjenja v okolje ali kadar je bila odkrita kontaminacija).
- III.1.14 Vzorci pretoka zraka v čistih prostorih in območjih so vizualno prikazani in biti mora razvidno, da ni vdora z območij nižjega razreda na območja višjega razreda ter da zrak ne potuje od manj čistih območij (kot so tla), operaterjev ali opreme, tako da se kontaminacija ne prenese na območja višjega razreda. Velja zlasti naslednje:
- (a) Kadar je potreben enosmerni pretok zraka, se za ugotavljanje skladnosti izvedejo vizualizacijske študije.
 - (b) Kadar se zaprti izdelki po polnjenju prenesejo v sosednji čisti prostor nižjega razreda prek majhne izstopne točke, mora biti iz vizualizacijskih študij pretoka zraka razvidno, da zrak ne prihaja iz čistih prostorov razreda, nižjega od B.
 - (c) Kadar se izkaže, da gibanje zraka pomeni tveganje kontaminacije čistega območja ali kritičnega območja, se izvedejo korektivni ukrepi, kot je izboljšanje zasnove.
 - (d) Študije vzorca pretoka zraka se izvedejo za stanje v mirovanju in med obratovanjem (npr. s simulacijo posegov operaterja). Shranijo se videoposnetki vzorcev pretoka zraka. Rezultati vizualizacijskih študij pretoka zraka se dokumentirajo in ustrezno upoštevajo pri določanju programa spremljanja stanja okolja v objektu.
- III.1.15 Med čistimi prostori in/ali med izolatorji in prostori, v katere so ti umeščeni, se namestijo indikatorji razlik v zračnem tlaku. Nastavljene točke in kritičnost razlik v zračnem tlaku se obravnavajo kot del strategije nadzora kontaminacije. Razlike v zračnem tlaku, opredeljene kot kritične, se stalno spremljajo in evidentirajo. Vzpostavljen mora biti opozorilni sistem, ki takoj opozori operaterje na kakršno koli okvaro v dovodu zraka ali zmanjšanje razlik v zračnem tlaku (pod določenimi mejami za tiste, ki so opredeljene kot kritične). Opozorilni signal se ne sme razveljaviti brez ocene, na voljo pa je tudi postopek, v katerem so opisani ukrepi, ki jih je treba izvesti ob sprožitvi opozorilnega signala. Kadar so določeni alarmni zamiki, se ti ocenijo in utemeljijo. Druge razlike v zračnem tlaku se spremljajo in evidentirajo v rednih intervalih.
- III.1.16 Objekti morajo biti zasnovani tako, da omogočajo opazovanje proizvodnih dejavnosti zunaj območij razredov A in B (npr. z namestitvijo oken ali daljinsko vodenimi kamerami s popolnim pregledom območja in procesov, da se omogoči opazovanje in nadzor brez vstopa). Ta zahteva se upošteva pri načrtovanju novih objektov ali obnovi obstoječih objektov.

III.2 Prenos opreme in snovi ter gibanje osebja

III.2.1 Prenos opreme in snovi v čiste prostore in kritična območja ter iz njih je eden največjih možnih virov kontaminacije, zato se izvaja ustrezen nadzor. Zlasti prenos snovi, opreme in komponent v območja razreda A ali B se izvede z enosmernim postopkom. Kadar je mogoče, se predmeti sterilizirajo in prenesejo v ta območja prek sterilizatorjev z dvojnimi dostopom (npr. skozi avtoklav z dvojnimi vrati ali depirogenizacijsko peč/tunel), ki so zatesnjeni v steno. Kadar sterilizacija po prenosu predmetov ni mogoča, se izvede validiran postopek, s katerim se doseže isti cilj, tj. da se ne povzroči kontaminacija (npr. z uporabo učinkovitega postopka dezinfekcije pri prenosu, sistemov za hitri prenos za izolatorje ali, pri plinastih ali tekočih snoveh, filtra, ki zadržuje bakterije). Odstranitev predmetov iz območij razredov A in B (npr. snovi, odpadki, vzorci iz okolja) se izvede z ločenim enosmernim postopkom. Če to ni mogoče, se preuči možnost časovno ločenih premikov (vhodne/izhodne snovi) in izvede ustrezen nadzor, da se prepreči morebitna kontaminacija.

III.2.2 V območja razreda A ali B se prek zračne zapore ali prehodnih komor prenašajo le snovi in oprema, ki so vključeni na odobreni seznam, pripravljen na podlagi ocene med validacijo postopka prenosa. Vsi neodobreni predmeti, ki jih je treba prenesti, se predhodno odobrijo kot izjema.

III.2.3 Pri premikih snovi ali opreme z območja nižjega razreda ali nerazvrščenega območja na čisto območje višjega razreda je treba opraviti čiščenje in razkuževanje, ki sta sorazmerna s tveganji. Oprema in snovi (namenjene za uporabo na območju razreda A) morajo biti med prehodom skozi območje razreda B zaščitene. Uporabijo in evidentirajo se ustrezni ukrepi za oceno in zmanjšanje tveganja, vključno s posebnim programom razkuževanja in spremljanja, ki ga odobri oddelek, odgovoren za zagotavljanje kakovosti.

III.2.4 Zračne zapore morajo biti zasnovane in uporabljane tako, da se zagotovita fizično ločevanje in zmanjšanje mikrobiološke kontaminacije ter kontaminacije z delci na različnih območjih, ter se uporabljajo za snovi in osebje, ki se premikajo med območji različnih razredov. Kadar je to mogoče, morajo biti zračne zapore, ki se uporabljajo za gibanje osebja, ločene od tistih, ki se uporabljajo za premike snovi. Kadar to ni mogoče, se preuči možnost časovno ločenih premikov (osebje/snovi). Zračne zapore morajo biti učinkovito preprihane s filtriranim zrakom, da se vzdržuje razred čistega prostora. Zračna zapora mora biti v stanju mirovanja v končni fazi enake čistosti (glede vrednosti viabilnih delcev in skupnih delcev) kot čisti prostor, v katerega vodi. Zaželeno je uporaba ločenih garderob za vstop v območje razreda B in izstop iz njega. Kadar to ni mogoče, se razmisli o časovnem ločevanju dejavnosti (vstop/izstop). Kadar je tveganje kontaminacije veliko, se uporabijo ločene garderobe za vstop na proizvodna območja in izstop z njih.

III.2.5 Pri zasnovi zračnih zapor se upoštevajo naslednji vidiki:

- Zračne zapore za osebje ⁽³⁾: Na splošno so prostori za umivanje rok zagotovljeni samo v prvem delu garderobe in jih ni v garderobah, iz katerih se neposredno dostopa do območja razreda B.
- Zračne zapore za snovi ⁽⁴⁾: Zračna zapora in prehodne komore morajo biti zasnovane tako, da varujejo okolje višjega razreda, na primer z učinkovitim preprihovanjem z aktivnim dovajanjem filtriranega zraka.

Pri prehodnih komorah in zračnih zaporah (za snovi in osebje) se vstopna in izstopna vrata ne smejo odpirati hkrati. Za zračne zapore, ki vodijo v območja razredov A in B, se uporablja sistem medsebojne vratne blokade. Za zračne zapore, ki vodijo v območja razredov C in D, se namesti vsaj vizualni in/ali zvočni opozorilni sistem. Kadar je to potrebno za ohranjanje ločevanja območja, se izvede časovni zamik med zapiranjem in odpiranjem medsebojno blokiranih vrat.

⁽³⁾ V tej prilogi „zračna zapora za osebje“ pomeni območje povečane čistoče, ki se uporablja za vstop osebja (npr. iz območja razreda D v območje razreda C ali iz območja razreda C v območje razreda B).

⁽⁴⁾ V tej prilogi „zračna zapora za snovi“ pomeni območje, ki se uporablja za prenos snovi in opreme.

III.3 Pregradne tehnologije

III.3.1 Izolatorji in pregradni sistemi z omejenim dostopom ter z njimi povezani procesi morajo biti zasnovani tako, da zagotavljajo zaščito z ločevanjem okolja razreda A od okolja, ki ga obdaja. Nevarnosti, ki nastanejo zaradi vnosa ali odstranitve predmetov med procesiranjem, je treba zmanjšati z uporabo ustreznih tehnologij ali validiranih sistemov.

III.3.2 Zasnova uporabljene tehnologije in procesov zagotavlja, da se med operacijami v kritičnem območju vzdržujejo ustrezni pogoji za zaščito izpostavljenega izdelka.

(a) Zahteve za izolatorje:

- Zasnova odprtih izolatorjev mora zagotavljati pogoje razreda A z zaščito s prvim zrakom v kritičnem območju in enosmernim pretokom zraka, ki med procesiranjem piha čez izpostavljene izdelke in stran od njih.
- Zasnova zaprtih izolatorjev mora zagotavljati pogoje razreda A z ustrezno zaščito izpostavljenih izdelkov med procesiranjem. Za pretok zraka v zaprtih izolatorjih ni nujno, da je v celoti enosmeren, kadar se izvajajo preproste operacije. Vendar kakršno koli vrtnčasto kroženje zraka ⁽⁷⁾ ne sme povečati tveganja kontaminacije izpostavljenega izdelka. Kadar so linije procesiranja vključene v zaprte izolatorje, se pogoji razreda A zagotovijo z zaščito s prvim zrakom na kritičnem območju in enosmernim pretokom zraka, ki med procesiranjem piha čez izpostavljene izdelke in stran od njih.
- Izolatorji pod negativnim tlakom se smejo uporabljati le, kadar se zadrževanje izdelka šteje za bistveno (npr. radiofarmaceutski izdelki), uporabiti pa je treba tudi posebne ukrepe za obvladovanje tveganja, s katerimi se zagotovi, da kritično območje ni ogroženo.

(b) Zahteve za pregradne sisteme z omejenim dostopom: Zasnova pregradnih sistemov z omejenim dostopom mora zagotavljati pogoje razreda A z enosmernim pretokom zraka in zaščito s prvim zrakom v kritičnem območju. Ohranjati se mora pozitiven pretok zraka iz kritičnega območja v okolje, v katerega so umeščeni.

III.3.3 Okolje, v katerega so umeščeni izolatorji ali pregradni sistemi z omejenim dostopom, mora zagotavljati, da je tveganje prenosa kontaminacije čim manjše.

(a) Zahteve za izolatorje:

- Razvrstitev tega okolja v razred mora temeljiti na oceni tveganja in biti utemeljena kot del strategije nadzora kontaminacije. Okolje, v katerega so umeščeni odprti izolatorji, mora na splošno ustrezati najmanj razredu C, za pri zaprtih izolatorjih pa najmanj razredu D.
- Ključni vidiki pri izvajanju ocene tveganja za strategijo nadzora kontaminacije izolatorja vključujejo program biološke dekontaminacije, obseg avtomatizacije, vpliv rokovanja z rokavicami, ki bi lahko potencialno ogrozilo zaščito kritičnih procesnih točk s „prvim zrakom“, vpliv morebitne izgube celovitosti pregrade/rokavic, uporabljene mehanizme prenosa in dejavnosti, kot so vzpostavitev ali vzdrževanje, zaradi katerih je morda treba odpreti vrata pred končno biološko dekontaminacijo izolatorja. Kadar se ugotovijo dodatna procesna tveganja, mora biti okolje umestitve višjega razreda, razen če je to ustrezno utemeljeno v strategiji nadzora kontaminacije.
- Na odprtinah odprtih izolatorjev se izvedejo študije vzorca pretoka zraka, da se dokaže neobstoje vdora zraka.

⁽⁷⁾ V tej prilogi „vrtnčasto kroženje zraka“ pomeni zrak, ki ni enosmeren. Z vrtnčastim zrakom v čistih prostorih se čisti prostor izpiha z mešano porazdelitvijo pretoka in se zagotavlja vzdrževanje sprejemljive kakovosti zraka.

- (b) Zahteve za pregradne sisteme z omejenim dostopom: Okolje, v katerega so umeščeni pregradni sistemi z omejenim dostopom, ki se uporabljajo za aseptično procesiranje, mora ustrezati najmanj razredu B, izvedejo pa se tudi študije vzorca pretoka zraka, da se dokaže neobstoj vdora zraka med posegi, tudi pri odprtinah vrat, če je ustrezno.

III.3.4 Materiali, ki se uporabljajo za sisteme z rokavicami (za izolatorje in pregradne sisteme z omejenim dostopom), morajo imeti ustrezno mehansko in kemično odpornost. Pogostost zamenjave rokavic se opredeli kot del strategije nadzora kontaminacije.

- (a) Zahteve za izolatorje:

- Preskušanje tesnosti sistema z rokavicami se izvede z uporabo ustrezne metodologije ob upoštevanju predvidene uporabe in s tem povezanih tveganj. Preskušanje se izvaja v določenih časovnih intervalih. Na splošno se preskušanje celovitosti rokavic izvede vsaj na začetku in na koncu vsake serije ali kampanjske proizvodnje več serij. Glede na dolžino kampanjske proizvodnje bo morda potrebno dodatno preskušanje celovitosti rokavic.

Spremljanje celovitosti rokavic vključuje vizualni pregled ob vsaki uporabi in po vsakem rokovanju, ki bi lahko vplivalo na celovitost sistema.

Pri dejavnostih ročnega aseptičnega procesiranja (tj. operater ročno sestavi, napolni, namesti in/ali zapre odprt vsebnik s sterilnim izdelkom), kjer se proizvaja ena enota ali majhna serija, lahko pogostost preverjanja celovitosti temelji na drugih merilih, kot sta začetek in konec vsakega proizvodnega postopka.

- Preskušanje celovitosti/tesnjenja sistema izolatorja se izvaja v določenih časovnih intervalih.

- (b) Zahteve za pregradne sisteme z omejenim dostopom: Rokavice, ki se uporabljajo na območju razreda A, se pred namestitvijo sterilizirajo in pred vsako proizvodno kampanjo sterilizirajo ali učinkovito biološko dekontaminirajo po validirani metodi. Če med operacijo pride do izpostavljenosti okolju umestitve, je treba po vsaki izpostavljenosti opraviti razkuževanje z uporabo odobrene metodologije. Rokavice se vizualno pregledajo ob vsaki uporabi, v rednih časovnih intervalih pa se opravi preskušanje celovitosti.

III.3.5 Metode dekontaminacije (čiščenje in biološka dekontaminacija ter – kjer je to primerno – inaktivacija bioloških materialov) se ustrezno dokumentirajo. Postopek čiščenja pred fazo biološke dekontaminacije je bistvenega pomena, saj lahko ostanki ovirajo učinkovitost postopka dekontaminacije. Dokazati je treba, da uporabljena sredstva za čiščenje in biološko dekontaminacijo nimajo škodljivega vpliva na izdelek, proizveden v pregradnem sistemu z omejenim dostopom ali izolatorju.

- (a) Zahteve za izolatorje: Postopek biološke dekontaminacije notranjosti mora biti avtomatiziran, validiran in nadzorovan v okviru opredeljenih parametrov cikla ter vključevati sporocidno sredstvo v ustrezni obliki (npr. v plinasti ali uparjeni obliki). Rokavice morajo biti ustrezno podaljšane z ločenimi prsti, da se zagotovi stik s sredstvom. Z uporabljenimi metodami (čiščenje in sporocidna biološka dekontaminacija) se zagotovi, da na notranjih površinah in kritičnem območju izolatorja ni viabilnih mikroorganizmov.
- (b) Zahteve za pregradne sisteme z omejenim dostopom: Sporocidno razkuževanje vključuje rutinsko uporabo sporocidnega sredstva z uporabo metode, ki je bila validirana in dokazano pokriva vsa področja notranjih površin ter zagotavlja primerno okolje za aseptično procesiranje.

III.4 Kvalifikacija čistih prostorov in opreme za čist zrak

III.4.1 Čisti prostori in oprema za čist zrak, kot so enote za enosmerni pretok zraka ⁽⁸⁾, pregradni sistemi z omejenim dostopom in izolatorji, ki se uporabljajo za proizvodnjo sterilnih izdelkov/aseptično proizvodnjo, morajo biti kvalificirani v skladu z zahtevanimi značilnostmi okolja. Vsak proizvodni postopek zahteva ustrezno raven okoljske čistosti pri obratovanju, da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije izdelka ali snovi, s katerimi se ravna. Ohraniti je treba tudi ustrezne ravni čistosti v stanju mirovanja in pri obratovanju.

III.4.2 Za čiste prostore in opremo za čist zrak se ustreznost dokaže v skladu s Prilogo V. S kvalifikacijo čistih prostorov in opreme za čist zrak se oceni raven skladnosti razvrščenega čistega prostora ali opreme za čist zrak z ustreznimi zahtevami glede na predvideno uporabo ⁽⁹⁾. Naslednje je del zahtev za kvalifikacijo (kadar je to pomembno za zasnovno/obratovanje naprave):

- preskus tesnjenja in celovitosti nameščenega filtrirnega sistema;
- preskusi pretoka zraka – volumen in hitrost;
- preskus razlike v zračnem tlaku;
- preskus smeri zračnega toka in vizualizacija;
- mikrobiološka kontaminacija zraka in površin;
- preskus merjenja temperature;
- preskus relativne vlažnosti;
- obnovitveni test;
- preskus tesnjenja zadrževalnih sistemov.

III.4.3 Klasifikacija čistih prostorov je del kvalifikacije čistih prostorov. S klasifikacijo čistih prostorov ocenjujemo stopnjo čistosti zraka z merjenjem skupne koncentracije delcev. Klasifikacijske dejavnosti se načrtujejo in izvajajo tako, da se prepreči kakršen koli vpliv na kakovost procesa ali izdelka. Začetna klasifikacija se na primer izvede med simuliranimi operacijami, ponovna klasifikacija pa med simuliranimi operacijami ali simulacijo aseptičnega procesa.

III.4.4 Za klasifikacijo čistih prostorov se izmeri skupna količina delcev, ki so enaki ali večji od 0,5 in 5 µm. Ta meritev se opravi med mirovanjem in simuliranimi operacijami v skladu z mejnimi vrednostmi iz preglednice 1.

- Mirovanje je stanje, v katerem je namestitev vseh pomožnih sistemov končana, vključno s kakršnim koli delujočim ogrevalnim, prezračevalnim in klimatskim sistemom, pri čemer je glavna proizvodna oprema nameščena, kot je določeno, vendar ne obratuje, in v prostoru ni osebja.
- Meje vrednosti skupnih delcev iz preglednice 1 za stanje v mirovanju se dosežejo po obdobju čiščenja po zaključku operacij in dejavnosti praznjenja/čiščenja linije. Obdobje čiščenja (orientacijska vrednost manj kot 20 minut) se določi med kvalifikacijo prostorov, dokumentira in upošteva v postopkih za ponovno vzpostavitev kvalificiranega stanja čistoče, če je med obratovanjem prekinjeno.

⁽⁸⁾ V tej prilogi „enota za enosmerni pretok zraka“ pomeni komoro, v katero se dovaja filtriran enosmerni pretok zraka. Koncept je zamenljiv z enoto z laminarnim pretokom zraka.

⁽⁹⁾ Upoštevati je treba, da je kvalifikacija čistih prostorov drugačen postopek kot spremljanje stanja okolja.

- Obratovanje je stanje, v katerem je namestitev čistega prostora končana, ogrevalni, prezračevalni in klimatski sistemi v celoti delujejo, oprema je nameščena in deluje v načinu obratovanja, ki ga določi proizvajalec, pri čemer je prisotno največje število osebja, ki opravlja ali simulira rutinsko operativno delo.

Preglednica 1

Najvišja dovoljena skupna koncentracija delcev za klasifikacijo

Razred	Najvišje mejne vrednosti za skupne delce $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Najvišje mejne vrednosti za skupne delce $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	v mirovanju	v obratovanju	v mirovanju	v obratovanju
A	3 520	3 520	Ni določeno ⁽¹⁾	Ni določeno ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	Ni določeno ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Ni vnaprej določeno ⁽²⁾	29 300	Ni vnaprej določeno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Klasifikacija, ki vključuje delce velikosti $5 \mu\text{m}$, se lahko upošteva, kadar je to ustrezno v skladu s strategijo nadzora kontaminacije ali preteklimi trendi.

⁽²⁾ Za razred D operativne omejitve niso vnaprej določene. Proizvajalec določi ustrezne operativne omejitve na podlagi ocene tveganja in rutinskih podatkov, kadar je to ustrezno.

III.4.5 Za klasifikacijo čistega prostora se upošteva najmanjše število mest vzorčenja in njihovo pozicioniranje, kot je določeno v delu 1 standarda ISO 14644. Za območje aseptičnega procesiranja in okolje, v katero je umeščeno (območja razreda A oziroma razreda B), se glede na tveganja po potrebi upoštevajo dodatna mesta vzorčenja, ocenijo pa se tudi vsa kritična območja procesiranja, kot sta mesto polnjenja in posode za podajanje zamaškov za zapiranje vsebnikov. Kritična mesta procesiranja se določijo na podlagi dokumentirane ocene tveganja ter poznavanja procesa in operacij, ki se bodo izvajali na območju.

III.4.6 Hitrost zraka, ki ga dovajajo sistemi za enosmerni pretok zraka, mora biti jasno utemeljena v protokolu kvalifikacije, vključno z lokacijo za merjenje hitrosti zraka. Hitrost zraka se načrtuje, meri in vzdržuje, da se zagotovi, da ustrezen enosmerni pretok zraka zagotavlja zaščito izdelka in odprtih komponent na delovnem mestu (npr. tam, kjer se izvajajo postopki z visokim tveganjem in kjer so izdelek in/ali komponente izpostavljeni). Sistemi za enosmerni pretok zraka morajo zagotavljati homogeno hitrost zraka v območju $0,36\text{--}0,54 \text{ m/s}$ (orientacijska vrednost) na delovnem mestu, razen če je v strategiji nadzora kontaminacije znanstveno utemeljeno drugače. Vizualizacijske študije pretoka zraka se morajo ujemati z meritvami hitrosti zraka.

III.4.7 Stopnja mikrobiološke kontaminacije čistih prostorov se določi kot del kvalifikacije čistih prostorov. Število mest vzorčenja temelji na dokumentirani oceni tveganja in rezultatih, pridobljenih s klasifikacijo prostorov, vizualizacijskimi študijami pretoka zraka ter poznavanju procesa in operacij, ki se bodo izvajale na območju. Najvišje mejne vrednosti za mikrobiološko kontaminacijo med kvalifikacijo za vsak razred so navedene v preglednici 2. Kvalifikacija zajema mirovanje in obratovanje.

Preglednica 2

Najvišja dovoljena raven mikrobiološke kontaminacije med kvalifikacijo

Razred	CFU (°)/m ³ v vzorcu zraka	Sedimentacijske plošče (premer 90 mm) CFU/4 ure (°)	Kontaktne plošče (premer 55 mm) CFU/ploščo
A	Brez rasti		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) V tej prilogi „kolonijska enota“ ali „CFU“ pomeni eno zaznavno kolonijo, ki izvira iz enega ali več mikroorganizmov. Kolonijske enote so običajno izražene kot CFU na ml za tekoče vzorce, CFU na m³ za vzorec zraka in CFU na vzorec za vzorce na trdnem mediju, kot so sedimentacijske plošče ali kontaktne plošče.

(°) Sedimentacijske plošče so izpostavljene ves čas trajanja operacij in se po potrebi zamenjajo po največ štirih urah. Čas izpostavljenosti mora temeljiti na študijah obnove in ne sme omogočati izsuševanja uporabljenega medija.

Opomba 1: vse metode, navedene za določen razred v preglednici, se uporabijo za dokazovanje ustreznosti območja tega določenega razreda. Če se ne uporabi ena od metod iz preglednice ali se uporabijo alternativne metode, je treba sprejeti pristop ustrezno utemeljiti.

Opomba 2: mejne vrednosti se v celotnem dokumentu navajajo s CFU. Če se uporabljajo drugačne ali nove tehnologije, s katerimi so rezultati prikazani drugače kot s CFU, proizvajalec znanstveno utemelji uporabljene mejne vrednosti in jih po možnosti poveže s CFU.

Opomba 3: Za kvalifikacijo oblačil za osebe se uporabljajo mejne vrednosti, navedene za kontaktne plošče in odtise rokavic v preglednici 6.

Opomba 4: Metode vzorčenja ne smejo predstavljati tveganja za kontaminacijo proizvodnih postopkov.

III.4.8 Ponovna kvalifikacija čistih prostorov in opreme za čist zrak se izvaja redno po opredeljenih postopkih. Ponovna kvalifikacija vključuje najmanj naslednje:

- klasifikacija čistih prostorov (skupna koncentracija delcev);
- preskus celovitosti končnih filtrov;
- merjenje prostornine pretoka zraka;
- preverjanje razlike v zračnem tlaku med prostori;
- preskus hitrosti pretoka zraka: ta preskus se zahteva za območja polnjenja z enosmernim pretokom zraka (npr. pri polnjenju končno steriliziranih izdelkov ali na območjih, v katera so umeščena območja razreda A in pregradni sistemi z omejenim dostopom). Pri območjih razredov B, C in D izvedba preskusa hitrosti pretoka zraka temelji na oceni tveganja, ki se dokumentira kot del strategije nadzora kontaminacije. Za razrede, v katerih pretok zraka ni enosmeren, se preskus hitrosti pretoka zraka nadomesti z merjenjem z obnovitvenimi testi.

III.4.9 Najdaljši časovni interval za ponovno kvalifikacijo območij razredov A in B je 6 mesecev, za območja razredov C in D pa 12 mesecev.

Poleg tega se zadevna ponovna kvalifikacija, ki vključuje vsaj zgoraj navedene preskuse, izvede tudi po zaključku sanacijskega ukrepa, izvedenega za odpravo neskladnosti v opremi ali prostorih, ali, če je ustrezno, po spremembah opreme, prostorov ali procesov. Primeri sprememb, ki zahtevajo ponovno kvalifikacijo, vključujejo prekinitev gibanja zraka, ki vpliva na obratovanje naprave, spremembo zasnove čistega prostora ali parametrov operativne nastavitve ogrevalnih, prezračevalnih in klimatskih sistemov ali dejavnosti vzdrževanja, ki vplivajo na obratovanje naprave (npr. sprememba končnih filtrov).

III.5 Razkuževanje

- III.5.1 Posebna pozornost se nameni razkuževanju čistih prostorov. Čisti prostori se temeljito očistijo in razkužijo v skladu s pisnim programom. Uporabi se več kot ena vrsta dezinfekcijskega sredstva za zagotovitev, da je njihova kombinirana uporaba učinkovita proti bakterijam in glivam, kadar imajo različne načine delovanja. Pri razkuževanju se redno uporablja sporocidno sredstvo. Redno se izvaja spremljanje za oceno učinkovitosti programa razkuževanja in odkrivanje sprememb vrst mikroflore (npr. organizmov, odpornih na postopek razkuževanja, ki se trenutno uporablja).

Da bi bilo razkuževanje učinkovito, je potrebno predhodno čiščenje, da se odstrani površinska kontaminacija. Poleg tega se v nekaterih primerih izvede postopek čiščenja, da se učinkovito odstranijo ostanki razkužil.

- III.5.2 Postopek razkuževanja je treba validirati. Validacijske študije dokazujejo primernost in učinkovitost razkužil za poseben način, na katerega se uporabljajo, in za vrsto površinskega materiala ali reprezentativnega materiala, če je to upravičeno, ter utemeljijo roke uporabnosti pripravljenih raztopin.

- III.5.3 Razkužila in detergenti, ki se uporabljajo na območjih razreda A in B, morajo biti pred uporabo sterilni. Razkužila, ki se uporabljajo v razredih C in D, morajo biti prav tako sterilna, če se to šteje za ustrezno v strategiji nadzora kontaminacije. Kadar razkužila in detergente razredči/pripravi proizvajalec sterilnega proizvoda, se to stori tako, da se prepreči kontaminacija, spremljati pa je treba tudi mikrobiološko kontaminacijo. Razredčitve se hranijo v predhodno očiščenih vsebnikih (in po potrebi steriliziranih) in se hranijo le za ustrezno določeno obdobje. Če so razkužila in detergenti dobavljeni že pripravljeni, se lahko sprejmejo rezultati iz potrdil o analizi ali skladnosti, če je bilo uspešno izvedena primerna kvalifikacija prodajalca.

- III.5.4 Kadar se uporablja zaplinjevanje ali razkuževanje čistih prostorov in pripadajočih površin s paro (npr. vodikov peroksid v hlapni fazi), je treba pojasniti in validirati učinkovitost sredstva za zaplinjevanje in uporabljenega disperzijskega sistema.

ODDELEK IV

OPREMA

- IV.1 Na voljo mora biti podroben opis opreme v pisni obliki (vključno s procesnimi diagrami in diagrami instrumentov, če je primerno). Ta opis je del paketa začetne kvalifikacije in se sproti posodablja.

- IV.2 Zahteve za spremljanje opreme se določijo kot del kvalifikacije. Alarmni dogodki v zvezi s procesi in opremo se potrdijo in ocenijo glede na trende. Pogostost ocenjevanja alarmov temelji na njihovi kritičnosti (kritični alarmi se pregledajo takoj).

- IV.3 Kolikor je mogoče, se oprema, napeljave in storitve načrtujejo in namestijo tako, da se lahko operacije, vzdrževanje in popravila izvajajo zunaj čistega prostora. Če je treba vzdrževanje opravljati v čistem prostoru in ni mogoče ohraniti zahtevanih standardov čistoče in/ali sterilnosti, je treba upoštevati previdnostne ukrepe, kot je omejitev dostopa do delovnega območja na določeno osebje ali oblikovanje jasno opredeljenih delovnih protokolov in postopkov vzdrževanja. Razmisliti je treba tudi o dodatnem čiščenju, razkuževanju in spremljanju stanja okolja. Če je potrebna sterilizacija opreme, jo je treba opraviti, če je le mogoče, po popolni ponovni sestavi.

- IV.4 Validirati je treba, da je s postopkom čiščenja mogoče odstraniti vse ostanke ali delce, ki bi škodljivo vplivali na učinkovitost uporabljenega razkužila, ter čim bolj zmanjšati kemično in mikrobiološko kontaminacijo izdelka ter kontaminacijo z delci med procesom in pred razkuževanjem.

- IV.5 Pri aseptičnih procesih je treba sterilizirati dele, ki so v neposrednem in posrednem stiku z izdelkom. Pri izpolnjevanju te zahteve so „deli, ki so v neposrednem stiku z izdelkom“, tisti deli opreme, skozi katere gre izdelek, kot so polnilne igle ali črpalka, medtem ko so „deli, ki so v posrednem stiku z izdelkom“, tisti deli opreme, ki niso v stiku z izdelkom, vendar lahko pridejo v stik z drugimi steriliziranimi površinami, ki so ključne za splošno sterilnost izdelka (npr. sterilizirani predmeti, kot so zalogovniki zamaškov in vodila, ter sterilizirane komponente).
- IV.6 Za vso opremo, kot so sterilizatorji, sistemi za obdelavo zraka (vključno s filtriranjem zraka) in vodni sistemi, je treba zagotoviti kvalifikacijo, spremljanje in načrtovano vzdrževanje. Po končanem vzdrževanju se odobri njihova ponovna uporaba.
- IV.7 Kadar je treba izvesti nenačrtovano vzdrževanje opreme, ki je ključnega pomena za sterilnost izdelka, se izvede in evidentira ocena morebitnega vpliva na sterilnost izdelka.
- IV.8 Transportni trak ne sme potekati skozi pregrado med območjem razreda A ali B in območjem procesiranja z nižjo čistočo zraka, razen če je sam trak nenehno steriliziran (npr. v sterilizacijskem tunelu).
- IV.9 Števci delcev, vključno s cevmi za vzorčenje, morajo biti kvalificirani. Pri premeru cevi in polmerih zavojev je treba upoštevati proizvajalčeve priporočene specifikacije. Dolžina cevi običajno ne sme biti daljša od 1 m, razen če je to upravičeno, število zavojev pa mora biti čim manjše. Za klasifikacijo se uporabljajo prenosni števci delcev s kratko cevjo za vzorčenje. Glave za izokinetično vzorčenje⁽¹⁰⁾ se uporabljajo v sistemih za enosmerni pretok zraka. Ustrezno se usmerijo in postavijo čim bližje kritičnemu mestu, da se zagotovi reprezentativnost vzorcev.

ODDELEK V

POMOŽNI SISTEMI

- V.1 **Splošne zahteve**
- V.1.1 Narava in obseg nadzora, ki se uporablja za pomožne sisteme, sta sorazmerna s tveganjem za kakovost izdelka, povezanim s tem pomožnim sistemom. Vpliv pomožnega sistema na kakovost izdelka se določi z oceno tveganja in dokumentira kot del strategije nadzora kontaminacije.
- Za naslednje pomožne sisteme se lahko na splošno šteje, da so povezani z večjim tveganjem:
- pomožni sistemi, ki so v neposrednem stiku s proizvodom, npr. voda za pranje in izpiranje, plini in para za sterilizacijo;
 - materiali, namenjeni za stik, ki bodo na koncu postali del izdelka;
 - površine, ki pridejo v stik z izdelkom;
 - pomožni sistemi, ki na drug način neposredno vplivajo na izdelek.
- V.1.2 Pomožni sistemi morajo biti načrtovani, nameščeni, kvalificirani, upravljani, vzdrževani in spremljani tako, da je zagotovljeno pričakovano delovanje pomožnega sistema.
- V.1.3 Pri rezultatih za kritične parametre in kritične kakovostne attribute pomožnih sistemov z visokim tveganjem se redno analizirajo trendi, da se zagotovi, da zmogljivosti sistema ostanejo ustrezne.

⁽¹⁰⁾ V tej prilogi „glava za izokinetično vzorčenje“ pomeni glavo za vzorčenje, ki je zasnovana tako, da čim manj posega v zrak, tako da v šobo pridejo isti delci, kot bi šli skozi območje, če šobe ne bi bilo (tj. stanje vzorčenja, pri katerem je povprečna hitrost zraka, ki vstopa v dovod sonde za vzorčenje, skoraj enaka ($\pm 20\%$) povprečni hitrosti pretoka zraka na tem mestu).

- V.1.4 Evidenca o namestitvi pomožnega sistema se hrani v celotnem življenjskem ciklu pomožnega sistema, vključno z risbami in shematskimi diagrami, gradbenimi materiali in specifikacijami sistema. Med pomembnimi informacijami, ki jih je treba hraniti, so:
- smer pretoka, nakloni, premer in dolžina cevovodov;
 - podrobnosti o rezervoarjih in posodah;
 - ventili, filtri, odtoki, mesta vzorčenja in uporabe.
- V.1.5 Cevi, vodi in drugi pomožni sistemi se ne smejo nahajati v čistih prostorih. Če se jim ni mogoče izogniti, morajo biti nameščeni tako, da ne ustvarjajo vdolbin, nezatesnenih odprtih ali površin, ki jih je težko očistiti. Poleg tega mora namestitev omogočati čiščenje in razkuževanje zunanje površine cevi.
- V.2 **Vodni sistemi** ⁽¹⁾
- V.2.1 Čistilne naprave in distribucijski sistemi morajo biti načrtovani, zgrajeni, nameščeni, zagnani, kvalificirani, spremljani in vzdrževani tako, da se prepreči mikrobiološka kontaminacija in zagotovi zanesljiv vir vode ustrezne kakovosti. Zlasti se sprejmejo ukrepi za zmanjšanje tveganja prisotnosti delcev, mikrobiološke ter endotoksinske/pirogenske kontaminacije ali širjenja (npr. naklon cevovodov za zagotovitev popolnega odvajanja vode in preprečevanje nastanka slepih vodov ⁽²⁾). Če so v sistem vključeni filtri, je treba posebno pozornost nameniti njihovem spremljanju in vzdrževanju.
- V.2.2 Vodni sistemi morajo biti kvalificirani in validirani, da se ohranijo ustrezne ravni fizikalnega, kemičnega in mikrobiološkega nadzora, pri čemer se upošteva učinek sezonskih nihanj.
- V.2.3 Pretok vode skozi cevi v vodovodnih sistemih mora ostati vrtnčast, da se čim bolj zmanjša tveganje za mikrobovo adhezijo in posledično nastajanje biofilma. Stopnja pretoka se določi med kvalifikacijo in se redno spremlja.
- V.2.4 Voda za injekcije se proizvaja iz vode, ki ustreza specifikacijam, opredeljenim med postopkom kvalifikacije, ter se skladišči in distribuira tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za rast mikrobov (npr. s stalnim kroženjem pri temperaturi nad 70 °C). Poleg tega se voda za injekcije proizvaja z destilacijo ali postopkom prečiščevanja, ki je enakovreden destilaciji, kot je reverzna osmoza v povezavi z drugimi ustreznimi tehnikami, kot so elektrodeionizacija, ultrafiltracija ali nanofiltracija.
- V.2.5 Če so posode za shranjevanje vode za injekcije opremljene s hidrofobnimi prezračevalnimi filtri za zadrževanje bakterij, filtri ne smejo biti vir kontaminacije, celovitost filtra pa se preskusi pred namestitvijo in po uporabi. Vzpostavijo se kontrole za preprečevanje nastajanja kondenzacije na filtru (npr. s segrevanjem).
- V.2.6 Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za nastanek biofilma, se sterilizacija, razkuževanje ali regeneracija vodnih sistemov izvede v skladu z vnaprej določenim časovnim razporedom in tudi kot sanacijski ukrep po rezultatih zunaj mejnih vrednosti ali specifikacij. Kadar se za razkuževanje vodnega sistema uporabljajo kemikalije, se naknadno izvede validiran postopek izpiranja/splakovanja. Poleg tega se voda preskusi po razkuževanju/regeneraciji. Rezultati kemičnega preskušanja se preverijo, preden se vodni sistem ponovno začne uporabljati, in preveri se, ali so rezultati mikrobioloških/endotoksinskih preskusov v skladu s specifikacijami, preden se serije, proizvedene z uporabo vode iz sistema, namenijo za certificiranje/sprostitev.

⁽¹⁾ V tej prilogi „vodni sistem“ pomeni sistem za proizvodnjo, shranjevanje in distribucijo vode, ki je običajno skladen z določeno kakovostjo farmakopeje (npr. prečiščena voda in voda za injekcije).

⁽²⁾ V tej prilogi „slepi vod“ pomeni dolžino cevi, kjer tekočina ne kroži (in lahko miruje) in ki je daljša od treh notranjih premerov cevi.

- V.2.7 Izvaja se stalno in redno kemično in mikrobiološko spremljanje vodnih sistemov, da se zagotovi, da voda še naprej izpolnjuje predpisane zahteve. Opozorilne ravni se določijo na podlagi podatkov, pridobljenih pri začetni kvalifikaciji, in se nato redno ponovno ocenjujejo na podlagi podatkov, pridobljenih med poznejšimi ponovnimi kvalifikacijami, rednim spremljanjem in preiskavami. Za ugotavljanje kakršnih koli neželenih trendov v delovanju sistema se opravi pregled podatkov o stalnem spremljanju. Programi vzorčenja temeljijo na podatkih, pridobljenih pri kvalifikaciji, in upoštevajo morebitna najslabša mesta vzorčenja, pri čemer se zagotovi, da je vsak dan vključen vsaj en reprezentativni vzorec vode, ki se uporablja za proizvodne procese, ter da se upoštevajo vse druge dodatne zahteve, ki so morda potrebne v skladu s strategijo nadzora kontaminacije. Za zagotovitev rednega pridobivanja reprezentativnih vzorcev vode za analizo morajo programi vzorčenja v določenem časovnem intervalu obravnavati vse odtoke in mesta uporabe.
- V.2.8 Odkloni od opozorilne ravni se dokumentirajo in pregledajo ter vključujejo preiskavo, da se ugotovi, ali je odklon enkraten (osamljen) dogodek ali pa rezultati kažejo na neugoden trend ali poslabšanje sistema. Vsak odklon od mejne vrednosti ukrepa se razišče, da se določijo verjetni temeljni vzroki in morebitni vpliv na kakovost izdelka in proizvodne procese.
- V.2.9 Sistemi vode za injekcije morajo vključevati sisteme stalnega spremljanja, npr. skupnega organskega ogljika (TOC) in prevodnosti, saj lahko ti bolje prikažejo splošno delovanje sistema kot diskretno vzorčenje. Lokacije senzorjev temeljijo na tveganju.
- V.2.10 Voda, ki se uporablja v proizvodnji, mora biti v skladu z veljavno monografijo ustrezne farmakopeje.

V.3 **Para, ki se uporablja kot neposredno sredstvo za sterilizacijo**

- V.3.1 Voda, ki se dovaja v generator čiste vodne pare, se ustrezno prečisti. Generatorji čiste pare so zasnovani, imajo dokaz ustreznosti in delujejo tako, da zagotavljajo, da kakovost proizvedene pare ustreza opredeljenim ravnam kemikalij in endotoksinov.
- V.3.2 Para, ki se uporablja kot neposredno sredstvo za sterilizacijo, mora biti ustrezne kakovosti in ne sme vsebovati aditivov v količini, ki bi lahko povzročila kontaminacijo izdelka ali opreme. V primeru generatorjev, ki dobavljajo čisto paro za neposredno sterilizacijo materialov ali površin, ki so v stiku z izdelkom (npr. porozne trdne vrste naložitev za avtoklaviranje), mora parni kondenzat izpolnjevati zahteve iz veljavne monografije za vodo za injekcije ustrezne farmakopeje (mikrobiološko preskušanje parnega kondenzata ni obvezno). Vzpostavljen mora biti tudi ustrezen časovni razpored vzorčenja, s katerim se zagotavlja, da se za redno analizo pridobi reprezentativna čista para. Drugi vidiki kakovosti čiste pare, ki se uporablja za sterilizacijo, se redno ocenjujejo glede na validirane parametre, vključno s plini, ki ne kondenzirajo, vrednostjo suhosti vodne pare in pregrete pare, razen če ni drugače utemeljeno.

V.4 **Plini in vakuumski sistemi**

- V.4.1 Plini, ki so v neposrednem stiku z izdelkom ali glavnimi površinami vsebnika, morajo biti ustrezne kakovosti glede na kemično čistost, vsebnost delcev in mikrobiološko neoporečnost. Vsi ustrezni parametri, vključno z vsebnostjo olja in vode, se določijo ob upoštevanju uporabe in vrste plina, zasnove sistema za pridobivanje plina in, kadar je ustrezno, so v skladu z veljavno monografijo ustrezne farmakopeje ali zahtevo glede kakovosti izdelka.

- V.4.2 Plini, ki se uporabljajo v aseptičnih postopkih, se na mestu uporabe filtrirajo skozi filter za sterilizacijo ⁽¹³⁾ (s porami nazivne velikosti največ 0,22 µm). Če se filter uporablja v serijah (npr. za filtriranje plina, ki se uporablja za prekrivanje aseptično polnjenih izdelkov) ali kot filter za odzračevanje posode z izdelkom, se rezultati preskusa celovitosti pregledajo kot del postopka certificiranja/sproščanja serije. Vsi cevovodi ali cevi za prenos, ki so nameščeni za končnim filtrom za sterilizacijo, se sterilizirajo. Če se v procesu uporabljajo plini, se na mestu uporabe redno izvaja mikrobiološko spremljanje plina.
- V.4.3 Kadar povratni tok iz vakuumskih ali tlačnih sistemov predstavlja potencialno tveganje za izdelek, se vzpostavijo mehanizmi za preprečevanje povratnega toka, ko je vakuumski ali tlačni sistem izklopljen.
- V.5 **Ogrevanje in hlajenje ter hidravlični sistemi**
- V.5.1 Večji deli opreme, povezani s hidravličnimi, ogrevalnimi in hladilnimi sistemi, morajo biti po možnosti nameščeni zunaj prostora za polnjenje. Izvaja se ustrezen nadzor, da se prepreči kakršno koli razlitje ali navzkrižna kontaminacija, povezana s sistemskimi tekočinami.
- V.5.2 Vzpostavijo se ustrezni sistemi za zagotovitev, da se odkrije vsako uhajanje iz teh sistemov, ki bi lahko predstavljalo tveganje za izdelek (npr. sistem, ki opozori na uhajanje).

ODDELEK VI

OSEBJE

- VI.1 Proizvajalec zagotovi zadostno število ustrezno usposobljenega, izobraženega in izkušenega osebja za proizvodnjo in preskušanje sterilnih izdelkov ter katero koli od posebnih proizvodnih tehnologij, ki se uporabljajo pri proizvodnih postopkih na mestu proizvodnje.
- VI.2 V čistih prostorih je prisotno le najmanjše potrebno število osebja. Največje število operaterjev v čistih prostorih se določi in dokumentira. Med dejavnostmi, kot sta začetna kvalifikacija in simulacija aseptičnega procesa, se ustrezno upošteva največje število operaterjev, ki so lahko prisotni v čistem prostoru, da se ne ogrozi zagotavljanje sterilnosti.
- VI.3 Vse osebe, vključno z osebjem, ki izvaja čiščenje, vzdrževanje in spremljanje, ter osebjem, ki dostopa do čistih prostorov, se redno usposablja o vidikih, pomembnih za proizvodnjo sterilnih izdelkov/aseptično proizvodnjo, vključno o oblačilih, osnovnih elementih mikrobiologije in higiene, s posebnim poudarkom na praksah v čistih prostorih, nadzoru kontaminacije, aseptičnih tehnikah in zaščiti sterilnih izdelkov (za tiste operaterje, ki vstopajo v čiste prostore razreda B in/ali posegajo v čiste prostore razreda A), ter o morebitnih posledicah za zdravljene živali, če izdelek ni sterilen/ne izpolnjuje zahtevanih specifikacij kakovosti. Raven usposabljanja temelji na kritičnosti funkcije in območja, na katerem osebe dela.
- VI.4 Osebe, ki dostopa do območij razredov A in B, mora biti usposobljeno za aseptično oblačenje in aseptično ravnanje. Skladnost s postopki aseptičnega oblačenja se potrdi z oceno pred začetkom opravljanja njihovih funkcij in se redno ponovno ocenjuje (vsaj enkrat letno). Postopek ocenjevanja vključuje vizualno in mikrobiološko oceno (z uporabo mest spremljanja, kot so orokavični prsti, podlakti, prsni koš in kapuca (obrazna maska/čelo).

⁽¹³⁾ V tej prilogi „filter za sterilizacijo“ pomeni filter, s katerim je ob ustrezni validaciji mogoče odstraniti določen mikrobni izziv iz tekočine ali plina ter doseči sterilni efluent. Običajno imajo takšni filtri velikost por enako ali manjšo od 0,22 µm.

- VI.5 Nenadzorovan dostop do območij razreda A in B, na katerih se izvajajo ali se bodo izvajale aseptične operacije, je omejen na ustrezno usposobljeno osebje, ki je uspešno prestalo oceno oblačenja in sodelovalo pri uspešni simulaciji aseptičnega procesa.

Nekvalificirano osebje ne sme vstopiti v čiste prostore razreda B ali A med obratovanjem. Če je to potrebno v izjemnih primerih, proizvajalci pripravijo pisne postopke, ki opisujejo proces, v skladu s katerim lahko nekvalificirano osebje vstopi v območja razreda B in A. Pooblaščen osebje pri proizvajalcu nadzoruje nekvalificirano osebje med njegovimi dejavnostmi in oceni vpliv teh dejavnosti na čistočo območja. Dostop teh oseb se oceni in evidentira.

- VI.6 Vzpostavi se postopek za izključitev osebja na podlagi vidikov stalnega ocenjevanja in/ali ugotavljanja negativnega trenda iz programa spremljanja osebja in/ali po tem, ko je bilo vključeno v neuspešno simulacijo aseptičnega procesa. Po izključitvi je treba opraviti ponovno usposabljanje in ponovno kvalifikacijo, preden se operaterju dovoli nadaljnje sodelovanje v aseptičnih postopkih. Za operaterje, ki vstopajo v čiste prostore razreda B ali izvajajo posege v prostorih razreda A, je priporočljivo, da ponovna kvalifikacija vključuje sodelovanje v uspešni simulaciji aseptičnega procesa.

- VI.7 Visoki standardi osebne higiene in čistoče so bistvenega pomena. Kadar kdo od zadevnih zaposlenih sporoči zdravstveno stanje, ki lahko povzroči nepotrebno mikrobiološko nevarnost, ali tako zdravstveno stanje kako drugače postane očitno, se temu zaposlenemu prepove dostop do čistega prostora. Zdravstvena stanja in ukrepi, ki jih je treba sprejeti v zvezi z osebjem, ki lahko povzroči neupravičeno mikrobiološko nevarnost, se dokumentirajo v ustreznih postopkih.

- VI.8 Osebje, vključeno v obdelavo/predelavo snovi človeškega/živalskega izvora ali kultur mikroorganizmov, razen tistih, ki se uporabljajo v trenutnem proizvodnem procesu ali pri drugih dejavnostih, ki lahko negativno vplivajo na kakovost (npr. mikrobiološka kontaminacija), ne sme vstopiti na čista območja, razen če so bili upoštevani in dokumentirani jasno opredeljeni in učinkoviti postopki za dekontaminacijo in vstop.

- VI.9 Zapestne ure, ličila, nakit, drugi osebni predmeti, kot so mobilni telefoni, in drugi nebitveni predmeti v čistih prostorih niso dovoljeni. Elektronske naprave, ki se uporabljajo v čistih prostorih, npr. mobilni telefoni in tablični računalniki, ki jih proizvajalec dobavi izključno za uporabo v čistih prostorih, so lahko sprejemljive, če so ustrezno zasnovane tako, da omogočajo čiščenje in razkuževanje v skladu z razredom, v katerem se uporabljajo. Uporaba in razkuževanje take opreme se vključita v strategijo nadzora kontaminacije.

- VI.10 Oblačenje in umivanje rok v čistih prostorih se izvajata v skladu s pisnimi postopki, ki so zasnovani tako, da se čim bolj zmanjša kontaminacija oblačil za čiste prostore in/ali prenos kontaminantov na čista območja.

- VI.11 Oblačila in njihova kakovost ustrezajo procesu in razredu delovnega območja. Nositi jih je treba tako, da je izdelek zaščiten pred kontaminacijo. Kadar mora zahtevana vrsta oblačil varovati operaterja pred izdelkom, je treba zagotoviti tudi, da ni ogrožena zaščita izdelka pred kontaminacijo.

Čistost in celovitost oblačil se vizualno preverita neposredno pred oblačenjem in po njem. Celovitost oblačil se preveri tudi ob izstopu. Pred uporabo steriliziranih oblačil in pokrival za oči se preveri, ali so bila sterilizirana, ali jim ni potekel predpisani roku uporabe in ali na embalaži ni bilo nedovoljenih posegov. Oblačila za večkratno uporabo (vključno s pokrivali za oči) je treba zamenjati, če se ugotovijo poškodbe, ali pa jih je treba zamenjati z določeno pogostostjo, ki se določi med kvalifikacijskimi študijami. Pri kvalifikaciji oblačil se upoštevajo vse potrebne zahteve za preskušanje oblačil, vključno z ugotavljanjem poškodb oblačil, ki jih ni mogoče ugotoviti samo z vizualnim pregledom.

VI.12 Opis oblačil, ki so običajno potrebna za vsak razred čistoče, je naveden spodaj:

(a) Razred B (vključno z dostopom do razreda A/intervencijami v razredu A):

- pred oblačenjem je treba obleči ustrezna oblačila, ki so namenjena uporabi pod sterilizirano obleko;
- med oblačenjem steriliziranih oblačil je treba nositi ustrezno sterilizirane nepudrane gumijaste ali plastične rokavice;
- sterilno pokrivalo mora pokrivati vse lase in dlake (vključno z dlakami na obrazu) in, če je ločeno od preostale obleke, mora biti zatlačeno za ovrtnik sterilne obleke;
- nositi je treba sterilno masko za obraz in sterilna pokrivala za oči (npr. očala), ki pokrivajo in zapirajo vso kožo obraza ter preprečujejo izločanje kapljic in delcev;
- nositi je treba ustrezno sterilizirano obutev (npr. nadškornje);
- hlačnice se zatlačijo v notranjost obutve, rokavi oblačil pa v drugi par sterilnih rokavic, ki se nosijo nad parom, ki se nosi med oblačenjem oblačil;
- zaščitna obleka mora zmanjšati izločanje vlaken ali delcev in zadržati delce, ki jih izloči telo. Učinkovitost oblačil pri preprečevanju izločanja delcev in zadrževanju delcev se oceni med kvalifikacijo oblačil;
- oblačila morajo biti pakirana in zložena tako, da se lahko operaterji oblečejo, ne da bi se dotaknili zunanje površine oblačila, in da se oblačila ne dotikajo tal.

(b) Razred C:

- lasje, brada in brki morajo biti pokriti;
- nositi je treba enodelni ali dvodelni hlačni kombinezon z oprijetimi zapestji in visokim vratom ter ustrezno razkužene čevlje ali vrhnje čevlje; čim bolj se mora zmanjšati izločanje vlaken in delcev;
- na območjih razreda C se lahko pri opravljanju dejavnosti, pri katerih obstaja tveganje kontaminacije, zahtevajo dodatna oblačila, vključno z rokavicami in masko za obraz.

(c) Razred D:

- lasje, brada in brki morajo biti pokriti;
- nositi je treba splošno zaščitno obleko in ustrezno razkužene čevlje ali vrhnje čevlje;
- sprejmejo se ustrezni ukrepi, da se prepreči vdor kontaminantov, ki prihajajo iz območja zunaj čistega območja;
- na območjih razreda D se lahko pri opravljanju dejavnosti, pri katerih obstaja tveganje kontaminacije, zahtevajo dodatna oblačila, vključno z rokavicami in masko za obraz.

VI.13 Preoblačenje v oblačila za čiste prostore poteka v garderobah ustrezne stopnje čistosti, da se zagotovi ohranjanje čistoče oblačil. Oblačil za uporabo na prostem, vključno z nogavicami (razen osebnega spodnjega perila), ni dovoljeno prinesiti v garderobe, ki vodijo neposredno na območja razredov B in C. Poleg tega je treba pred vstopom v garderobe razredov B in C nositi enodelne ali dvodelne hlačne kombinezone za v objekt, ki pokrivajo celotno dolžino rok in nog, ter nogavice za v objekt, ki pokrivajo stopala. Delovna oblačila in nogavice za v objekt ne smejo predstavljati tveganja kontaminacije garderobe ali procesov.

- VI.14 Vsak operater, ki vstopa v območja razreda B ali A, se ob vsakem vstopu obleče v čista, sterilizirana zaščitna oblačila (vključno s pokrivali za oči in maskami) ustrezne velikosti. Najdaljše obdobje, v katerem se lahko sterilizirana obleka nosi pred zamenjavo med izmeno, se opredeli kot del kvalifikacije oblačila.
- VI.15 Rokavice se med delom redno razkužujejo. Oblačila in rokavice je treba takoj zamenjati, če se poškodujejo in predstavljajo kakršno koli tveganje za kontaminacijo izdelka.
- VI.16 Oblačila za čiste prostore za večkratno uporabo se očistijo v pralnici, ki je ustrezno ločena od proizvodnih operacij, pri čemer se uporabi dokazano ustrezen postopek, s katerim se zagotovi, da se oblačila med ponavljajočim se postopkom pranja ne poškodujejo ali kontaminirajo z vlakni ali delci. Uporabljene pralnice ne smejo povzročati tveganja kontaminacije ali navzkrižne kontaminacije. Po pranju in pred pakiranjem se oblačila vizualno pregledajo zaradi ugotavljanja poškodb in zagotavljanja vizualne čistoče. Postopki ravnanja z oblačili se vzpostavijo kot del programa kvalifikacije oblačil in vključujejo največje možno število ciklov pranja in sterilizacije.
- VI.17 Dejavnosti na čistih območjih, ki niso ključne za proizvodne procese, je treba čim bolj omejiti, zlasti kadar potekajo aseptične operacije. Da se prepreči čezmerno izločanje delcev in organizmov, mora biti gibanje osebja počasno, nadzorovano in metodično. Operaterji, ki izvajajo aseptične operacije, morajo vedno uporabljati aseptično tehniko, da preprečijo spremembe zračnih tokov, zaradi katerih bi lahko v kritično območje prišel zrak slabše kakovosti. Poleg tega se omeji gibanje v bližini kritičnega območja in prepreči oviranje poti enosmernega pretoka zraka (prvega zraka).

ODDELEK VII

PROIZVODNJA IN POSEBNE TEHNOLOGIJE

VII.1 **Končno sterilizirani izdelki** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1 Priprava komponent in snovi se izvaja vsaj v čistem prostoru razreda D, da se omeji tveganje mikrobiološke in endotoksinske/pirogenske kontaminacije ter kontaminacije z delci, tako da je izdelek primeren za sterilizacijo. Če pa je tveganje mikrobiološke kontaminacije pri izdelku veliko ali neobičajno (npr. izdelek aktivno podpira rast mikrobov, izdelek je treba pred polnjenjem dolgo hraniti ali pa se večinoma ne procesira v zaprtih posodah), se priprava izvede vsaj v okolju razreda C. Priprava mazil, krem, suspenzij in emulzij pred končno sterilizacijo se prav tako izvede vsaj v okolju razreda C.

Z odstopanjem od zgoraj predvidenega okolja razreda C se lahko v izjemnih primerih, npr. kadar proizvodni proces vključuje nastajanje prahu, ki ga ni mogoče preprečiti z razumnimi sredstvi, priprava izdelkov za končno sterilizacijo izvaja v okolju razreda D. Za izvajanje v okolju razreda D v tem izjemnem primeru mora proizvajalec izvesti oceno tveganja in uporabiti ustrezne ukrepe za zagotovitev, da ni negativnega vpliva na kakovost izdelka. To se dokumentira kot del strategije nadzora kontaminacije.

- VII.1.2 Vsebniki in komponente stične ovojnine se očistijo z uporabo validiranih postopkov, da se zagotovi ustrezen nadzor kontaminacije z delci, endotoksinske/pirogenske kontaminacije in mikrobnе obremenitve.

⁽¹⁴⁾ V tej prilogi „končna sterilizacija“ pomeni uporabo sterilizacijskega sredstva ali pogojev, s katerimi se doseže uničenje mikroorganizmov, na izdelku v končnem vsebniku, da se doseže vnaprej določena raven zagotavljanja sterilnosti 10^{-6} ali nižja (npr. teoretična verjetnost, da je na sterilizirani enoti ali v njej prisoten en sam viabilen mikroorganizem, je enaka ali manjša od 1×10^{-6}).

- VII.1.3 Polnjenje izdelkov za končno sterilizacijo se izvede v okolju vsaj razreda C. Če je pri izdelek izpostavljen neobičajnemu tveganju kontaminacije iz okolja (na primer, če je polnjenje počasno, če imajo vsebniki širok vrat ali so pred zaprtjem nujno izpostavljeni več kot nekaj sekund), se polni v okolju razreda A, umeščenim v okolje vsaj razreda C, razen če se izvajajo dodatni ukrepi, da se prepreči negativen vpliv na kakovost izdelka, pri čemer se v tem primeru polnjenje izvaja v okolju vsaj razreda D.
- VII.1.4 Za zmanjšanje stopnje mikrobne obremenitve in obremenitve z delci pred polnjenjem v vsebnik s končnim izdelkom naj procesiranje nepakirane raztopine, če je to mogoče, vključuje fazo filtriranja s filtrom, ki zadržuje mikroorganizme, določen pa mora biti tudi najdaljši čas med pripravo in polnjenjem.
- VII.1.5 Primeri operacij, ki jih je treba izvesti v različnih razredih, so navedeni v preglednici 3.

Preglednica 3

Primeri operacij in razredov za končno sterilizirane postopke priprave in procesiranja

Razred A	Polnjenje izdelkov, kadar je tveganje mikrobiološke kontaminacije neobičajno/veliko, razen če se lahko utemelji nižji razred v skladu z oddelkom VII.1.3.
Razred C	Priprava raztopin, kadar je tveganje mikrobiološke kontaminacije neobičajno/veliko, razen če se lahko utemelji razred D v skladu z drugim pododstavkom oddelka VII.1.1. Polnjenje izdelkov (razen kadar se zahteva razred A), razen če se lahko utemelji razred D v skladu z oddelkom VII.1.3.
Razred D	Priprava raztopin in komponent za naknadno polnjenje.

VII.2 Aseptična priprava in proizvodnja

- VII.2.1 Aseptični postopek se dokumentira kot del strategije nadzora kontaminacije. Natančneje, opredelijo in ocenijo se tveganja, povezana z aseptičnim procesom, in vse s tem povezane zahteve, ter opredelijo ustrezne kontrole, vključno z merili sprejemljivosti za te kontrole, zahtevami za spremljanje in pregledom njihove učinkovitosti. Metode in postopki za nadzor teh tveganj se jasno opišejo in izvajajo. Sprejeta preostala tveganja se uradno dokumentirajo.
- VII.2.2 Previdnostni ukrepi za zmanjšanje mikrobiološke in endotoksinske/pirogenske kontaminacije ter kontaminacije z delci se opišejo v strategiji nadzora kontaminacije in se izvajajo med pripravo aseptičnega okolja, v vseh fazah procesiranja (vključno s fazami pred sterilizacijo nepakiranega izdelka in po njej) ter dokler izdelek ni zapečaten v končnem vsebniku. V čistih prostorih mora biti čim manj materialov, iz katerih lahko nastanejo delci in vlakna.
- VII.2.3 Če je mogoče, se uporablja oprema, kot so pregradni sistemi z omejenim dostopom, izolatorji ali drugi sistemi, da se zmanjša potreba po kritičnih posegih⁽¹⁵⁾ v razred A in s tem tveganje kontaminacije. Razmisliti je mogoče tudi o robotiki in avtomatizaciji procesov, da se odpravijo neposredni človeški kritični posegi (npr. tunel za suho toplotno sterilizacijo, avtomatizirano polnjenje liofilizatorjev, sterilizacija na mestu proizvodnje).
- VII.2.4 Primeri operacij, ki jih je treba izvesti v različnih razredih okolja, so navedeni v preglednici 4.

⁽¹⁵⁾ V tej prilogi „kritični poseg“ pomeni poseg v kritično območje.

Preglednica 4

Primeri operacij in razredov za postopke aseptične priprave in procesiranja

Razred A	— Aseptično sestavljanje polnilne opreme. — Povezave, izvedene v aseptičnih pogojih (kjer so izpostavljene stične površine steriliziranega izdelka), ki sledijo končnemu sterilizacijskemu filtru. Te povezave se sterilizirajo s paro na mestu, kadar je to mogoče. — Aseptično mešanje. — Dopolnitev sterilnih nepakiranih izdelkov, vsebnikov in zapiral. — Odstranjevanje in hlajenje nezaščitene (npr. brez ovojnine) predmetov iz sterilizatorjev. — Postavitev in prenos sterilnih komponent stične ovojnine v aseptično polnilno linijo, preden so zavite. — Aseptično polnjenje, zapiranje vsebnikov, kot so ampule, zapiranje vial, prenos odprtih ali delno zamašenih vial. — Polnjenje liofilizatorja.
Razred B	— Okolje umestitve za razred A (kadar ni v izolatorju). — Prenašanje ali postavitev opreme, komponent in pomožnih predmetov za vnos v razred A, pri čemer so zaščiteni pred okoljem umestitve.
Razred C	— Priprava raztopin za filtriranje, vključno z vzorčenjem in razdeljevanjem.
Razred D	— Čiščenje opreme. — Ravnanje s komponentami, opremo in dodatki po čiščenju. — Sestavljanje očiščenih komponent, opreme in dodatkov pod zračnim tokom, filtriranim s filtrom HEPA, pred sterilizacijo. — Sestavljanje zaprtih in steriliziranih sistemov za enkratno uporabo z uporabo naprav za intrinzično sterilno povezavo ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ V tej prilogi „naprava za intrinzično sterilno povezavo“ pomeni napravo, ki zmanjšuje tveganje kontaminacije med postopkom povezovanja; lahko je mehansko ali fuzijsko tesnjenje.

VII.2.5 Za izdelke, pri katerih končne formulacije ni mogoče filtrirati, se kot ustrezni štejejo naslednji ukrepi:

- vsa oprema, namenjena za stik z izdelkom in komponentami, se pred uporabo sterilizira;
- vse surovine ali vmesni izdelki se sterilizirajo in aseptično dodajo;
- nepakirani izdelki ali vmesni izdelki se sterilizirajo.

VII.2.6 Odvijanje, sestavljanje in priprava sterilizirane opreme, komponent in pomožnih predmetov, ki so v neposrednem ali posrednem stiku z izdelkom, se obravnavajo kot aseptični proces in se izvajajo v razredu A, umeščenim v okolje razreda B. Priprava polnilne linije in polnjenje izdelka se obravnavata kot aseptični proces in se izvajata v razredu A, umeščenim v okolje razreda B. Kadar se uporablja izolator, mora biti okolje, v katero je umeščen, v skladu z oddelkom III.3.3 te priloge.

VII.2.7 Priprava in polnjenje izdelkov, kot so mazila, kreme, suspenzije in emulzije, se izvajata v razredu A, umeščenim v okolje razreda B, kadar so izdelek in komponente izpostavljeni okolju in izdelek pozneje ni filtriran (s sterilizacijskim filtrom) ali končno steriliziran. Kadar se uporablja izolator ali pregradni sistem z omejenim dostopom, mora biti okolje, v katero je umeščen, v skladu z oddelkom III.3.3 te priloge.

- VII.2.8 Aseptične povezave se izvedejo v razredu A, umeščenem v okolje razreda B, razen če se pozneje sterilizirajo na mestu ali izvedejo z napravami za intrinzično sterilno povezavo, ki zmanjšujejo morebitno kontaminacijo iz neposrednega okolja. Naprave za intrinzično sterilno povezavo morajo biti zasnovane tako, da zmanjšujejo tveganje kontaminacije. Kadar se uporablja izolator, mora biti okolje, v katero je umeščen, v skladu z oddelkom III.3.3 te priloge.

Aseptične povezave je treba ustrezno oceniti in preveriti njihovo učinkovitost.

- VII.2.9 Aseptično ravnanje (vključno z napravami za neintrinzično sterilno povezavo) se čim bolj zmanjša z uporabo tehničnih konstrukcijskih rešitev, kot je vnaprej sestavljena in sterilizirana oprema. Kadar koli je to izvedljivo, se cevovodi in oprema, ki so v stiku z izdelkom, predhodno sestavijo in sterilizirajo na mestu proizvodnje.

- VII.2.10 Določi se seznam dovoljenih in dokazano ustreznih posegov, tako predvidenih ⁽¹⁶⁾ kot korektivnih, ki se lahko pojavijo med proizvodnjo. Vrsta predvidenih in korektivnih posegov ter način njihovega izvajanja se najprej ocenita v skladu z načeli obvladovanja tveganja za kakovost in rezultati simulacije aseptičnega procesa ter se redno posodabljata.

Posegi so skrbno načrtovani, da se zagotovi učinkovito zmanjšanje tveganja kontaminacije okolja, procesa in izdelka, vključno z upoštevanjem morebitnega vpliva na pretok zraka in kritične površine ⁽¹⁷⁾ ter izdelke. Kadar koli je mogoče, se uporabljajo tehnične rešitve, da se čim bolj zmanjša vstop operaterjev med posegom. Vedno je treba upoštevati aseptično tehniko, vključno z uporabo sterilnih orodij za ravnanja.

Neodobreni poseg/posegi, ki nimajo dokaza ustreznosti, se smejo izvajati le v izjemnih okoliščinah ob ustreznem upoštevanju tveganj, povezanih s posegom, in z odobritvijo enote za kakovost. Poleg tega se zabeležijo podrobnosti o opravljenem posegu, ki jih oddelek za kakovost temeljito oceni in ustrezno upošteva med sprostitvijo serije.

- VII.2.11 Posegi in zaustavitve se zabeležijo v evidenco serije. Vsaka zaustavitev linije ali poseg se ustrezno dokumentira v evidencah serij z ustreznim časom, trajanjem dogodka in vključenimi operaterji.

- VII.2.12 Trajanje vsakega vidika aseptične priprave in procesiranja je treba čim bolj skrajšati, določiti pa je treba tudi validirane najdaljše čase, vključno s:

- časom zadrževanja med čiščenjem, sušenjem in sterilizacijo opreme, komponent in vsebnikov;
- časom zadrževanja sterilizirane opreme, komponent in vsebnikov pred uporabo in med polnjenjem/sestavljanjem;
- časom zadrževanja v dekontaminiranem okolju, kot je pregradni sistem z omejenim dostopom ali izolator, pred uporabo;
- časom od začetka priprave izdelka in njegove sterilizacije ali filtracije skozi filter za zadrževanje mikroorganizmov (če je ustrezno) do konca aseptičnega postopka polnjenja. Najdaljši dovoljeni čas za vsak izdelek se določi ob upoštevanju njegove sestave in načina shranjevanja;
- časom zadrževanja steriliziranega izdelka pred polnjenjem;
- časom aseptičnega procesiranja ter
- časom polnjenja.

⁽¹⁶⁾ V tej prilogi „predvideni posegi“ pomenijo posege, ki so sestavni del aseptičnega procesa in so potrebni za vzpostavitev, rutinsko delovanje ali spremljanje (npr. aseptično sestavljanje, polnjenje vsebnikov, vzorčenje iz okolja) ter so predvideni v ustreznih standardnih operativnih postopkih/delovnih navodilih.

⁽¹⁷⁾ V tej prilogi „kritična površina“ pomeni površino, ki lahko pride neposredno v stik z izdelkom ali njegovimi vsebniki ali zapirali ali kako drugače neposredno vpliva na sterilnost/odsotnost kontaminacije proizvoda ali njegovih vsebnikov ali zapiral.

- VII.2.13 Aseptične operacije (vključno s simulacijo aseptičnega procesa) redno spremlja osebje s posebnim strokovnim znanjem na področju aseptičnega procesiranja, da preveri pravilno izvajanje postopkov, vključno z ravnanjem operaterja v čistem prostoru, in obravnava morebitne ugotovljene neustrezne prakse.

VII.3 **Zaključne dejavnosti**

- VII.3.1 Odprti vsebniki stične ovojnine se vzdržujejo pod pogoji razreda A z ustreznim okoljem umestitve za tehnologijo, kot je opisano v oddelku III.3.3. Za delno zamašene vial ali napolnjene injekcijske brizge veljajo tudi dodatni premisleki iz oddelka VII.7.6.

- VII.3.2 Končni vsebniki se zaprejo z ustreznimi validirani metodami.

- VII.3.3 Kadar se končni vsebniki zapirajo s spajanjem, npr. pri izdelkih, pri katerih se uporablja tehnologija pihanja, polnjenja in zapiranja (Blow-Fill-Seal) ali oblikovanja, polnjenja in zapiranja (Form-Fill-Seal), majhnih in velikih vrečkah za parenteralna zdravila ter steklenih ali plastičnih ampulah je treba določiti kritične parametre in spremenljivke, ki vplivajo na celovitost tesnjenja, ter jih med operacijami učinkovito nadzorovati in spremljati.

Steklene ampule, vsebniki, izdelani s tehnologijo pihanja, polnjenja in zapiranja, in vsebniki z majhno prostornino (≤ 100 ml), zaprti s spajanjem, se 100-odstotno preskusijo glede celovitosti z uporabo validiranih metod. Za vsebnike z veliko prostornino (> 100 ml), zaprte s spajanjem, je lahko sprejemljivo zmanjšano vzorčenje, če je to znanstveno utemeljeno in temelji na podatkih, ki dokazujejo doslednost obstoječega postopka in visoko raven nadzora nad postopkom. Vizualni pregled ni sprejemljiva metoda za preskušanje celovitosti.

- VII.3.4 Vzorce izdelkov, ki uporabljajo sisteme, ki ne temeljijo na spajanju, je treba odvzeti in preveriti njihovo celovitost z validiranimi metodami. Pogostost preskušanja temelji na znanju in izkušnjah o uporabljenih sistemih vsebnikov in zapiranja. Načrt vzorčenja mora biti znanstveno utemeljen in temeljiti na informacijah o upravljanju dobavitelja, specifikacijah komponent ovojnine in procesnemu znanju.

- VII.3.5 Vsebniki, ki so vakuumsko zaprti, se pred certificiranjem/sprostitvijo in med rokom uporabnosti preskusijo glede vzdrževanja vakuumu po ustreznem vnaprej določenem obdobju.

- VII.3.6 Pri validaciji celovitosti zapirala vsebnika se upoštevajo vse zahteve glede prevoza ali pošiljanja, ki lahko negativno vplivajo na celovitost vsebnika (npr. zaradi dekompresije ali ekstremnih temperatur).

- VII.3.7 Kadar lahko oprema, ki se uporablja za stiskanje zamaškov vial, ustvarja velike količine neviabilnih delcev, je treba sprejeti ukrepe za preprečitev kontaminacije z delci, kot je namestitev opreme na fizično ločeno postajo, opremljeno z ustreznim odvodom zraka.

- VII.3.8 Zapiranje vial z aseptično napolnjenimi izdelki se lahko izvede kot aseptični proces z uporabo steriliziranih zamaškov ali kot čisti proces zunaj območja aseptičnega procesiranja. Če se uporabi slednji pristop, se viala zaščitijo s pogoji razreda A do točke, ko zapustijo območje aseptičnega procesiranja, nato pa se zaprte viala zaščitijo z dovodom zraka razreda A ⁽¹⁸⁾ dokler zamašek ni stisnjen. Okolje, v katero je umeščen dovod zraka razreda A, mora izpolnjevati vsaj zahteve razreda D.

Če je zapiranje ročni postopek, se izvede pod pogoji razreda A bodisi v ustrezno zasnovanem izolatorju bodisi v razredu A, umeščenem v okolje razreda B.

⁽¹⁸⁾ V tej prilogi „dovod zraka razreda A“ pomeni zrak, ki je šel skozi filter, dokazano ustrezen za dovajanje zraka kakovosti razreda A glede na skupno število delcev, vendar se zanj ne zahteva stalno spremljanje skupnega števila delcev ali izpolnjevanje mejnih vrednosti spremljanja viabilnih delcev za razred A.

VII.3.9 Kadar se zapiranje aseptično napolnjenega izdelka izvede kot čisti proces z zaščito, ki jo predstavlja dovod zraka razreda A, se viala z manjkajočimi ali premaknjenimi zamaški pred zapiranjem zavržejo. Vzpostavljene morajo biti dokazano ustrezne avtomatizirane metode za ugotavljanje višine zamaška.

VII.3.10 Kadar je na postaji za zapiranje potrebno človeško posredovanje, se uporabijo ustrezni tehnološki in organizacijski ukrepi, da se prepreči neposreden stik z vialami in čim bolj zmanjša kontaminacija. Pregradni sistemi z omejenim dostopom in izolatorji so lahko koristni pri zagotavljanju zahtevanih pogojev.

VII.3.11 Vsi napolnjeni vsebniki parenteralnih zdravil se pregledajo posamično, da se odkrijejo zunanja kontaminacija ali druge napake. Razvrstitev napak, vključno z njihovo kritičnostjo, se določi med kvalifikacijo ter temelji na tveganju in preteklem znanju. Dejavniki, ki jih je treba upoštevati, med drugim vključujejo možen vpliv okvare na zdravljeno žival in način dajanja zdravila. Vzpostavi se knjižnica napak, ki zajema vse znane vrste napak in se uporablja za usposabljanje osebja za proizvodnjo in zagotavljanje kakovosti.

Kritične napake se ugotovijo vnaprej in ne med poznejšim vzorčenjem in pregledom sprejemljivih vsebnikov. Vsaka kritična napaka, ugotovljena pozneje, sproži preiskavo, saj kaže na morebitno neuspešnost prvotnega postopka pregleda.

Preučijo se serije z nenavadnimi stopnjami napak v primerjavi z običajnim številom napak v procesu (na podlagi rutinskih podatkov in podatkov o trendih).

VII.3.12 Kadar se pregledi izvajajo ročno, je treba zagotoviti ustrezne in nadzorovane pogoje osvetlitve in okolja umestitve. Število pregledov se ustrezno nadzoruje in je predmet dokazovanja ustreznosti. Operaterji, ki izvajajo pregled, morajo vsaj enkrat letno opraviti kvalifikacijo za vizualni pregled (pri čemer morajo nositi korektivne leče, če se te običajno nosijo). Kvalifikacija se izvede z uporabo ustreznih vzorcev iz proizvajalčevih knjižnic napak in ob upoštevanju najslabših možnih scenarijev (npr. čas pregleda, hitrost linije, kadar se izdelek prenese do operaterja s transportnim trakom, velikost vsebnika ali utrujenost) ter vključuje tudi preglede vida. Delovni pogoji morajo biti primerni, da je čim manj elementov, ki bi odvrčali pozornost, za zmanjšanje utrujenosti operaterja pa je treba zagotoviti pogoste in primerno dolge odmore.

VII.3.13 Kadar se uporabljajo avtomatizirane metode pregleda, je treba proces validirati, da se odkrijejo znane napake (ki lahko vplivajo na kakovost ali varnost izdelka). Učinkovitost avtomatiziranih metod mora biti enaka ali boljša kot pri metodah ročnega pregleda. Učinkovitost opreme se preverja z uporabo reprezentativnih napak pred zagonom in v rednih časovnih intervalih v celotni seriji.

VII.3.14 Rezultati pregleda se zabeležijo, vrste in številke napak pa se spremljajo. Stopnje zavrnitve za različne vrste napak se prav tako spremljajo na podlagi statističnih načel. Kadar se opazijo škodljivi trendi, se oceni vpliv na serije na trgu.

VII.4 Sterilizacija

VII.4.1 Splošne zahteve

VII.4.1.1 Kadar je mogoče, se končni izdelki končno sterilizirajo z validiranim in nadzorovanim procesom sterilizacije, saj se s tem zagotovi večja sterilnost kot z validiranim in nadzorovanim procesom sterilne filtracije in/ali aseptičnim procesiranjem. Kadar izdelka ni mogoče končno sterilizirati, je treba razmisliti o uporabi končne toplotne obdelave po aseptičnem procesiranju⁽¹⁹⁾ v kombinaciji z aseptičnim procesom za boljše zagotavljanje sterilnosti.

⁽¹⁹⁾ V tej prilogi „končna toplotna obdelava po aseptičnem procesiranju“ pomeni končni proces vlažne toplotne obdelave, ki se uporablja po aseptičnem procesiranju in za katerega je dokazano, da zagotavlja raven sterilnosti $\leq 10^{-6}$, vendar pri njem niso izpolnjene zahteve parne sterilizacije (na primer $F_0 \geq 8$ min). To je lahko koristno tudi pri uničevanju virusov, ki jih ni mogoče odstraniti s filtracijo.

- VII.4.1.2 Izbira, zasnova in lokacija opreme ter cikla/programa, ki se uporabljajo za sterilizacijo, mora temeljiti na znanstvenih načelih in podatkih, ki dokazujejo ponovljivost in zanesljivost procesa sterilizacije. Opredeliti je treba vse parametre, kritične parametre pa je treba nadzorovati, spremljati in evidentirati.
- VII.4.1.3 Vse procese sterilizacije je treba validirati. Validacijske študije upoštevajo sestavo izdelka, pogoje shranjevanja in najdaljši čas od začetka priprave izdelka ali snovi za sterilizacijo do njegove sterilizacije. Pred izvedbo kakršnega koli procesa sterilizacije je treba s fizikalnimi meritvami in po potrebi z biološkimi kazalniki ⁽²⁰⁾ validirati njegovo ustreznost za izdelek in opremo ter njegovo učinkovitost pri doslednem doseganju želenih pogojev sterilizacije v vseh delih vsake vrste naložitve, ki se procesira. Za učinkovito sterilizacijo je proces zasnovan tako, da se zagotovi zahtevana obdelava celotnega izdelka ter površin opreme in komponent.
- VII.4.1.4 Posebno je treba biti pozoren, kadar sprejeta metoda sterilizacije izdelka ni opisana v veljavni izdaji farmakopeje ali kadar se uporablja za izdelek, ki ni preprosta vodna raztopina. Kadar je mogoče, se izbere metoda toplotne sterilizacije.
- VII.4.1.5 Za vse procese sterilizacije se določijo validirani vzorci naložitve, ki se redno ponovno validirajo. Največje in najmanjše naložitve se obravnavajo tudi kot del splošne strategije validiranja naložitve.
- VII.4.1.6 Veljavnost procesa sterilizacije se pregleda v načrtovanih časovnih intervalih na podlagi tveganja. Cikli toplotne sterilizacije se za vzorce naložitve, ki veljajo za najslabši scenarij, ponovno validirajo vsaj enkrat letno. Druge vzorce naložitve je treba validirati z ustrezno pogostostjo, ki se utemelji kot del strategije nadzora kontaminacije.
- VII.4.1.7 Za vse procese sterilizacije se določijo in upoštevajo rutinski obratovalni parametri, npr. fizikalni parametri in vzorci naložitve.
- VII.4.1.8 Vzpostavijo se mehanizmi za odkrivanje cikla sterilizacije, ki ni v skladu z validiranimi parametri. Preuči se vsaka neuspešna sterilizacija ali vsaka sterilizacija, ki je odstopala od validiranega procesa (npr. daljše ali krajše faze, kot so cikli segrevanja).
- VII.4.1.9 Ustrezni biološki kazalniki, nameščeni na ustreznih mestih, se upoštevajo kot dodatna metoda za podporo validaciji procesa sterilizacije. Biološki kazalniki se shranjujejo in uporabljajo v skladu z navodili proizvajalca. Kadar se biološki kazalniki uporabljajo za podporo validaciji in/ali spremljanje procesa sterilizacije (npr. z etilen oksidom), se pozitivne kontrole preskusijo za vsak cikel sterilizacije. Poleg tega se pri uporabi bioloških kazalnikov sprejmejo strogi previdnostni ukrepi, da se prepreči prenos mikrobiološke kontaminacije v proizvodne ali druge preskusne postopke. Rezultati bioloških kazalnikov v izolaciji ne morejo prevladati nad drugimi kritičnimi parametri in elementi zasnove procesa.
- VII.4.1.10 Zanesljivost bioloških kazalnikov je pomembna. Zato morajo biti dobavitelji dokazano ustrezni, pogoji prevoza in shranjevanja pa nadzorovani, da se zagotovi, da njihova kakovost ni ogrožena. Pred uporabo nove serije bioloških kazalnikov se preverijo populacija, čistost in identiteta indikatorskega organizma serije. Za druge kritične parametre, npr. vrednost D ⁽²¹⁾ in vrednost Z ⁽²²⁾, se običajno lahko uporabi potrdilo o seriji, ki ga predloži dokazano ustrezni dobavitelj.

⁽²⁰⁾ V tej prilogi „biološki kazalniki“ pomenijo populacijo mikroorganizmov, nanosenih na ustrezen medij (npr. raztopino, vsebnik ali zapiralo) in nameščenih v sterilizator ali naložitev ali prostor, da se določi učinkovitost sterilizacijskega ali dezinfekcijskega cikla fizikalnega ali kemičnega procesa. Problematicni mikroorganizem se izbere in validira na podlagi njegove odpornosti na dani postopek. Vrednost D, število mikroorganizmov in čistost vhodne serije določajo kakovost biološkega kazalnika.

⁽²¹⁾ V tej prilogi „vrednost D“ pomeni vrednost parametra sterilizacije (trajanja ali absorbirane doze), ki je potrebna za zmanjšanje števila živih organizmov na 10 odstotkov prvotnega števila.

⁽²²⁾ V tej prilogi „vrednost Z“ pomeni temperaturno razliko, ki povzroči 10-kratno spremembo vrednosti D bioloških kazalnikov.

VII.4.1.11 Izdelki, oprema in komponente, ki niso bili sterilizirani, morajo biti jasno ločeni od tistih, ki so bili, in sicer z ustreznimi sredstvi. Oprema, kot so košare ali pladnji, ki se uporabljajo za prenos izdelkov, drugih kosov opreme in/ali komponent, mora biti jasno označena (ali elektronsko sledljiva) z imenom izdelka in serijsko številko ter navedbo, ali je bila sterilizirana ali ne. Indikatorji, kot so trak za avtoklave ali indikatorji obsevanja, se lahko po potrebi uporabijo za ugotavljanje, ali je serija (ali material, komponenta, oprema podserije) šla skozi proces sterilizacije. Opozoriti je treba, da ti indikatorji kažejo le, da je bil proces sterilizacije opravljen, ne pa tudi, da je izdelek sterilen ali da je bila dosežena zahtevana raven zagotavljanja sterilnosti.

VII.4.1.12 Za vsako izvedbo sterilizacije so na voljo evidence o sterilizaciji. Vsak cikel ima edinstveni identifikator. Te evidence se pregledajo in obravnavajo kot del postopka certificiranja/sprostitve serije.

VII.4.1.13 Kadar je to potrebno, se materiali, oprema in komponente sterilizirajo z validiranimi metodami, ki so primerne za posamezni material. Zagotovi se ustrezna zaščita po sterilizaciji, da se prepreči ponovna kontaminacija.

Če sterilizirani predmeti niso uporabljeni takoj po sterilizaciji, se shranijo v ustrezno zaprtem pakiranju in določi se najdaljši čas hrambe. Kadar je to upravičeno, komponent, ki so bile pakirane z več sloji sterilne embalaže, ni treba shranjevati v čistem prostoru, če celovitost in konfiguracija sterilne embalaže omogočata, da se predmeti med prenosom s strani operaterjev v razred A zlahka razkužijo (npr. z uporabo več sterilnih prevlek, ki jih je mogoče odstraniti ob vsakem prenosu iz nižjega v višji razred). Kadar se zaščita doseže z zadrževanjem v zaprti embalaži, se ta postopek pakiranja izvede pred sterilizacijo.

VII.4.1.14 Prenos steriliziranih materialov, opreme, komponent in pomožnih predmetov v zaprtih embalažah v razred A se opravi z ustreznimi validiranimi metodami (na primer zračnimi zaporami ali prehodnimi komorami), pri čemer se hkrati razkuži zunanost zaprtih pakiranj. Mogoče je razmisliti tudi o uporabi tehnologije hitrega prenosa preko priključkov⁽²³⁾. Dokazati je treba, da se z uporabljenimi metodami učinkovito nadzoruje morebitno tveganje kontaminacije območij razredov A in B, prav tako pa je treba dokazati, da je postopek razkuževanja učinkovit pri zmanjševanju kontaminacije embalaže na sprejemljivo raven za vstop predmeta na območja razreda B in A.

VII.4.1.15 Kadar se materiali, oprema, komponente in pomožni predmeti sterilizirajo v zaprtem pakiranju ali vsebnikih, mora imeti pakiranje dokaz ustreznosti za čim manjše tveganje mikrobiološke, endotoksinske/pirogenske kontaminacije in kontaminacije z delci ali kemične kontaminacije ter za združljivost z izbrano metodo sterilizacije. Postopek zapiranja pakiranja je treba validirati. Pri validaciji se upoštevajo celovitost sterilnega zaščitnega pregradnega sistema, najdaljši čas zadrževanja pred sterilizacijo in najdaljši rok uporabnosti, določen za sterilizirane predmete. Pred uporabo je treba preveriti celovitost sterilnega zaščitnega pregradnega sistema za vsak steriliziran predmet.

VII.4.1.16 Za materiale, opremo, komponente in pomožne predmete, ki niso neposredni ali posredni deli, ki pridejo v stik z izdelkom, in so potrebni za aseptično procesiranje, vendar jih ni mogoče sterilizirati, je treba vzpostaviti učinkovit in validiran postopek razkuževanja in prenosa. Ti predmeti se po razkuževanju zaščitijo, da se prepreči ponovna kontaminacija. Ti predmeti in drugi predmeti, ki so možne poti kontaminacije, se vključijo v program spremljanja stanja okolja.

VII.4.2 Sterilizacija s toploto

VII.4.2.1 Vsak cikel sterilizacije s toploto se zabeleži elektronsko ali v tiskani obliki z opremo, ki je ustrezno točna in natančna. Uporabljeni sistem mora imeti varnostne ukrepe in/ali redundanco v svojih instrumentih za nadzor in spremljanje, da se zazna cikel, ki ni v skladu validiranimi zahtevami glede parametrov cikla, in da se tak cikel prekine ali zavrne (npr. z uporabo dvojnih sond, povezanih z neodvisnimi sistemi za nadzor in spremljanje).

⁽²³⁾ V tej prilogi „sistem/priključki za hitri prenos“ pomeni sistem, ki se uporablja za prenos predmetov v pregradni sistem z omejenim dostopom ali izolator, ki zmanjšuje tveganje za kritično območje. Primer bi bila posoda za hiter prenos z alfa/beta priključkom.

- VII.4.2.2 Položaj temperaturnih sond, ki se uporabljajo za kontroliranje in/ali beleženje, se določi med validacijo ob upoštevanju zasnove sistema ter z namenom pravilnega evidentiranja in prikazovanja rutinskih pogojev cikla. Z validacijskimi študijami je treba dokazati primernost položajev sistemskih sond za kontroliranje in beleženje ter vključiti preverjanje delovanja in položaja teh sond z uporabo neodvisne sonde za spremljanje, ki je med validacijo nameščena na istem mestu.
- VII.4.2.3 Celotna naložitev mora doseči zahtevano temperaturo, preden se začne merjenje časa sterilizacije. Pri ciklih sterilizacije, ki se nadzorujejo z referenčno sondo znotraj naložitve, je treba posebno pozornost posvetiti zagotavljanju, da se temperatura sonde v naložitvi kontrolira znotraj določenega temperaturnega območja pred začetkom cikla.
- VII.4.2.4 Po zaključku visokotemperaturne faze cikla toplotne sterilizacije je treba sprejeti previdnostne ukrepe proti kontaminaciji sterilizirane naložitve med hlajenjem. Hladilna tekočina ali plin, ki pride v stik z izdelkom ali steriliziranim materialom, mora biti steriliziran. Dodatne zahteve, ki se uporabljajo, kadar je bilo dovoljeno parametrično sproščanje, so določene v Prilogi IX.
- VII.4.3 *Sterilizacija z vlažno toploto*
- VII.4.3.1 Sterilizacija z vlažno toploto se lahko doseže s paro (neposredni ali posredni stik) ali z drugimi sistemi, kot so sistemi za pregreto vodo (s kaskadnimi ali potopitvenimi cikli), ki se lahko uporabljajo za vsebnike, ki bi jih lahko poškodovali drugi tipi ciklov (npr. vsebniki, pri katerih se uporablja tehnologija pihanja, polnjenja in zapiranja, plastične vrečke).
- VII.4.3.2 Predmeti, ki jih je treba sterilizirati, razen izdelkov v zaprtih vsebnikih, morajo biti suhi in pakirani v zaščitni pregradni sistem, ki omogoča odstranitev zraka in prodiranje pare ter preprečuje ponovno kontaminacijo po sterilizaciji. Vsi naloženi predmeti morajo biti po odstranitvi iz sterilizatorja suhi. Suhost naložitve se potrdi z vizualnim pregledom kot del sprejemanja procesa sterilizacije.
- VII.4.3.3 Pri poroznih ciklih (trdo blago) je treba za spremljanje postopka uporabiti čas, temperaturo in tlak ter jih zabeležiti. Pri vsakem steriliziranem predmetu se po odstranitvi iz avtoklava pregledajo poškodbe, celovitost pakirnega materiala in vlaga. Vsak predmet, za katerega se ugotovi, da ni primeren za uporabo, se odstrani iz proizvodnega območja in opravi se preiskava.
- VII.4.3.4 Pri avtoklavah, ki lahko izvajajo cikle predvakuumske sterilizacije, se temperatura med celotnim obdobjem sterilizacije meri pri odtoku komore. Po potrebi se lahko uporabljajo tudi sonde v naložitvi, vendar mora nadzorni sistem ostati vezan na validacijo naložitve. Pri sistemih za sterilizacijo na mestu je treba temperaturo med celotnim obdobjem sterilizacije beležiti na ustreznih mestih odvajanja kondenzata. Validacija poroznih ciklov vključuje izračun časa za uravnoteženje⁽²⁴⁾, časa izpostavljenosti, korelacije tlaka in temperature ter razpona najnižje/najvišje temperature med izpostavljenostjo. Validacija tekočih ciklov vključuje temperaturo, čas in/ali vrednost F_0 ⁽²⁵⁾. Kritični procesni parametri morajo imeti opredeljene mejne vrednosti (vključno z ustreznimi tolerancami) in morajo biti potrjeni v okviru validacije sterilizacije in meril za sprejemljivost rutinskega cikla.
- VII.4.3.5 Preskusi tesnjenja na sterilizatorju se izvajajo periodično (običajno tedensko), kadar je vakuumaska faza del cikla in kadar se sistem po sterilizaciji vrne na tlak, ki je nižji od tlaka v okolici sterilizatorja.

⁽²⁴⁾ V tej prilogi „čas za uravnoteženje“ pomeni čas, ki preteče med doseganjem temperature sterilizacije na referenčni merilni točki in doseganjem temperature sterilizacije na vseh točkah v naložitvi.

⁽²⁵⁾ V tej prilogi „vrednost F_0 “ pomeni letalnost, izraženo v smislu ekvivalenta časa izpostavljenosti v minutah pri referenčni temperaturi, ki se s procesom doseže pri sterilizaciji naložitve, glede na mikroorganizme z ustrezno teoretično vrednostjo Z.

- VII.4.3.6 Kadar proces sterilizacije vključuje prepihavanje (npr. porozni tovari v avtoklavu, liofilizacijske komore), je treba pred sterilizacijo in med njo ustrezno zagotoviti odstranitev zraka. Za avtoklave to vključuje preskusni cikel odstranjevanja zraka (ki se običajno izvaja vsak dan) ali uporabo sistema za zaznavanje zraka. Naložitev, ki se sterilizira, mora biti zasnovana tako, da omogoča učinkovito odstranjevanje zraka in prosto odtekanje, da se prepreči nabiranje kondenzata.
- VII.4.3.7 Popačenje in poškodbe netogih vsebnikov, ki so končno sterilizirani, kot so vsebniki, pri katerih se uporablja tehnologija pihanja, polnjenja in zapiranje ali tehnologija oblikovanja, polnjenja in zapiranja, se preprečijo z ustrezno zasnovo in nadzorom cikla (na primer z določitvijo pravega tlaka, stopenj ogrevanja in hlajenja ter vzorcev nalaganja).
- VII.4.3.8 Kadar se za sterilizacijo uporabljajo sistemi za sterilizacijo na mestu (npr. za fiksne cevovode, posode in liofilizacijske komore), mora biti sistem ustrezno zasnovan in validiran, da se zagotovi zahtevana obdelava vseh delov sistema. Med rutinsko uporabo je treba na ustreznih mestih sistema spremljati temperaturo, tlak in čas, da se zagotovi učinkovita in ponovljiva sterilizacija vseh območij. Ta mesta morajo biti dokazana kot reprezentativna za mesta, ki se med začetno in rutinsko validacijo najpočasneje segrevajo, ter morajo biti v korelaciji z njimi. Ko je sistem parno steriliziran na mestu, mora pred uporabo ostati celovit in, kadar to zahtevajo ustrezne operacije, vzdrževan pod pozitivnim tlakom ali kako drugače opremljen s sterilizacijskim odzračevalnim filtrom.
- VII.4.3.9 Pri ciklih naložitve s tekočinami, pri katerih se kot medij za prenos toplote uporablja pregreta voda, mora ta dosledno doseči vse zahtevane točke stika. Študije za začetno kvalifikacijo vključujejo kartiranje temperature celotne naložitve. Izvajajo se rutinski pregledi opreme, da se zagotovi, da šobe (skozi katere se dovaja voda) niso zamašene in da se v odtokih ne nabirajo odpadki.
- VII.4.3.10 Validacija sterilizacije tekočin v avtoklavu s pregreto vodo vključuje kartiranje temperature celotne naložitve ter študije prodiranja toplote in ponovljivosti. Vsi deli naložitve se morajo enakomerno segreti in doseči želeno temperaturo za določen čas. Sonde za rutinsko spremljanje temperature morajo biti v korelaciji z najslabšimi mesti, določenimi med postopkom kvalifikacije.
- VII.4.4 *Sterilizacija s suho toploto*
- VII.4.4.1 Pri sterilizaciji s suho toploto se za sterilizacijo izdelka ali predmeta uporablja visoka temperatura zraka ali plina. Uporablja se zlasti za toplotno odstranjevanje težko odstranljivih toplotno odpornih kontaminantov, kot so endotoksini/pirogeni. Kombinacija časa in temperature, ki so ji izpostavljeni izdelek, komponente ali oprema, mora zagotavljati ustrezno in ponovljivo raven letalnosti in/ali inaktivacije/odstranitve endotoksinov/pirogenov, če se postopek izvaja rutinsko v okviru določenih mejnih vrednosti. Postopek se lahko izvaja v peči ali v neprekinjenem procesu v tunelu, npr. za sterilizacijo in depirogenizacijo steklenih vsebnikov.
- VII.4.4.2 Tuneli za sterilizacijo s suho toploto/depirogenizacijo se konfigurirajo tako, da zagotavljajo, da pretok zraka ščiti celovitost in zmogljivost cone sterilizacije razreda A z ohranjanjem ustreznih tlačnih razlik in pretoka zraka skozi tunel. Oceni se profil razlike v zračnem tlaku. Oceni se vpliv vsake spremembe pretoka zraka, da se zagotovi ohranitev profila segrevanja. Ves zrak, ki se dovaja v tunel, gre skozi vsaj filter HEPA, za dokazovanje celovitosti zračnega filtra pa se izvajajo redni preskusi (vsaj dvakrat letno). Poleg tega je treba vse dele tunela, ki pridejo v stik s steriliziranimi komponentami, ustrezno sterilizirati ali razkužiti.

Kritični procesni parametri, ki jih je treba obravnavati med validacijo in/ali rutinskim procesiranjem, med drugim vključujejo:

- hitrost traku ali čas zadrževanja v coni sterilizacije;
- temperaturo – najnižje in najvišje temperature;

- prodiranje toplote v material/izdelek;
 - porazdelitev/enakomernost toplote;
 - pretoke zraka, določene s profili razlike v zračnem tlaku, ki so povezani s študijami porazdelitve in prodiranja toplote.
- VII.4.4.3 Kadar se kot del postopka depirogenizacije za katero koli opremo/material, ki je v stiku s komponento ali izdelkom, uporabi toplotni postopek, se izvedejo validacijske študije, da se dokaže, da postopek zagotavlja ustrezno vrednost $F_h^{(26)}$ in povzroči zmanjšanje koncentracije endotoksinov za najmanj $3 \log_{10}$. Ko je to doseženo, ni dodatnih zahtev za dokazovanje sterilizacije.
- VII.4.4.4 Med validacijo se uporabijo vsebniki z dodanim endotoksinom in izvede popolna uskladitev. Vsebniki morajo biti reprezentativni za snovi, ki se običajno procesirajo (glede na sestavo pakirnih materialov, poroznost, dimenzije, nazivne prostornine). Dokazati je treba tudi kvantifikacijo endotoksinov in učinkovitost obnovitve.
- VII.4.4.5 Peči s suho toploto se običajno uporabljajo za sterilizacijo ali depirogenizacijo komponent stične ovojnine, vhodnih snovi ali učinkovin, lahko pa se uporabljajo tudi za druge procese. V celotnem procesu sterilizacije in skladiščenja po sterilizaciji se vzdržujejo pod pozitivnim tlakom glede na območja nižjega razreda čistosti, razen če se ohrani celovitost embalaže. Ves zrak, ki vstopa v peč, mora skozi filter HEPA. Kritični procesni parametri, ki jih je treba upoštevati med kvalifikacijo in/ali rutinskim procesiranjem, med drugim vključujejo:
- temperaturo;
 - obdobje/čas izpostavljenosti;
 - tlak v komori (za vzdrževanje nadtlaka);
 - hitrost zraka;
 - kakovost zraka v peči;
 - prodiranje toplote v material/izdelek (točke, ki se počasi segrevajo);
 - porazdelitev/enakomernost toplote;
 - vzorec naložitve in konfiguracijo izdelkov, ki jih je treba sterilizirati/depirogenizirati, vključno z najmanjšimi in največjimi naložitvami.
- VII.4.5 *Sterilizacija s sevanjem*
- VII.4.5.1 Sterilizacija s sevanjem se uporablja predvsem za sterilizacijo toplotno občutljivih materialov in izdelkov. Ultravijolično sevanje ni sprejemljiva metoda sterilizacije. Posebne zahteve v zvezi z uporabo sterilizacije z ionizirajočim sevanjem so določene v Prilogi VII.
- VII.4.5.2 Z validacijskimi postopki se zagotovi, da se upoštevajo učinki razlik v gostoti izdelka in embalaže.
- VII.4.6 *Sterilizacija z etilen oksidom*
- VII.4.6.1 Ta metoda se uporabi le, če ni izvedljiva nobena druga metoda. Med validacijo postopka se dokaže, da ni škodljivega učinka na izdelek ter da so pogoji in čas, dovoljeni za razplinjevanje, primerni za zmanjšanje ostankov plina etilen oksida in reakcijskih produktov na opredeljene sprejemljive mejne vrednosti za dani izdelek ali material.

⁽²⁶⁾ V tej prilogi „vrednost F_h “ pomeni letalnost, izraženo v smislu ekvivalenta časa izpostavljenosti v minutah pri referenčni temperaturi, ki se s procesom doseže pri sterilizaciji naložitve, glede na mikroorganizme z ustrezno teoretično vrednostjo Z.

- VII.4.6.2 Bistven je neposreden stik med plinom in mikrobnimi celicami. Zato je treba sprejeti previdnostne ukrepe, da se prepreči prisotnost organizmov, ki bi lahko bili zajeti v material, kot so kristali ali posušene beljakovine. Na proces lahko pomembno vplivajo tudi narava, poroznost in količina pakirnih materialov.
- VII.4.6.3 Pred izpostavitvijo plinu je treba materiale prilagoditi vlažnosti in temperaturi, ki ju zahteva postopek. Kadar se za kondicioniranje naložitve za sterilizacijo uporablja para, mora biti ta ustrezne kakovosti. Čas, potreben za to operacijo, se uravnoteži s potrebo po čim krajšem času pred sterilizacijo.
- VII.4.6.4 Vsak cikel sterilizacije se spremlja z ustreznimi biološkimi kazalniki, pri čemer se uporabi ustrezno število preskusnih enot, razporejenih po celotni naložitvi na opredeljenih mestih, ki so se med validacijo izkazala za najslabša mesta.
- VII.4.6.5 Kritični procesni parametri, ki jih je treba upoštevati kot del validacije procesa sterilizacije in rutinskega spremljanja, med drugim vključujejo:
- koncentracijo plina etilen oksida;
 - tlak;
 - količino uporabljenega plina etilen oksida;
 - relativno vlažnost;
 - temperaturo;
 - čas izpostavljenosti.
- VII.4.6.6 Po sterilizaciji se naložitev prezrači, da se plin etilen oksid in/ali njegovi reakcijski produkti lahko desorbirajo iz pakiranega izdelka do vnaprej določenih ravni. Prezračevanje se lahko izvede v sterilizacijski komori in/ali v ločeni prezračevalni komori ali prezračevalnem prostoru. Fazo prezračevanja je treba validirati v okviru validacije celotnega procesa sterilizacije z etilen oksidom.
- VII.4.7 *Filtrska sterilizacija izdelkov, ki jih ni mogoče sterilizirati v končnem vsebniku*
- VII.4.7.1 Raztopine ali tekočine, ki jih ni mogoče sterilizirati v končnem vsebniku, se sterilizirajo s filtracijo prek sterilnega filtra za sterilizacijo (s porami nazivne velikosti največ 0,22 µm, ki je bil ustrezno validiran za pridobitev sterilnega filtrata) in nato aseptično napolnijo v predhodno steriliziran vsebnik. Izbrani filter mora biti združljiv z izdelkom in v skladu z dovoljenjem za promet.
- VII.4.7.2 Med proizvodnim procesom se lahko na več točkah uporabljajo ustrezni predfiltri za zmanjšanje mikrobne obremenitve in/ali filtri za sterilizacijo, da se zagotovi nizka in nadzorovana mikrobna obremenitev tekočine pred končnim filtrom za sterilizacijo. Zaradi morebitnih dodatnih tveganj v procesu sterilne filtracije v primerjavi z drugimi procesi sterilizacije se dodatna filtracija s sterilnim filtrom za sterilizacijo čim bližje točki polnjenja šteje za del splošne strategije nadzora kontaminacije.
- VII.4.7.3 Izbira komponent za filtrirni sistem ter njihova medsebojna povezanost in razporeditev v filtrirnem sistemu, vključno s predfiltri, morajo temeljiti na kritičnih kakovostnih lastnostih izdelka ter biti utemeljene in dokumentirane. Filtrirni sistem mora čim bolj zmanjšati nastajanje vlaken in delcev, ne sme povzročati nesprejemljivih ravni nečistoč ali prispevati k njim ali imeti lastnosti, ki kako drugače spreminjajo kakovost ali učinkovitost izdelka. Podobno morajo biti lastnosti filtra združljive s tekočino, izdelek, ki se filtrira, pa nanje ne sme škodljivo vplivati. Oceniti je treba adsorpcijo komponent izdelka ter ekstrakcijo/izluževanje komponent filtra.
- VII.4.7.4 Filtrirni sistem mora biti zasnovan tako, da:
- omogoči delovanje v okviru potrjenih procesnih parametrov;
 - ohrani sterilnost filtrata;

- čim bolj zmanjša število potrebnih aseptičnih povezav med končnim filtrom za sterilizacijo in končnim polnjenjem izdelka;
 - omogoči izvajanje postopkov čiščenja po potrebi;
 - omogoči izvajanje postopkov sterilizacije, vključno s sterilizacijo na mestu, če je potrebno;
 - omogoči preskušanje celovitosti končnega 0,22- μ m filtra za sterilizacijo, po možnosti kot zaprt sistem, pred in po filtraciji, če je potrebno. Zaželeno je, da se uporabijo metode preskušanja celovitosti na mestu, da se prepreči kakršen koli škodljiv vpliv na kakovost izdelka.
- VII.4.7.5 Sterilna filtracija tekočin se validira v skladu z ustreznimi zahtevami farmakopeje. Validacija se lahko združi po različnih jakostih ali različicah izdelka, vendar se mora izvesti v najslabših možnih pogojih. Razlogi za združevanje morajo biti utemeljeni in dokumentirani.
- VII.4.7.6 Kadar je to mogoče, se med potrjevanjem filtra izdelek, ki se filtrira, uporabi za preskušanje zadrževanja bakterij⁽²⁷⁾ filtra za sterilizacijo. Kadar izdelek, ki se filtrira, ni primeren za uporabo pri preskušanju zadrževanja bakterij, se za uporabo pri preskusu utemelji ustrezeni nadomestni izdelek. Utemeljen mora biti tudi problematični organizem, uporabljen pri preskušanju zadrževanja bakterij.
- VII.4.7.7 Parametri filtracije, ki jih je treba upoštevati in določiti med validacijo, med drugim vključujejo:
- (a) močilno tekočino, ki se uporablja za preskušanje celovitosti filtra:
 - temeljiti mora na priporočilu proizvajalca filtra ali tekočine, ki se filtrira. Določiti je treba ustrezno specifikacijo vrednosti preskusa celovitosti;
 - če se sistem splakne ali se celovitost preskusi na mestu s tekočino, ki ni izdelek, se sprejmejo ustrezni ukrepi, da se prepreči kakršen koli škodljiv učinek na kakovost izdelka.
 - (b) pogoje procesa filtracije, vključno s:
 - časom zadrževanja tekočine pred filtracijo in učinkom na mikrobnobno obremenitev;
 - kondicioniranjem filtra, po potrebi s tekočino;
 - najdaljšim časom filtracije/skupnim časom, ko je filter v stiku s tekočino;
 - največjim obratovalnim tlakom;
 - hitrostjo pretoka;
 - največjo prostornino filtracije;
 - temperaturo;
 - časom, potrebnim za filtracijo znane prostornine nepakirane raztopine, in razliko v zračnem tlaku, ki se uporablja preko filtra.

⁽²⁷⁾ V tej prilogi „preskušanje zadrževanja bakterij“ pomeni preskus, s katerim se validira, da lahko filter odstrani bakterije iz plina ali tekočine. Preskus se običajno izvaja z uporabo standardnega organizma, kot je *Brevundimonas diminuta*, pri najmanjši koncentraciji 10^7 kolonijских enot/cm².

VII.4.7.8 Izvajajo se redne procesne kontrole, da se zagotovi upoštevanje validiranih parametrov filtracije. Rezultati kritičnih procesnih parametrov morajo biti vključeni v evidenco serije, vključno z med drugim minimalnim časom, potrebnim za filtriranje znane prostornine nepakirane raztopine, in razliko v zračnem tlaku, ki se uporablja preko filtra. Vsa pomembna odstopanja od kritičnih parametrov med proizvodnjo morajo biti dokumentirana in preiskana.

VII.4.7.9 Celovitost steriliziranega sklopa filtra se pred uporabo preveri s preskušanjem celovitosti (preskus celovitosti pred uporabo in po sterilizaciji oziroma PUPSIT), da se preveri, ali ni prišlo do poškodb in izgube celovitosti zaradi priprave filtra pred uporabo. Vendar se priznava, da preskus PUPSIT po sterilizaciji morda ni vedno mogoč zaradi procesnih omejitev (npr. filtriranje zelo majhnih količin raztopine). V teh primerih se lahko uporabi alternativni pristop, če je bila opravljena temeljita ocena tveganja in je skladnost dosežena z izvajanjem ustreznih kontrol za zmanjšanje tveganja zaradi necelovitega sistema filtracije.

Točke, ki jih je treba upoštevati pri taki oceni tveganja, med drugim vključujejo:

- poglobljeno poznavanje in nadzor procesa sterilizacije filtra, da se čim bolj zmanjša možnost poškodb filtra;
- poglobljeno poznavanje in nadzor dobavne verige, vključno s pogodbenimi objekti za sterilizacijo, določenimi pogoji prevoza in pakiranjem steriliziranega filtra (za preprečevanje poškodb filtra med prevozom in skladiščenjem);
- poglobljeno poznavanje procesa, kot so informacije o vrsti izdelka, vključno z obremenjenostjo s trdnimi delci, morebitnim tveganjem vpliva na vrednosti preskusa celovitosti filtra (npr. možnost spremembe teh vrednosti in posledična nezmožnost zaznave nepopolne celovitosti filtra med preskusom njegove celovitosti po uporabi), ter izvedba predhodne filtracije ali procesnih korakov pred končnim filtrom za sterilizacijo, s čimer se odstrani obremenitev z delci pred sterilno filtracijo.

Poleg tega se na filtru za sterilizacijo, ki se uporablja za tekočine, po uporabi opravi neporušni preskus celovitosti pred odstranitvijo filtra iz ohišja. Proces preskusa celovitosti se validira, rezultati preskusa pa se morajo ujemati z zmogljivostjo filtra za zadrževanje mikrobov, ki je bila ugotovljena med validacijo. Primeri preskusov, ki se uporabljajo, vključujejo preskus z mehurčki, preskus hitrosti difuzije, preskus z vdorom vode ali preskus z zadrževanjem tlaka.

VII.4.7.10 Celovitost kritičnih sterilnih filtrov za odzračevanje plina in zraka (ki so neposredno povezani s sterilnostjo izdelka) se preveri s preskušanjem po uporabi, pri čemer filter ostane v sklopu ali ohišju filtra.

VII.4.7.11 Celovitost nekritičnih filtrov za odzračevanje zraka ali plina se potrdi in zabeleži v ustreznih časovnih intervalih. Če so filtri za plin nameščeni dlje časa, se preskus celovitosti izvede ob namestitvi in pred zamenjavo. Najdaljše trajanje uporabe se določi in spremlja na podlagi tveganja (npr. ob upoštevanju največjega števila uporab in dovoljenih ciklov toplotne obdelave/sterilizacije, kot je ustrezno).

VII.4.7.12 Pri filtraciji plinov se je treba izogibati nenamernemu vlaženju ali omočenju filtra ali opreme za filtracijo.

VII.4.7.13 Če je bil postopek sterilizacijske filtracije validiran kot sistem, sestavljen iz več filtrov za doseganje sterilnosti za dano tekočino, se sistem filtracije šteje za eno sterilizacijsko enoto in morajo vsi filtri v sistemu po uporabi zadovoljivo prestati preskus celovitosti.

VII.4.7.14 Pri podvojenem filtrirnem sistemu (kadar je iz varnostnih razlogov nameščen še en filter za sterilizacijo, čeprav je proces sterilizacije validiran z enim samim filtrom) se izvede preskus celovitosti primarnega filtra za sterilizacijo po uporabi, preskus celovitosti podvojenega (rezervnega) filtra po uporabi pa ni potreben, če je bila že dokazana njegova celovitost. Vendar se v primeru neuspešnega preskusa celovitosti primarnega filtra po uporabi izvede preskus celovitosti sekundarnega (podvojenega) filtra po uporabi v povezavi s preiskavo in oceno tveganja, da se ugotovi razlog za neuspeh preskusa primarnega filtra.

- VII.4.7.15 Vzorci mikrobne obremenitve se odvzamejo iz nepakiranega izdelka in neposredno pred končno sterilno filtracijo. Če se uporabi nastavitev s podvojeno filtracijo, se vzorci odvzamejo pred prvim filtrom. Postopki za jemanje vzorcev morajo biti zasnovani tako, da ne povzročajo kontaminacije.
- VII.4.7.16 Filtri za sterilizacijo tekočin se po procesiranju ene serije zavržejo, isti filter pa se ne uporablja neprekinjeno več kot en delovni dan, razen če je bila taka uporaba validirana.
- VII.4.7.17 Kadar je kampanjska proizvodnja izdelka ustrezno utemeljena v strategiji nadzora kontaminacije in validirana, proizvajalec:
- (a) oceni in dokumentira tveganja, povezana s trajanjem uporabe filtra za proces sterilne filtracije za določeno tekočino;
 - (b) izvede in dokumentira učinkovite validacijske in kvalifikacijske študije, da dokaže, da trajanje uporabe filtra za dani proces sterilne filtracije in dano tekočino ne ogroža učinkovitosti končnega filtra za sterilizacijo ali kakovosti filtrata;
 - (c) dokumentira najdaljše validirano trajanje uporabe filtra in izvaja kontrole za zagotovitev, da se filtri ne uporabljajo dlje od validiranega najdaljšega trajanja. Vodi se evidenca o teh kontrolah;
 - (d) izvaja kontrole za zagotovitev, da se filtri, ki so onesnaženi s tekočino ali ostanki čistilnega sredstva ali se kako drugače štejejo za pomanjkljive, odstranijo iz uporabe.
- VII.5 **Oblikovanje, polnjenje in zapiranje (Form-Fill-Seal) ⁽²⁸⁾**
- VII.5.1 Oblikovalne, polnilne in zapiralne naprave, ki se uporabljajo za končno sterilizirane izdelke, morajo izpolnjevati okoljske zahteve iz oddelka VII.1.3 te priloge, oblikovalne, polnilne in zapiralne naprave, ki se uporabljajo v aseptični proizvodnji, pa morajo izpolnjevati okoljske zahteve iz preglednice 4 te priloge.
- VII.5.2 Kontaminacija folij za pakiranje, uporabljenih med postopkom oblikovanja, polnjenja in zapiranja, se čim bolj zmanjša z izvajanjem ustreznega nadzora nad komponentami, dobavo in ravnanjem. Zaradi pomembnosti folij za pakiranje se izvajajo postopki za zagotovitev, da dobavljene folije izpolnjujejo opredeljene specifikacije in so ustrezne kakovosti, vključno z debelino in trdnostjo materiala, stopnjo mikrobiološke kontaminacije in kontaminacije z delci, celovitostjo natisnjenih informacij in zasnovo embalaže, kot je ustrezno. Pogostost vzorčenja, mikrobna obremenitev in, kadar je ustrezno, ravni endotoksinov/pirogenov v folijah za pakiranje in povezanih komponentah se obravnavajo kot del strategije nadzora kontaminacije.
- VII.5.3 Oceniti je treba delovanje opreme, vključno s postopki priprave, polnjenja, zapiranja in rezanja, da se lahko ustrezno opredelijo, validirajo, nadzorujejo in spremljajo kritični procesni parametri.
- VII.5.4 Vsi plini, ki so v stiku z izdelkom (npr. tisti, ki se uporabljajo za napihovanje vsebnika ali kot zaščitni sloj nad izdelkom), se ustrezno filtrirajo čim bližje mestu uporabe. Kakovost uporabljenih plinov in učinkovitost sistemov za filtracijo plinov se prav tako redno preverjata v skladu z oddelkom V.4 te priloge.
- VII.5.5 Kontrole, ki jih je treba opredeliti med kvalifikacijo procesov oblikovanja, polnjenja in zapiranja, ki so del strategije nadzora kontaminacije, med drugim vključujejo:
- določitev meja kritičnega območja;
 - nadzor in spremljanje okolja, tako naprave kot okolja, v katero je umeščena;

⁽²⁸⁾ V tej prilogi „oblikovanje, polnjenje in zapiranje“ (Form-Fill-Seal) pomeni avtomatiziran postopek polnjenja, ki se običajno uporablja za končno sterilizirane izdelke in pri katerem se primarni vsebnik oblikuje iz neprekinjenega ravnega zvitka embalažne folije, hkrati pa se oblikovani vsebnik napolni z izdelkom in zapre v neprekinjenem procesu. V procesih oblikovanja, polnjenja in zapiranja se lahko uporablja sistem z eno folijo (pri katerem se en sam ploščat kolut folije ovije okoli sebe, da se oblikuje votlina) ali sistem z dvema folijama (pri katerem se dva ploščata koluta folije združita, da se oblikuje votlina), pogosto s pomočjo vakuumskih kalupov ali plinov pod tlakom. Oblikovana votlina se napolni, zapre in razreže na več delov. Folije so običajno iz polimernih materialov, s polimerom prevlečene folije ali drugega primernegega materiala.

- zahteve glede oblačil za osebje;
 - preskušanje celovitosti polnilnih linij izdelka in sistemov filtracije (kot je ustrezno);
 - trajanje serije ali polnilne kampanje;
 - nadzor folij za pakiranje, vključno z vsemi zahtevami za dekontaminacijo ali sterilizacijo folij;
 - čiščenje in po potrebi sterilizacijo opreme na mestu proizvodnje;
 - delovanje naprave, nastavitve in upravljanje alarmov (kot je ustrezno).
- VII.5.6 Kritični procesni parametri za oblikovanje, polnjenje in zapiranje se vzpostavijo med kvalifikacijo opreme in med drugim vključujejo:
- nastavitve za enotne dimenzije pakiranja in rezanje v skladu validiranimi parametri;
 - nastavitve, vzdrževanje in spremljanje validiranih temperatur oblikovanja (vključno s predgrevanjem in hlajenjem), časov in tlakov oblikovanja, kot je ustrezno;
 - nastavitve, vzdrževanje in spremljanje validiranih temperatur zapiranja, enakomernosti temperature v celotnem spoju, časov in tlakov zapiranja, kot je ustrezno;
 - temperaturo okolja in izdelka;
 - preskušanje trdnosti in enakomernosti zapiranja pakiranja za posamezno serijo;
 - nastavitve za pravilne prostornine, hitrosti in enakomernost polnjenja;
 - nastavitve za vsako dodatno tiskanje (označevanje serije), reliefno tiskanje ali vtiskovanje, da se zagotovi, da celovitost enote ni ogrožena;
 - metode in parametre za preskušanje neoporečnosti napolnjenih vsebnikov.
- VII.5.7 Med proizvodnjo se izvajajo ustrezni postopki za preverjanje, spremljanje in evidentiranje kritičnih procesnih parametrov in delovanja opreme za oblikovanje, polnjenje in zapiranje.
- VII.5.8 Operativni postopki opisujejo, kako se odkrijejo in odpravijo težave pri oblikovanju in zapiranju. Zavrnjene enote ali težave z zapiranjem se evidentirajo in raziščejo.
- VII.5.9 Ustrezni postopki vzdrževanja se vzpostavijo na podlagi tveganj in vključujejo načrte vzdrževanja in pregledov orodij, ki so ključnega pomena za učinkovitost pri polnjenju enot. Vse ugotovljene težave, ki kažejo na morebitne pomisleke glede kakovosti izdelka, se dokumentirajo in raziščejo.
- VII.6 **Pihanje, polnjenje in zapiranje (Blow-Fill-Seal) ⁽²⁹⁾**
- VII.6.1 Oprema za pihanje, polnjenje in zapiranje, ki se uporablja za proizvodnjo končno steriliziranih izdelkov, se namesti vsaj v okolje razreda D. Pogoji na mestu polnjenja morajo biti skladni z okoljskimi zahtevami iz oddelka VII.1.3 te priloge.

⁽²⁹⁾ V tej prilogi „pihanje, polnjenje in zapiranje“ (Blow-Fill-Seal) pomeni tehnologijo, pri kateri so vsebniki oblikovani iz termoplastičnega granulata, napolnjeni z izdelkom in se nato zaprejo v neprekinjenem, integriranem in samodejnem postopku. Dve najpogostejši vrsti naprav za pihanje, polnjenje in zapiranje sta linearni tip stroja z odrezom parizona in rotacijski tip stroja s tehnologijo zaprtega parizona.

- VII.6.2 Kadar se oprema za pihanje, polnjenje in zapiranje uporablja za aseptično procesiranje, veljajo naslednje zahteve:
- (a) Pri linearnem tipu stroja, ki se uporablja za aseptično polnjenje, je parizon ⁽³⁰⁾ izpostavljen okolju, zato morajo območja, kjer poteka iztiskanje parizona, oblikovanje s pihanjem in zapiranje, na kritičnih območjih izpolnjevati pogoje razreda A. Poleg tega mora biti polnilno okolje zasnovano in vzdrževano tako, da izpolnjuje pogoje razreda A za mejne vrednosti viabilnih delcev in skupnega števila delcev v mirovanju in med obratovanjem.
 - (b) Pri rotacijskem tipu stroja, ki se uporablja za aseptično polnjenje, parizon na splošno ni izpostavljen okolju, ko se oblikuje, zato je polnilno okolje v parizonu zasnovano in vzdrževano tako, da izpolnjuje pogoje razreda A za mejne vrednosti viabilnih delcev in skupnega števila delcev v mirovanju in med obratovanjem.
 - (c) Oprema se namesti vsaj v okolje razreda C, če se uporabljajo oblačila razreda A/B. Mikrobiološko spremljanje (vključno z določitvijo mejnih vrednosti in pogostosti uporabe) operaterjev, ki nosijo oblačila razreda A/B na območju razreda C, se izvaja v skladu z načeli obvladovanja tveganja.
- VII.6.3 Zaradi nastajanja delcev pri iztiskanju in rezanju polimerov med obratovanjem ter omejene velikosti kritičnih območij polnjenja opreme za pihanje, polnjenje in zapiranje med obratovanjem spremljanje skupnega števila delcev za opremo ni potrebno. Vendar morajo biti na voljo podatki, ki dokazujejo, da zasnova opreme zagotavlja, da kritična območja v okolju procesa polnjenja med obratovanjem izpolnjujejo pogoje razreda A.
- VII.6.4 Spremljanje viabilnih delcev v okolju pri procesih pihanja, polnjenja in zapiranja temelji na tveganju in mora biti v skladu z oddelkom VIII te priloge. Med obratovanjem se spremljanje viabilnih delcev izvaja ves čas kritičnega procesiranja, tudi med sestavljanjem opreme, razen pri rotacijskem tipu stroja, pri katerem spremljanje kritičnega območja polnjenja ni mogoče.
- VII.6.5 Program za nadzor in spremljanje okolja upošteva gibljive dele in zapletene poti pretoka zraka, ki nastanejo pri procesu pihanja, polnjenja in zapiranja, ter učinek visoke izhodne toplotne moči procesa (npr. z uporabo vizualizacijskih študij pretoka zraka in/ali drugih enakovrednih študij). V programih spremljanja stanja okolja se upoštevajo tudi dejavniki, kot so konfiguracija filtra za zrak, celovitost filtra za zrak, celovitost hladilnih sistemov, načrtovanje in kvalifikacija opreme.
- VII.6.6 Zrak ali drugi plini, ki so v stiku s kritičnimi površinami vsebnika med iztiskanjem, oblikovanjem ali zapiranjem oblikovanega vsebnika, se ustrezno filtrirajo. Kakovost uporabljenega plina in učinkovitost sistemov za filtracijo plina se redno preverjata v skladu z oddelkom V.4 te priloge.
- VII.6.7 Kontaminacija polimernega granulata z delci in njegova mikrobiološka kontaminacija se prepreči z ustrezno zasnovo, nadzorom in vzdrževanjem sistemov za shranjevanje, vzorčenje in distribucijo polimernega granulata.
- VII.6.8 Zmožnost sistema za iztiskanje je treba validirati, da se zagotovi ustrezna sterilnost oblikovanega vsebnika. Opredelijo in nadzorujejo se pogostost vzorčenja, raven mikrobnih obremenitev in po potrebi raven endotoksinov/pirogenov v surovem polimeru.
- VII.6.9 Ukrepi, zaradi katerih se zahteva prenehanje polnjenja in/ali iztiskanja, oblikovanja in zapiranja ter po potrebi ponovna sterilizacija polnilne naprave, se jasno opredelijo in opišejo v postopku polnjenja ter vključijo v simulacijo aseptičnega procesa, kjer je to ustrezno.

⁽³⁰⁾ V tej prilogi „parizon“ pomeni cev iz polimera, ki jo iztisne naprava za pihanje, polnjenje in zapiranje, iz katere se oblikujejo vsebniki.

- VII.6.10 Kontrole, opredeljene med kvalifikacijo opreme za pihanje, polnjenje in zapiranje, morajo biti v skladu s strategijo nadzora kontaminacije obrata. Vidiki, ki jih je treba upoštevati, med drugim vključujejo:
- določitev meja kritičnega območja;
 - nadzor in spremljanje okolja, tako naprave kot okolja, v katero je umeščena;
 - zahteve glede oblačil za osebe;
 - preskušanje celovitosti polnilnih linij izdelka in sistemov filtracije (kot je ustrezno);
 - trajanje serije ali polnilne kampanje;
 - nadzor polimernega granulata, vključno z distribucijskimi sistemi in kritičnimi temperaturami iztiskanja;
 - čiščenje in po potrebi sterilizacijo opreme na mestu proizvodnje;
 - delovanje naprave, nastavitve in upravljanje alarmov (kot je ustrezno).
- VII.6.11 Kritični procesni parametri za opremo za pihanje, polnjenje in zapiranje se določijo med kvalifikacijo opreme in med drugim vključujejo:
- čiščenje in po potrebi sterilizacijo cevovodov izdelkov in igel za polnjenje (mandrel) na mestu proizvodnje;
 - nastavitve, vzdrževanje in spremljanje parametrov iztiskanja, vključno z nastavitvami temperature, hitrosti in odprtine naprave za iztiskanje za debelino parizona;
 - nastavitve, vzdrževanje in spremljanje temperature kalupov, vključno s hitrostjo hlajenja, kadar je to potrebno za stabilnost izdelka;
 - pripravo in sterilizacijo pomožnih komponent, dodanih enoti, ki se oblikuje, npr. zamaškov steklenic;
 - nadzor okolja, čiščenje, sterilizacijo in spremljanje kritičnih območij iztiskanja, prenosa in polnjenja, kot je ustrezno;
 - preskušanje debeline stene pakiranja za določeno serijo na kritičnih točkah vsebnika;
 - nastavitve za pravilne prostornine, hitrosti in enakomernost polnjenja;
 - nastavitve za vsako dodatno tiskanje (označevanje serije), reliefno tiskanje ali vtiskovanje, da se zagotovi, da celovitost in kakovost enote ni ogrožena;
 - metode in parametre za preskušanje neoporečnosti 100 % vseh napolnjenih vsebnikov;
 - nastavitve za rezalnike ali prebijala, ki se uporabljajo za odstranjevanje odpadne plastike okoli napolnjenih enot (odstranjevanje odvečne plastike).
- VII.6.12 Med proizvodnjo se izvajajo ustrezni postopki za preverjanje, spremljanje in evidentiranje kritičnih procesnih parametrov in delovanja opreme za pihanje, polnjenje in zapiranje.
- VII.6.13 Operativni postopki opisujejo, kako se odkrijejo in odpravijo težave pri pihanju, oblikovanju in zapiranju. Zavrnjene enote ali težave z zapiranjem se evidentirajo in raziščejo.

- VII.6.14 Kadar je pri procesu pihanja, polnjenja in zapiranja vključeno dodajanje komponent na oblikovane vsebnike (npr. dodajanje zamaškov velikim parenteralnim steklenicam), se te komponente ustrezno dekontaminirajo in dodajo v proces s čistim, nadzorovanim procesom. Upošteva se naslednje:
- (a) Pri aseptičnem procesu se dodajanje komponent izvede pod pogoji razreda A, da se zagotovi sterilnost kritičnih površin z uporabo predhodno steriliziranih komponent.
 - (b) Za končno sterilizirane izdelke validacija procesov končne sterilizacije zagotavlja sterilnost vseh kritičnih poti izdelka od komponente do oblikovanega vsebnika, vključno z območji, ki med sterilizacijo niso omočena.
 - (c) Vzpostavijo in validirajo se preskusni postopki za zagotovitev učinkovitega tesnjenja komponent in oblikovanih vsebnikov.
- VII.6.15 Na podlagi tveganj se vzpostavijo ustrezni postopki vzdrževanja, ki vključujejo načrte vzdrževanja in pregledov za dele, ki so ključni za tesnjenje, celovitost in sterilnost enote.
- VII.6.16 Kalupi, ki se uporabljajo za oblikovanje vsebnikov, se štejejo za kritično opremo. Zato je za vsako spremembo ali modifikacijo kalupov potrebna ocena celovitosti vsebnika končnega izdelka, ki jo je treba, kadar je to primerno glede na izid ocene, podpreti z validacijo. Vse ugotovljene težave, ki kažejo na morebitne pomisleke glede kakovosti izdelka, se dokumentirajo in raziščejo.
- VII.7 **Liofilizacija** ⁽³¹⁾
- VII.7.1 Liofilizacija je kritičen procesni korak in vse dejavnosti, ki lahko vplivajo na sterilnost izdelka ali materiala, se štejejo za razširitev aseptičnega procesiranja. Oprema za liofilizacijo in njeni procesi morajo biti zasnovani tako, da zagotavljajo sterilnost izdelka ali materiala med liofilizacijo s preprečevanjem mikrobiološke kontaminacije in kontaminacije z delci med polnjenjem izdelkov za liofilizacijo in zaključkom postopka liofilizacije. Nadzorni ukrepi so del strategije nadzora kontaminacije.
- VII.7.2 Sterilizacija liofilizatorja in vse pripadajoče opreme (npr. pladnjevi, stojal za vialo) se validira, čas zadrževanja med sterilizacijskim ciklom in uporabo pa se med simulacijo aseptičnega procesa ustrezno preveri. Liofilizator se redno sterilizira na podlagi zasnove sistema. Poleg tega se po vzdrževanju ali čiščenju izvede ponovna sterilizacija. Sterilizirani liofilizatorji in vsa z njimi povezana oprema se po sterilizaciji zaščitijo pred kontaminacijo.
- VII.7.3 Liofilizatorji in z njimi povezana območja za prenos in polnjenje/praznjenje izdelkov morajo biti zasnovani tako, da je čim manj posegov operaterja. Pogostost sterilizacije liofilizatorja se določi na podlagi zasnove in tveganj, povezanih s kontaminacijo sistema med uporabo. Liofilizatorji, ki se ročno napolnijo ali izpraznijo brez ločevanja s pregradno tehnologijo, se sterilizirajo pred vsakim polnjenjem. Za liofilizatorje, napolnjene in izpraznjene z avtomatiziranimi sistemi ali zaščitene z zaprtimi pregradnimi sistemi, se pogostost sterilizacije utemelji in dokumentira kot del strategije nadzora kontaminacije.
- VII.7.4 Po sterilizaciji in med liofilizacijo je treba ohraniti celovitost liofilizatorja. Filter, ki se uporablja za ohranjanje celovitosti liofilizatorja, se pred vsako uporabo sistema sterilizira, rezultati preskušanja celovitosti pa so del certificiranja/sprostitve serije. Poleg tega je treba dokumentirati pogostost preskušanja tesnjenja vakuumu/celovitosti v komori, na začetku vsakega cikla pa določiti in preveriti največje dovoljeno uhajanje zraka v liofilizator.

⁽³¹⁾ V tej prilogi „liofilizacija“ pomeni fizikalno-kemijski postopek sušenja, namenjen odstranjevanju topil s sublimacijo iz vodnih in nevodnih sistemov, predvsem za doseganje stabilnosti izdelka ali materiala. Liofilizacija je sinonim za sušenje z zamrzovanjem.

- VII.7.5 Pladnji za liofilizacijo se redno pregledujejo, da se zagotovi, da niso deformirani ali poškodovani.
- VII.7.6 Točke, ki jih je treba upoštevati pri zasnovi polnjenja (in praznjenja, kadar je liofilizirani material še vedno nezaprta in izpostavljen), med drugim vključujejo:
- vzorec polnjenja liofilizatorja, ki mora biti določen in dokumentiran;
 - prenos delno zaprtih vsebnikov v liofilizator mora vedno potekati pod pogoji razreda A, z njimi pa je treba ravnati tako, da je čim manj neposrednih posegov operaterja. Uporabljajo se tehnologije, kot so transportni trakovi ali mobilni sistemi za prenos (npr. vozički za prenos v čistih pogojih, mobilne delovne postaje z enosmernim tokom zraka), za zagotovitev, da se med prenosom delno zaprtih vsebnikov ohrani čistoča sistema. Namesto tega se lahko, kadar je to podprto z validacijo, uporabijo pladnji, zaprti v razredu A, ki niso bili ponovno odprti v območju razreda B, da se zaščitijo delno zamašene vial (npr. ustrezno zaprte škatle);
 - transportne naprave in prezračevanje območja polnjenja ne smejo negativno vplivati na vzorce pretoka zraka;
 - nezaprte vsebniki (kot so delno zamašene vial) se vzdržujejo pod pogoji razreda A in so običajno ločeni od operaterjev s tehnologijo fizičnih pregrad ali drugimi ustreznimi ukrepi;
 - kadar namestitev zamaškov ni končana pred odprtjem komore liofilizatorja, mora izdelek, odstranjen iz liofilizatorja, med nadaljnjim ravnanjem ostati v pogojih razreda A;
 - orodja, ki se uporabljajo med polnjenjem in praznjenjem liofilizatorja (npr. pladnji, vreče, naprave za nameščanje, pincete), morajo biti sterilna.
- VII.8 **Zaprta sistemi**
- VII.8.1 Uporaba zaprtih sistemov lahko zmanjša tveganje mikrobiološke in kemične kontaminacije ter kontaminacije z delci iz sosednjega okolja. Zaprti sistemi morajo biti zasnovani tako, da se zmanjša potreba po ročnih posegih in s tem povezana tveganja.
- VII.8.2 Bistveno je zagotoviti sterilnost vseh površin zaprtih sistemov, ki so v stiku z izdelkom, ki se uporabljajo za aseptično procesiranje. Zato morata zasnova in izbira katerega koli zaprtega sistema, ki se uporablja za aseptično procesiranje, zagotavljati ohranjanje sterilnosti. Priključitev sterilne opreme (npr. cevi/cevovodi), ki se uporablja za končnim filtrom za sterilizacijo, mora biti izvedena aseptično (npr. z intrinzično sterilnimi povezavami).
- VII.8.3 Uvesti je treba ustrezne ukrepe za zagotovitev neoporečnosti komponent, ki se uporabljajo pri aseptičnih povezavah. Načini, s katerimi se to doseže, se določijo in obravnavajo v strategiji nadzora kontaminacije. Zlasti je treba razmisliti o ustreznih preskusih celovitosti sistema, kadar obstaja tveganje, da bo ogrožena sterilnost izdelka. Ocena dobavitelja mora vključevati primerjavo podatkov v zvezi z možnimi načini odpovedi, ki lahko povzročijo izgubo sterilnosti sistema.
- VII.8.4 Okolje, v katero so umeščeni zaprti sistemi, se določi ob upoštevanju zasnove sistema in izvedenih postopkov. Pri aseptičnem procesiranju in kadar obstaja tveganje, da bi bila lahko ogrožena celovitost sistema, mora biti sistem umeščen v okolje razreda A. Če je mogoče dokazati, da sistem ostane celovit pri vsaki uporabi (npr. s tlačnim preskusom in/ali spremljanjem), se lahko uporabi območje nižjega razreda. Vsak prenos med območji različnih razredov se temeljito oceni v skladu z oddelkom III.2 te priloge. Ko se zaprti sistem odpre (npr. za vzdrževanje proizvodne linije nepakiranega izdelka), se to izvede na območju razreda, ki je ustrezen za materiale (npr. razred C za procese končne sterilizacije ali razred A za aseptično procesiranje), ali pa se dodatno očisti in razkuži (in sterilizira v primeru aseptičnih procesov).

VII.9 Sistemi za enkratno uporabo ⁽³²⁾

VII.9.1 Sistemi za enkratno uporabo se lahko uporabljajo pri proizvodnji sterilnih izdelkov kot alternativa opremi za večkratno uporabo. Sistemi za enkratno uporabo so lahko posamezne komponente ali pa so sestavljeni iz več komponent, kot so vrečke, filtri, cevi, priključki, ventili, steklenice za shranjevanje in senzorji. Sistemi za enkratno uporabo so zasnovani tako, da se zmanjšata potreba po rokovanju in zapletenost ročnih posegov.

VII.9.2 S sistemi za enkratno uporabo so povezana nekatera posebna tveganja, ki jih je treba oceniti v okviru strategije nadzora kontaminacije, med drugim:

- interakcije med izdelkom in površino v stiku z izdelkom (kot so adsorpcija, izlužnine ⁽³³⁾ in ekstraktivne snovi ⁽³⁴⁾);
- krhkost sistema v primerjavi s fiksnimi sistemi za večkratno uporabo;
- povečanje števila in zapletenosti ročnih operacij (vključno z inšpekcijskimi pregledi in upravljanjem sistema) ter opravljenih povezav;
- kompleksnost sestava;
- izvedba preskusa celovitosti filtrov za sterilizacijo pred uporabo in po njej;
- nevarnost lukenj in uhajanja;
- možnost ogrožanja sistema pri odpiranju zunanje ovojnine;
- tveganje kontaminacije z delci.

VII.9.3 Procese sterilizacije za sisteme za enkratno uporabo je treba validirati in dokazati, da nimajo škodljivega vpliva na delovanje sistema.

VII.9.4 Ocena dobaviteljev sistemov za enkratno uporabo, tudi v zvezi s sterilizacijo, je ključnega pomena za izbiro in uporabo teh sistemov. Zato se pri sterilnih sistemih za enkratno uporabo potrditev zagotavljanja sterilnosti izvede kot del kvalifikacije dobavitelja, dokazilo o sterilizaciji vsake enote pa se preveri ob prejemu.

VII.9.5 Adsorpcija in reaktivnost izdelka s površinami, ki so v stiku z njim, se ocenita pod procesnimi pogoji.

VII.9.6 Ocenijo se profili sistemov za enkratno uporabo v zvezi z izlužninami in ekstraktivnimi snovmi ter morebitni vpliv na kakovost izdelka, zlasti kadar je sistem izdelan iz materialov na osnovi polimerov. Za vsako komponento se opravi ocena, da se ovrednotijo podatki o profilu v zvezi z ekstraktivnimi snovmi. Za komponente, za katere se šteje, da so izpostavljene velikemu tveganju zaradi izlužnin, vključno s tistimi, ki lahko absorbirajo procesirane snovi, ali tistimi s podaljšanim časom stika s snovmi, se upošteva ocena študij profila izlužnin, vključno s pomisleki glede varnosti. Pri uporabi simuliranih procesnih pogojev morajo ti natančno odražati dejanske pogoje procesiranja in biti znanstveno utemeljeni.

⁽³²⁾ V tej prilogi „sistemi za enkratno uporabo“ pomenijo sisteme, pri katerih se komponente, ki pridejo v stik z izdelkom, uporabijo samo enkrat za nadomestitev opreme za večkratno uporabo, kot so cevi za prenos iz nerjavnega jekla ali vsebniki za nepakirane izdelke.

⁽³³⁾ V tej prilogi „izlužnine“ pomenijo kemijske entitete, ki pri običajni uporabi ali shranjevanju migrirajo s površine procesne opreme ali vsebnikov, ki je v stiku z izdelkom, v izdelek ali snov, ki se procesira.

⁽³⁴⁾ V tej prilogi „ekstraktivne snovi“ pomenijo kemijske entitete, ki ob izpostavitvi površine procesne opreme ustreznemu topilu v ekstremnih pogojih migrirajo v izdelek ali snov, ki se procesira.

- VII.9.7 Sistemi za enkratno uporabo so zasnovani tako, da se ohrani celovitost med celotnim procesiranjem v predvidenih operativnih pogojih. Treba je nameniti pozornost strukturni celovitosti komponent za enkratno uporabo, kadar so te med rutinskim procesiranjem ali prevozom lahko izpostavljene ekstremnim pogojem (npr. postopkom zamrzovanja in odmrzovanja), vključno s preverjanjem, ali intrinzično sterilne povezave (toplotno in mehansko zaprte) v teh pogojih ostanejo celovite.
- VII.9.8 Za sisteme za enkratno uporabo se določijo in izvajajo merila sprejemljivosti, ki ustrezajo tveganjem ali kritičnosti izdelkov in njihovih procesov. Ob prejemu se vsak kos sistema za enkratno uporabo preveri, da se zagotovi, da je bil izdelan, dobavljen in dostavljen v skladu z odobreno specifikacijo. Pred uporabo se izvede in dokumentira vizualni pregled zunanje ovojnine (npr. videz zunanje škatle, vrečk izdelka), tiskanje etiket in pregled priloženih dokumentov (npr. potrdila o skladnosti in dokazila o sterilizaciji).
- VII.9.9 Kritični postopki rokovanja s sistemi za enkratno uporabo, kot so sestavljanje in povezovanje, se med simulacijo aseptičnega procesa ustrezno nadzorujejo in preverjajo.

ODDELEK VIII

SPREMLJANJE STANJA OKOLJA IN PROCESOV

VIII.1 Splošne zahteve

- VIII.1.1 Vsaka lokacija ima program spremljanja stanja okolja in procesov, da se spremljajo kontrole, namenjene zmanjšanju tveganja mikrobiološke kontaminacije in kontaminacije z delci. Program, ki je del splošne strategije nadzora kontaminacije, je običajno sestavljen iz naslednjih elementov:

- spremljanje stanja okolja – skupno število delcev;
- spremljanje stanja okolja in osebja – viabilni delci;
- temperatura, relativna vlažnost in druge posebne lastnosti;
- simulacija aseptičnega procesa (samo za aseptično proizvedene izdelke).

- VIII.1.2 Zanesljivost vsakega elementa sistema spremljanja, obravnavanega ločeno, je omejena. Zato se rezultat vsakega od zgoraj opisanih elementov ne more sam po sebi obravnavati kot kazalnik asepse. Vendar pa rezultati vseh elementov programa pomagajo potrditi zanesljivost zasnove, validacije in delovanja spremljanega sistema.

- VIII.1.3 Informacije iz programa se uporabijo za rutinsko certificiranje/sproščanje serij in za redno ocenjevanje med pregledom procesa ali preiskavo. Čeprav to velja za procese končne sterilizacije in aseptične procese, se priznava, da se lahko kritičnost vpliva glede na vrsto izdelka in procesa razlikuje.

VIII.2 Spremljanje stanja okolja in procesov

- VIII.2.1 Namen programa spremljanja stanja okolja je dvojen:

- zagotoviti, da čisti prostori in oprema za čist zrak še naprej zagotavljajo okolje ustrezne čistosti zraka v skladu z zahtevami glede zasnove in regulativnimi zahtevami;
- učinkovito odkrivati odstopanja od okoljskih omejitev, ki sprožijo preiskavo in oceno tveganj za kakovost izdelkov.

Izvedejo se ocene tveganja za vzpostavitev celovitega programa spremljanja stanja okolja, vključno z mesti vzorčenja, pogostostjo spremljanja, metodami spremljanja in pogoji inkubacije (npr. čas, temperatura, aerobni in/ali anaerobni pogoji). Ocena tveganja vključuje zlasti določitev kritičnih mest spremljanja, torej tistih mest, kjer lahko prisotnost mikroorganizmov med procesiranjem vpliva na kakovost izdelka (npr. območja razreda A, območja aseptičnega procesiranja in območja razreda B, ki so neposredno povezana z območjem razreda A).

Ocene tveganja se izvedejo na podlagi posebnih lastnosti vhodnih snovi v procesu in končnega izdelka, obrata, opreme, kritičnosti določenih procesov in korakov, vključenih postopkov, podatkov o rutinskem spremljanju, podatkov spremljanja, pridobljenih med kvalifikacijo, in poznavanja tipične mikroflore, izolirane iz okolja. Za vzpostavitev programa spremljanja stanja okolja je torej potrebno podrobno poznavanje teh vidikov. Upoštevajo se tudi druge ustrezne informacije, kot so vizualizacijske študije pretoka zraka.

Ocene tveganja se redno pregledujejo, da se potrdi učinkovitost programa spremljanja stanja okolja na lokaciji.

- VIII.2.2 Redno spremljanje čistih prostorov, opreme za čist zrak in osebja se izvaja med obratovanjem v vseh kritičnih fazah procesiranja, tudi pri postavitvi opreme.
- VIII.2.3 Druge lastnosti, kot sta temperatura in relativna vlažnost, je treba nadzorovati v razponih, ki so usklajeni z zahtevami glede izdelkov/predelave/osebja in podpirajo vzdrževanje opredeljenih standardov čistosti (npr. razreda A ali B).
- VIII.2.4 S spremljanjem razreda A se dokazuje vzdrževanje pogojev aseptičnega procesiranja med kritičnimi operacijami. Spremljanje se izvaja na mestih z največjim tveganjem kontaminacije sterilnih površin opreme, vsebnikov, zapiral in izdelka. Za pridobitev zanesljivih podatkov iz kritičnih območij je treba ustrezno izbrati lokacije za spremljanje ter ustrezno obrniti in postaviti naprave za vzorčenje.
- VIII.2.5 Metode vzorčenja ne smejo predstavljati tveganja za kontaminacijo proizvodnih postopkov.
- VIII.2.6 Za rezultate spremljanja viabilnih delcev in skupnega števila delcev se določijo ustrezne opozorilne ravni in mejne vrednosti ukrepanja. Najvišje mejne vrednosti ukrepanja za skupno število delcev so opisane v preglednici 5, najvišje mejne vrednosti ukrepanja za viabilne delce pa so opisane v preglednici 6. Vendar se lahko zahtevajo strožje mejne vrednosti ukrepanja na podlagi gibanja podatkov, narave procesa ali kot je določeno v strategiji nadzora kontaminacije. Opozorilne ravni za viabilne delce in skupno število delcev se določijo na podlagi rezultatov preskusov kvalifikacije čistih prostorov in se redno pregledujejo na podlagi trenutnega gibanja podatkov.
- VIII.2.7 Opozorilne ravni za razred A (samo za skupno število delcev), razred B, razred C in razred D se določijo tako, da se zaznajo in obravnavajo škodljivi trendi (npr. število dogodkov ali posameznih dogodkov, ki kažejo na poslabšanje nadzora okolja).
- VIII.2.8 S postopki spremljanja se opredeli pristop k trendom. Trendi med drugim vključujejo:
- naraščajoče število odstopanj od mejnih vrednosti ukrepanja ali opozorilnih ravni;
 - zaporedna odstopanja od opozorilnih ravni;
 - redna, vendar posamezna odstopanja od mejnih vrednosti ukrepanja, ki imajo lahko skupni vzrok (npr. posamezna odstopanja, ki se vedno zgodijo po načrtovanem preventivnem vzdrževanju);
 - spremembe v vrsti in številu mikroflore ter prevladovanje določenih organizmov. Posebno pozornost je treba nameniti obnovljenim organizmom, ki lahko kažejo na izgubo nadzora, poslabšanje čistoče ali organizme, ki jih je težko nadzorovati, kot so sporogeni mikroorganizmi in plesni.

VIII.2.9 Spremljanje čistih prostorov razredov C in D v obratovanju se izvaja na podlagi podatkov, zbranih med kvalifikacijo, in rutinskih podatkov, da se omogoči učinkovita analiza trendov. Zahteve glede opozorilnih ravni in mejnih vrednosti ukrepanja so odvisne od narave izvajanja operacij. Mejne vrednosti ukrepanja so lahko strožje od tistih iz preglednic 5 in 6.

VIII.2.10 Če so mejne vrednosti ukrepanja presežene, je treba opraviti preiskavo temeljnega vzroka, oceniti morebitni vpliv na izdelek (vključno s serijami, proizvedenimi med spremljanjem in poročanjem) ter izvesti korektivne in preventivne ukrepe (kot je primerno).

Če so opozorilne ravni presežene, sta obvezna ocena in nadaljnje ukrepanje, vključno z razmislekom o preiskavi in/ali korektivnih ukrepih za preprečitev nadaljnjega poslabšanja stanja okolja.

Zgoraj navedeno je treba upoštevati v operativnih postopkih.

VIII.3 Spremljanje stanja okolja – skupno število delcev

VIII.3.1 Vzpostavi se program spremljanja skupnega števila delcev, da se pridobijo podatki za oceno možnih tveganj kontaminacije in zagotovi vzdrževanje okolja za sterilne/aseptične operacije v dokazano ustreznem stanju.

VIII.3.2 Mejne vrednosti za okoljsko spremljanje koncentracije delcev v zraku za območje vsakega razreda so navedene v preglednici 5.

Preglednica 5

Najvišja dovoljena koncentracija skupnega števila delcev pri spremljanju

Razred	Najvišje mejne vrednosti za skupno število delcev $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Najvišje mejne vrednosti za skupno število delcev $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	v mirovanju	v obratovanju	v mirovanju	v obratovanju
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	ni vnaprej določeno ⁽¹⁾	29 300	ni vnaprej določeno ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Za razred D mejne vrednosti v obratovanju niso vnaprej določene. Proizvajalec določi mejne vrednosti v obratovanju na podlagi ocene tveganja in rutinskih podatkov, kadar je to ustrezno.

Opomba 1: Mejne vrednosti delcev iz preglednice za stanje v mirovanju se dosežejo po kratkem obdobju čiščenja, opredeljenem med kvalifikacijo (orientacijska vrednost manj kot 20 minut), po zaključku operacij, ko osebe ni prisotno.

Opomba 2: Občasna navedba števila makro delcev, zlasti $\geq 5 \mu\text{m}$, v razredu A se lahko šteje za napačno štetje zaradi elektronskega šuma, razpršene svetlobe, koincidenčne izgube itd. Vendar lahko zaporedne ali redne nizke ravni kažejo na morebiten pojav kontaminacije in jih je zato treba preiskati. Takšni dogodki lahko kažejo na predčasno okvaro filtrirnega sistema za dovod zraka v prostor, na okvaro opreme ali pa so lahko tudi znak slabih praks med nastavitvijo in rutinskim delovanjem naprave.

VIII.3.3 Za razred A se spremljanje delcev izvaja ves čas kritičnega procesiranja, tudi pri sestavljanju opreme.

VIII.3.4 Območje razreda A se spremlja neprekinjeno (za delce $\geq 0,5 \mu\text{m}$ oziroma $\geq 5 \mu\text{m}$) in z ustrezno hitrostjo pretoka vzorca (najmanj 28 litrov (1 ft³) na minuto), tako da se zajamejo vsi posegi, prehodni dogodki in morebitno poslabšanje sistema. Sistem vsak posamezen rezultat vzorčenja poveže z opozorilnimi ravni in mejnimi vrednostmi ukrepanja tako pogosto, da je mogoče ugotoviti vsako morebitno odstopanje in se nanj pravočasno odzvati. Alarmi se sprožijo, če so presežene opozorilne ravni. V postopkih se opredelijo ukrepi, ki jih je treba sprejeti kot odziv na opozorila, vključno z upoštevanjem dodatnega mikrobiološkega spremljanja.

- VIII.3.5 Priporočljivo je, da se podoben sistem uporabi za območje razreda B, čeprav se lahko pogostost vzorčenja zmanjša. Območje razreda B se spremlja tako pogosto in z ustrežno velikostjo vzorca, da se zagotovi, da program zajame vsako povečanje stopnje kontaminacije in poslabšanje sistema. Če so opozorilne ravni presežene, se sprožijo alarmi.
- VIII.3.6 Pri izbiri sistema spremljanja je treba upoštevati vsako tveganje, ki ga predstavljajo snovi, uporabljene v proizvodnem postopku (npr. tiste, ki vključujejo žive organizme, izdelke v prahu ali radiofarmacevtske izdelke), ki lahko povzročijo biološko ali kemično nevarnost ali nevarnost sevanja.
- VIII.3.7 V primeru, da so kontaminanti prisotni zaradi vključenih procesov in lahko poškodujejo števec delcev ali predstavljajo nevarnost (npr. živi organizmi, izdelki v prahu in nevarnost sevanja), morata biti pogostost in uporabljena strategija ustrezni za zagotovitev okoljske klasifikacije pred izpostavljenostjo tveganju in po njej. Da se zagotovi celovito spremljanje procesa, kadar je to primerno, je treba razmisliti o okrepljenem spremljanju viabilnih delcev. Poleg tega se spremljanje izvaja med simuliranimi postopki v ustreznih časovnih intervalih. Opredeljeni pristop je del strategije nadzora kontaminacije.
- VIII.3.8 Velikost vzorcev za spremljanje, odvzetih z uporabo avtomatiziranih sistemov, je običajno odvisna od stopnje vzorčenja uporabljenega sistema. Ni nujno, da je prostornina vzorca enaka tisti, ki se uporablja za formalno klasifikacijo čistih prostorov in opreme za čist zrak. Obseg vzorcev za spremljanje je treba utemeljiti.

VIII.4 Spremljanje stanja okolja in osebja – viabilni delci

- VIII.4.1 Kadar se izvajajo aseptične operacije, se zahteva pogosto mikrobiološko spremljanje s kombinacijo metod, kot so sedimentacijske plošče, volumetrično vzorčenje zraka, vzorčenje rokavic, oblačil in površin (npr. brisi in kontaktne plošče). Natančneje:

- Spremljanje viabilnih delcev se izvaja v čistih prostorih, ko ne potekajo običajne proizvodne dejavnosti (npr. po razkuževanju, pred začetkom proizvodnje, ob zaključku serije in po obdobju zaustavitve), in v povezanih prostorih, ki se niso uporabljali, da se odkrijejo morebitni primeri kontaminacije, ki bi lahko vplivali na kontrole v čistih prostorih. V primeru incidenta se lahko za preverjanje učinkovitosti korektivnih ukrepov (npr. čiščenje in razkuževanje) uporabijo dodatne lokacije vzorčenja.
- Neprekinjeno spremljanje viabilnih delcev v zraku v razredu A (npr. vzorčenje zraka ali sedimentacijske plošče) se izvaja ves čas trajanja kritičnega procesiranja, vključno s sestavljanjem opreme (aseptična namestitve) in kritičnim procesiranjem. Podoben pristop se upošteva za čiste prostore razreda B na podlagi tveganja vpliva na aseptično procesiranje. Spremljanje se izvaja tako, da se zajamejo vsi posegi, prehodni dogodki in kakršno koli poslabšanje sistema ter da se prepreči tveganje, ki bi ga povzročili posegi pri spremljanju.

Uporabljena metoda vzorčenja se utemlji kot del strategije nadzora kontaminacije in dokazano ne sme imeti škodljivega vpliva na vzorce pretoka zraka v okoljih razredov A in B. Površine čistih prostorov in opreme se spremljajo ob koncu postopka.

- VIII.4.2 Spremljanje osebja se izvaja na podlagi ocene tveganja, s katero se ocenijo lokacije, vrsta in pogostost spremljanja glede na opravljene dejavnosti in bližino kritičnih območij. Mikrobno spremljanje osebja na območjih razredov A in B je bistvenega pomena. Kadar so operacije ročne (npr. aseptično mešanje ali polnjenje), se večji poudarek nameni mikrobiološkemu spremljanju oblačil, izvedeni ukrepi spremljanja pa se utemeljijo v okviru strategije nadzora kontaminacije.

- VIII.4.3 Spremljanje vključuje vzorčenje osebja v rednih časovnih intervalih med procesom. Vzorčenje osebja se izvede tako, da ne ogroža procesa. Posebno pozornost je treba nameniti spremljanju osebja po vključitvi v kritične posege (najmanj rokavice, lahko pa je treba spremljati tudi druge dele obleke, če je to primerno za proces) in ob vsakem izhodu iz čistega prostora razreda B (rokavice in obleka).
- VIII.4.4 Kadar se po kritičnih posegih izvaja spremljanje rokavic, je treba zunanje rokavice zamenjati pred nadaljevanjem dejavnosti. Kadar se po kritičnih posegih zahteva spremljanje obleke, je treba obleko zamenjati pred nadaljevanjem dejavnosti v čistem prostoru.
- VIII.4.5 Če spremljanje rutinsko izvaja proizvodno osebje, je potreben redni nadzor s strani enote za kakovost.
- VIII.4.6 Proizvajalci lahko razmislijo o sprejetju ustreznih alternativnih sistemov spremljanja, kot so hitre metode, da bi pospešili odkrivanje težav z mikrobiološko kontaminacijo in zmanjšali tveganja za izdelek. Te hitre in avtomatizirane metode mikrobiološkega spremljanja se lahko sprejmejo po tem, ko se z validacijo dokaže njihova enakovrednost ali prednost v primerjavi z uveljavljenimi metodami.
- VIII.4.7 Vzpostavljeni so postopki za oceno in razlago ustreznih ukrepov (kadar je to potrebno) glede na rezultate, pridobljene z vzorčenjem. Na voljo so podporni podatki o učinkovitosti obnovitve za izbrane metode vzorčenja. Mejne vrednosti ukrepanja za kontaminacijo z viabilnimi delci so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6

Mejne vrednosti ukrepanja za kontaminacijo z viabilnimi delci

Razred	Vzorec zraka CFU/m ³	Sedimentacijske plošče (premer 90 mm) CFU/4 ure ⁽¹⁾	Kontaktne plošče (premer 55 mm), CFU/ploščo ⁽²⁾	Odtisi rokavic, ki vključujejo 5 prstov na obeh rokah, CFU/ rokavico
A	Brez rasti ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

⁽¹⁾ — Sedimentacijske plošče so izpostavljene v času trajanja operacij (vključno z namestitvijo opreme) v območjih razreda A in B ter se po potrebi zamenjajo po največ štirih urah (čas izpostavljenosti temelji na validaciji, vključno s študijami obnovitve, in ne sme negativno vplivati na primernost uporabljenega medija).

— Za območja razreda C in D čas izpostavljenosti (največ štiri ure) in pogostost izpostavljenosti temeljita na načelih obvladovanja tveganj za kakovost.

— Posamezne sedimentacijske plošče so lahko izpostavljene manj kot štiri ure.

⁽²⁾ Mejne vrednosti za kontaktno ploščo se uporabljajo za površine opreme, prostora in obleke v območjih razreda A in B. Rutinsko spremljanje obleke se običajno ne zahteva za območja razredov C in D, odvisno od njihove funkcije.

⁽³⁾ Pri razredu A mora vsaka rast sprožiti preiskavo.

Opomba 1: Vrste metod spremljanja, navedene v zgornji preglednici, so primeri, uporabijo pa se lahko tudi druge metode, če lahko zagotovijo informacije v celotnem kritičnem procesu, v katerem je izdelek lahko kontaminiran (npr. priprava aseptične linije, aseptično procesiranje, polnjenje in polnjenje liofilizatorja).

Opomba 2: za mejne vrednosti se v celotnem dokumentu uporabljajo CFU. Če se uporabljajo drugačne ali nove tehnologije, s katerimi so rezultati prikazani drugače kot s CFU, proizvajalec znanstveno utemelji uporabljene mejne vrednosti in jih po možnosti poveže s CFU.

VIII.4.8 Mikroorganizmi, odkriti na območjih razredov A in B, se opredelijo do ravni vrste, oceni pa se tudi morebitni vpliv takih mikroorganizmov na kakovost izdelka (za vsako zadevno serijo) in splošno stanje nadzora. Identifikacija mikroorganizmov, odkritih na območjih razredov C in D, se po potrebi šteje za del strategije nadzora kontaminacije, na primer kadar so presežene mejne vrednosti ukrepanja ali opozorilne ravni, ali po izolaciji organizmov, ki lahko kažejo na izgubo nadzora ali poslabšanje čistoče, ali izolaciji organizmov, ki jih je težko nadzorovati, kot so sporogeni mikroorganizmi in plesni, in se mora izvajati dovolj pogosto, da se ohrani aktualno pojmovanje značilne flore teh območij.

VIII.5 **Simulacija aseptičnega procesa (znana tudi kot polnjenje gojišč)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1 Redno preverjanje učinkovitosti kontrol, vzpostavljenih za aseptično procesiranje, vključuje simulacijo aseptičnega procesa z uporabo sterilnega hranilnega gojišča in/ali nadomestka namesto izdelka. Hranilno gojišče in/ali nadomestek se izbere na podlagi sposobnosti gojišča in/ali nadomestka, da med aseptičnim procesom posnema fizične lastnosti izdelka, ki predstavljajo tveganje za sterilnost izdelka. Kadar lahko faze procesiranja posredno vplivajo na viabilnost kakršne koli vnesene mikrobiološke kontaminacije (npr. aseptično proizvedene poltrdne snovi, praški, trdne snovi, mikrokroglice, liposomi in druge formulacije, pri katerih se izdelek ohlaja, segreva ali liofilizira), se razvijejo alternativni postopki, ki čim bolj ustrezajo tem operacijam. Kadar se v delih simulacije aseptičnega procesa uporabljajo nadomestni materiali, kot so pufri, nadomestni material ne sme zavirati rasti morebitne kontaminacije.

Simulacija aseptičnega procesa ni primarno sredstvo za validacijo aseptičnega procesa ali vidikov aseptičnega procesa. Učinkovitost aseptičnega procesa se določi z zasnovo in kontrolami procesa, usposabljanjem in vrednotenjem podatkov o spremljanju.

VIII.5.2 Simulacija aseptičnega procesa čim bolj posnema rutinski proces aseptične proizvodnje in vključuje vse kritične proizvodne korake, zlasti naslednje:

- (a) s simulacijo aseptičnega procesa se ocenijo vse aseptične operacije, izvedene po ciklih sterilizacije in dekontaminacije materialov, uporabljenih v procesu, do točke, ko se vsebnik zapre;
- (b) za formulacije, ki jih ni mogoče filtrirati, se ocenijo vsi dodatni aseptični koraki;
- (c) kadar se aseptična proizvodnja izvaja v inertni atmosferi, se inertni plin v simulaciji procesa nadomesti z zrakom, razen če je predvidena anaerobna simulacija;
- (d) pri procesih, ki zahtevajo dodajanje sterilnih praškov, se uporablja sprejemljiv nadomestni material v istih vsebnikih, kot se uporabljajo v procesu, ki se ocenjuje;
- (e) izogibati se je treba ločenim simulacijam posameznih operacij enote (npr. procesov, ki vključujejo sušenje, mešanje, drobljenje in delitev sterilnega prahu). Vsaka uporaba posameznih simulacij mora biti podprta z dokumentirano utemeljitvijo in zagotavljati, da seštevke posameznih simulacij še naprej v celoti pokriva celoten proces;
- (f) postopek simulacije procesa za liofilizirane izdelke predstavlja celotno verigo aseptičnega procesiranja, vključno s polnjenjem, prevozom, polnjenjem v liofilizator, reprezentativnim trajanjem namestitve v komori, praznjenjem in zapiranjem pod določenimi, dokumentiranimi in utemeljenimi pogoji, ki predstavljajo najslabše obratovalne parametre;

⁽³⁵⁾ V tej prilogi „simulacija aseptičnega procesa“ pomeni simulacijo celotnega procesa aseptične proizvodnje, da se preveri, ali je ustrezen za zagotovitev sterilnosti/preprečitev kontaminacije med proizvodnjo. Vključuje vse operacije, povezane z rutinsko proizvodnjo, kot so sestavljanje opreme, formulacija, polnjenje, liofilizacija in po potrebi zapiranje.

- (g) simulacija procesa liofilizacije posnema vse vidike procesa, razen tistih, ki lahko vplivajo na viabilnost ali obnavljanje kontaminantov. Izogibati se je treba na primer vrenju ali dejanskemu zamrzovanju raztopine. Dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri določanju načrta simulacije aseptičnega procesa, po potrebi vključujejo:
- uporabo zraka za prekinitev vakuumu namesto dušika ali drugih procesnih plinov;
 - ponovitev najdaljšega intervala med sterilizacijo liofilizatorja in njegovo uporabo;
 - ponovitev najdaljšega intervala med filtracijo in liofilizacijo;
 - količinske vidike najslabših možnih situacij, npr. nalaganje največjega števila pladnjev, ponovitev najdaljšega trajanja nalaganja, ko je komora izpostavljena okolju.
- VIII.5.3 Pri simulaciji aseptičnega procesa se upoštevajo aseptične manipulacije in posegi, za katere je znano, da se pojavljajo med običajno proizvodnjo in v najslabših možnih primerih, ter naslednje:
- (a) inherentni in korektivni posegi, ki so reprezentativni za rutinski proces, se izvajajo na podoben način in podobno pogosto kot med rutinskim aseptičnim procesom;
 - (b) vključitev in pogostost posegov v simulacijo aseptičnega procesa temeljita na ocenjenih tveganjih za sterilnost izdelka.
- VIII.5.4 Simulacija aseptičnega procesa se ne uporablja za upravičevanje praks, ki predstavljajo nepotrebno tveganje kontaminacije.
- VIII.5.5 Za pripravo načrta simulacije aseptičnega procesa so pomembni naslednji elementi:
- (a) opredelitev najslabših možnih pogojev, ki zajemajo ustrezne spremenljivke, kot sta velikost vsebnika in hitrost linije, ter njihov vpliv na proces. Rezultat ocene mora upravičiti izbrane spremenljivke;
 - (b) opredelitev reprezentativnih velikosti kombinacij vsebnikov/zapiral, ki jih je treba uporabiti za validacijo. Za validacijo iste konfiguracije vsebnika/zapirala za različne izdelke se lahko uporabi pristop testiranja na skrajnih vrednostih ali matričnega testiranja, kadar je enakovrednost procesa znanstveno utemeljena;
 - (c) opredelitev najdaljšega dovoljenega časa zadrževanja izdelka in opreme, izpostavljene med aseptičnim procesom;
 - (d) opredelitev prostornine, napolnjene na vsebnik, ki mora biti zadostna, da se zagotovi stik gojišča z vsemi površinami opreme in komponent, ki lahko neposredno kontaminirajo izdelek. Z uporabljenim prostornino je treba tudi zagotoviti, da je dovolj prostora za morebitno rast mikrobov in da je med inšpekcijskim pregledom mogoče zaznati motnost;
 - (e) zamenjava inertnega plina, ki se uporablja v rutinskem procesu aseptične proizvodnje, z zrakom, razen če je predvidena anaerobna simulacija. V tem primeru se šteje, da je vključitev občasnih anaerobnih simulacij v splošno validacijsko strategijo ustrezna;
 - (f) biti mora zagotovljeno, da lahko na izbranih hranilnih gojiščih rastejo določena skupina referenčnih mikroorganizmov, kot je opisana v ustrezni farmakopeji, in ustrezno reprezentativni lokalni izolati ⁽³⁶⁾;
 - (g) metoda odkrivanja mikrobiološke kontaminacije se znanstveno utemelji, da se zagotovi zanesljivo odkrivanje kontaminacije;

⁽³⁶⁾ V tej prilogi „lokalni izolati“ pomenijo ustrezno reprezentativne mikroorganizme lokacije, ki se pogosto obnovijo s spremljanjem stanja okolja v conah/območjih določenega razreda, zlasti območjih razredov A in B, s spremljanjem osebja ali pozitivnimi rezultati preskusov sterilnosti.

- (h) simulacija procesa mora trajati dovolj dolgo, da se preskusijo postopek, operaterji, ki izvajajo posege, spremembe izmen in primernost okolja procesiranja;
 - (i) če proizvajalec dela v različnih ali daljših izmenah, mora biti simulacija aseptičnega procesa zasnovana tako, da zajame dejavnike, značilne za te izmene, ki lahko predstavljajo tveganje za sterilnost izdelka, na primer najdaljši čas, ko je lahko operater prisoten v čistem prostoru;
 - (j) simulacija običajnih prekinitev aseptične proizvodnje, ko proces miruje (npr. menjava izmene, polnjenje dozirnih posod, uvedba dodatne opreme);
 - (k) zagotavljanje, da se spremljanje stanja okolja izvaja v skladu z zahtevami za rutinsko proizvodnjo in med celotnim trajanjem simulacije procesa;
 - (l) v primeru kampanjske proizvodnje, na primer pri uporabi pregradnih tehnologij ali proizvodnji sterilnih učinkovin, se preučita zasnova in izvedba simulacije procesa, tako da se simulirajo tveganja, povezana z začetkom in koncem kampanje, ter dokaže, da trajanje kampanje ne predstavlja tveganja;
 - (m) izvedba simulacije aseptičnega procesa ob koncu proizvodnje ali kampanje se lahko uporabi kot dodatno zagotovilo; vendar tak pristop ne more nadomestiti simulacije rutinskega aseptičnega procesa.
- VIII.5.6 Pri sterilnih učinkovinah mora biti serija dovolj velika, da predstavlja rutinsko operacijo, simulira operacijo v najslabšem možnem primeru in zajema vse površine, ki bi lahko prišle v stik s sterilnim izdelkom. Poleg tega se vsi materiali za simulacijo (nadomestki ali gojišče) mikrobiološko evalvirajo. Materiali za simulacijo zadostujejo za zagotovitev zanesljivosti ocene postopka, ki se simulira, in ne smejo ovirati obnavljanja mikroorganizmov.
- VIII.5.7 Simulacija aseptičnega procesa se izvede kot del začetne validacije z vsaj tremi zaporednimi zadovoljivimi simulacijskimi preskusi, ki zajemajo vse delovne izmene, v katerih lahko poteka aseptični proces. Poleg tega je simulacija aseptičnega procesa obvezna tudi po vsaki bistveni spremembi operativnih praks, objektov, storitev ali opreme, ki bi lahko vplivala na zagotavljanje sterilnosti izdelka (npr. sprememba ogrevalnih, prezračevalnih in klimatskih sistemov, opreme, spremembe procesa, števila izmen ali števila osebja, ali po dolgotrajnejšem zaprtju obrata). Poleg tega se simulacija aseptičnega procesa (periodična ponovna validacija) običajno ponovi dvakrat letno (približno vsakih šest mesecev) za vsak aseptični proces, vsako polnilno linijo in vsako izmeno. Vsak operater letno sodeluje v vsaj eni uspešni simulaciji aseptičnega procesa. Treba je razmisliti o izvedbi simulacije aseptičnega procesa po zadnji seriji pred zaustavitvijo, pred dolgimi obdobji nedejavnosti ali pred razgradnjo (tj. dokončno odstranitvijo iz proizvodnega procesa) ali premestitvijo linije.
- VIII.5.8 Pri ročnih operacijah (npr. aseptično mešanje ali polnjenje) se vsaka vrsta vsebnika, zapiralo vsebnika in sklop opreme najprej validirajo, pri čemer vsak operater sodeluje v vsaj treh zaporednih uspešnih simulacijah aseptičnega procesa, nato pa se ponovno validirajo z eno simulacijo aseptičnega procesa približno vsakih šest mesecev za vsakega operaterja. Velikost serije za simulacijo aseptičnega procesa mora biti enaka velikosti serije, ki se uporablja v rutinskem procesu aseptične proizvodnje.
- VIII.5.9 Število procesiranih (napolnjenih) enot za simulacijo aseptičnega procesa mora biti zadostno za učinkovito simulacijo vseh dejavnosti, ki so značilne za proces aseptične proizvodnje. Utemeljitev števila enot, ki jih je treba napolniti, se obravnava kot del strategije nadzora kontaminacije. Običajno se napolni najmanj 5 000 do 10 000 enot. Za majhne serije (npr. manjše od 5 000 enot) je število vsebnikov za simulacijo aseptičnega procesa vsaj enako velikosti proizvodne serije.

VIII.5.10 Napolnjene enote za simulacijo aseptičnega procesa se pred inkubacijo pretresejo, zavrtijo ali obrnejo, da se zagotovi stik gojišča z vsemi notranjimi površinami v vsebniku. Vse integralne enote iz simulacije aseptičnega procesa je treba inkubirati in oceniti, vključno z enotami z napakami, ki nimajo kritičnega vpliva na celovitost vsebnika (npr. tiste z estetskimi napakami), ali tistimi, pri katerih so bili med procesom opravljeni nedestruktivni kontrolni pregledi.

Če se enote med simulacijo procesa zavržejo in se ne inkubirajo, morajo biti primerljive z enotami, zavrženimi med rutinskim polnjenjem, in se to izvede le, če standardni operativni postopki, ki se uporabljajo v proizvodnji, določajo, da je treba enote odstraniti v enakih okoliščinah (tj. vrsta posega, lokacija linije, določeno število odstranjenih enot). V nobenem primeru se med posegom polnjenja gojišč ne sme odstraniti več enot kot med proizvodnjo. Primeri lahko vključujejo enote, ki se odstranijo med rutinsko proizvodnjo po postopku nastavitve ali po določeni vrsti posega.

VIII.5.11 Kadar proizvodni proces vključuje materiale, ki so v stiku s površino izdelka, vendar se nato zavržejo (npr. z izpiranjem izdelka), se zavrženi material simulira s hranilnim gojiščem in inkubira kot del simulacije aseptičnega procesa, razen če je mogoče jasno dokazati, da ta proces zavrženja ne vpliva na sterilnost izdelka.

VIII.5.12 Napolnjene enote za simulacijo aseptičnega procesa se inkubirajo v prozornem vsebniku, da se zagotovi vizualno zaznavanje rasti mikrobov. Kadar vsebniki proizvoda niso prozorni (npr. rjavo steklo, neprozorna plastika), se lahko za lažje odkrivanje kontaminacije nadomestijo s prozornimi vsebniki enake konfiguracije. Kadar jih ni mogoče nadomestiti s prozornimi vsebniki enake konfiguracije, se razvije in validira primerna metoda za odkrivanje rasti mikrobov. Mikroorganizmi, izolirani iz kontaminiranih enot, se identificirajo do ravni vrste, kadar je to mogoče, v pomoč pri določanju verjetnega vira kontaminanta.

VIII.5.13 Napolnjene enote za simulacijo aseptičnega procesa se inkubirajo brez nepotrebnega odlašanja, da se doseže največja možna obnovitev morebitne kontaminacije. Izbira pogojev inkubacije in njenega trajanja se znanstveno utemelji in validira, da se zagotovi ustrezna raven občutljivosti za odkrivanje mikrobiološke kontaminacije.

VIII.5.14 Po zaključku inkubacije napolnjene enote za simulacijo aseptičnega procesa pregleda osebje, ki je ustrezno usposobljeno in kvalificirano za odkrivanje mikrobiološke kontaminacije. Takšen pregled se opravi v pogojih, ki olajšajo ugotavljanje morebitne mikrobiološke kontaminacije. Poleg tega se na vzorcih napolnjenih enot opravi pozitivna kontrola z inokulacijo z ustreznim obsegom referenčnih organizmov in ustrezno reprezentativnih lokalnih izolatov.

VIII.5.15 Cilj je ničelna rast. Vsaka kontaminirana enota se šteje za neuspešno simulacijo aseptičnega procesa in izvedejo se naslednji ukrepi:

- (a) preiskava za določitev najverjetnejšega temeljnega vzroka oziroma vzrokov;
- (b) določitev in izvajanje ustreznih korektivnih ukrepov;
- (c) izvede se zadostno število uspešnih zaporednih simulacij aseptičnega procesa (običajno najmanj tri), da se dokaže, da je proces ponovno pod nadzorom;
- (d) takoj se pregledajo vse ustrezne evidence v zvezi z aseptično proizvodnjo od zadnje uspešne simulacije aseptičnega procesa. Rezultat pregleda vključuje oceno tveganja morebitnih napak v serijah, proizvedenih od zadnje uspešne simulacije aseptičnega procesa. Poleg tega se v obseg preiskave vključijo vse druge serije, ki niso dane na trg. Pri vsaki odločitvi glede njihovega statusa sproščanja se upošteva izid preiskave;
- (e) vsi izdelki, ki so bili proizvedeni v liniji po neuspešni simulaciji procesa, se dajo v karanteno, dokler neuspešnost simulacije procesa ni uspešno rešena;

- (f) če se v preiskavi temeljnega vzroka pokaže, da je bila napaka povezana z dejavnostjo operaterja, se sprejmejo ukrepi za omejitev dejavnosti vključenega operaterja do ponovnega usposabljanja in ponovne kvalifikacije;
- (g) proizvodnja se nadaljuje šele po uspešni ponovni validaciji.
- VIII.5.16 Vse simulacije aseptičnega procesa se v celoti dokumentirajo in vključujejo uskladitev obdelanih enot (npr. napolnjene enote, inkubirane in neinkubirane enote). Utemeljitev za napolnjene in neinkubirane enote se vključi v dokumentacijo. Zabeležijo se vsi ukrepi, izvedeni med simulacijo aseptičnega procesa, vključno s časom začetka in konca vsakega posega ter udeleženi osebami. Vsi podatki o mikrobiološkem spremljanju in drugi podatki o preskušanju se zabeležijo v evidenco serije iz simulacije aseptičnega procesa.
- VIII.5.17 Simulacija aseptičnega procesa se prekine le v okoliščinah, v katerih pisni postopki zahtevajo enako ravnanje s komercialnimi serijami. V takih primerih se izvede in dokumentira preiskava.
- VIII.5.18 Validacijo aseptičnega procesa je treba ponoviti, kadar poseben aseptični proces dlje časa ni bil izveden ali kadar pride do spremembe procesa, opreme, postopkov ali okolja, ki bi lahko vplivala na aseptični proces, ali kadar se dodajo novi vsebniki za izdelke ali kombinacije vsebnikov in zapiral.

ODDELEK IX

NADZOR KAKOVOSTI

- IX.1 Potrebno je razpoložljivo osebje, ki je ustrezno usposobljeno in ima ustrezne izkušnje s področja mikrobiologije, zagotavljanja sterilnosti in poznavanja procesov za podporo pri načrtovanju proizvodnih dejavnosti, ureditvi spremljanja stanja okolja in vseh preiskavah, s katerimi se ocenjuje vpliv mikrobiološko povezanih dogodkov na varnost sterilnega izdelka.
- IX.2 Specifikacije za surovine, komponente in izdelke vključujejo zahteve za mejne vrednosti za mikrobe, delce in endotoksine/pirogene, kadar je to potrebno glede na podatke o spremljanju in splošno strategijo nadzora kontaminacije.
- IX.3 Preskus mikrobne obremenitve se izvede za vsako serijo tako za aseptično polnjene izdelke kot za končno sterilizirane izdelke, rezultati pa se upoštevajo kot del končnega pregleda serije. Mejne vrednosti za mikrobno obremenitev tik pred končnim filtrom za sterilizacijo ali procesom končne sterilizacije se določijo ob upoštevanju učinkovitosti uporabljene metode. Vzorci se odvzamejo tako, da so reprezentativni za najslabši možni scenarij (npr. ob koncu časa zadrževanja). Kadar so za končno sterilizirane izdelke določeni parametri sterilizacije s pretiranim uničenjem (*overkill*)⁽³⁷⁾, se mikrobna obremenitev spremlja v ustreznih načrtovanih intervalih.
- IX.4 Za izdelke, odobrene za parametrično sproščanje, se pred začetkom sterilizacijskega cikla za napolnjen izdelek pripravi podporni program spremljanja mikrobne obremenitve pred sterilizacijo in se za vsako serijo izvede preskus mikrobne obremenitve. Mesta vzorčenja napolnjenih enot pred sterilizacijo temeljijo na najslabšem možnem scenariju in so reprezentativna za serijo. Opredelijo se vsi organizmi, odkriti med preskušanjem mikrobne obremenitve, in določi njihov vpliv na učinkovitost procesa sterilizacije. Po potrebi se spremlja tudi raven endotoksinov/pirogenov.
- IX.5 Preskus sterilnosti, ki se uporabi na končnem izdelku, je treba validirati za zadevni izdelek. Ta preskus je le zadnji v nizu kritičnih nadzornih ukrepov, s katerimi se zagotovi sterilnost, in se ne sme uporabiti za zagotovitev sterilnosti izdelka, ki ne izpolnjuje ustreznih parametrov zasnove, postopkov ali validacije.

⁽³⁷⁾ V tej prilogi „sterilizacija s pretiranim uničenjem“ pomeni proces, ki zadostuje za zmanjšanje števila mikroorganizmov za najmanj 12 log₁₀, pri čemer je vrednost D najmanj 1 minuta.

- IX.6 Preskus sterilnosti se izvede v aseptičnih pogojih. Poleg tega morajo biti vzorci, odvzeti za preskušanje sterilnosti, reprezentativni za celotno serijo, vendar morajo vključevati zlasti vzorce, odvzete iz delov serije, za katere se šteje, da so najbolj izpostavljeni tveganju kontaminacije, na primer:
- pri izdelkih, ki so bili napolnjeni aseptično, vzorci vključujejo vsebnike, napolnjene na začetku in na koncu serije. O odvzemu dodatnih vzorcev se razmisli na podlagi tveganja (npr. po kritičnih posegih);
 - pri izdelkih, ki so bili toplotno sterilizirani v svojih končnih vsebnikih, morajo biti odvzeti vzorci reprezentativni za najslabše možne lokacije (npr. potencialno najhladnejši ali najpočasneje segrevajoči se del vsake naložitve);
 - za proizvode, ki so bili liofilizirani, se odvzamejo vzorci iz različnih polnitev liofilizatorja.
- Opomba: Če proizvodni postopek vodi do podserij (npr. pri končno steriliziranih izdelkih), je treba odvzeti vzorce iz vsake podserije in opraviti preskus sterilnosti za vsako podserijo. Po potrebi je treba razmisliti o izvajanju ločenih preskusov za druge preskuse končnih izdelkov.
- IX.7 Kadar rezultata preskusa sterilnosti ni mogoče pridobiti pred sprostitvijo, ker je rok uporabnosti izdelka prekratek, je treba znanstveno utemeljiti in dokumentirati dodatne kontrole in spremljanje procesa in/ali alternativne preskusne metode, ki se izvajajo za ublažitev ugotovljenih tveganj.
- IX.8 Noben proces (npr. z uparjenim vodikovim peroksidom, ultravijolično svetlobo), ki se uporablja za dekontaminacijo zunanjih površin vzorcev pred preskušanjem sterilnosti, ne sme negativno vplivati na občutljivost preskusne metode ali zanesljivost vzorca.
- IX.9 Gojišča, ki se uporabljajo za preskušanje izdelkov, se pred uporabo preskusijo z nadzorom kakovosti v skladu s farmakopejo. Gojišča, ki se uporabljajo za spremljanje stanja okolja in simulacijo aseptičnega procesa, se pred uporabo preskusijo za spodbujanje rasti, pri čemer se uporabi znanstveno utemeljena in določena skupina referenčnih mikroorganizmov, vključno z ustrezno reprezentativnimi lokalnimi izolati. Preskušanje nadzora kakovosti gojišč običajno izvede končni uporabnik. Zanašanje na zunanje preskušanje ali preskušanje gojišč s strani dobavitelja je treba utemeljiti ter ustrezno upoštevati pogoje prevoza in pošiljanja.
- IX.10 Podatki o spremljanju stanja okolja in trendih, pridobljeni za območja z določenim razredom, se pregledajo v okviru certificiranja/sprostitve serije izdelka. Na voljo je pisni postopek, v katerem so opisani ukrepi, ki jih je treba sprejeti, če se ugotovi, da podatki, pridobljeni s spremljanjem stanja okolja, odstopajo od trenda ali presegajo določene mejne vrednosti. Za izdelke s kratkim rokom uporabnosti, za katere podatki o okolju za čas proizvodnje niso na voljo, je potreben pregled najnovejših razpoložljivih podatkov. Poleg tega se lahko razmisli o uporabi hitrih/alternativnih metod.
- IX.11 Kadar se pri proizvodnji uporabljajo hitre in avtomatizirane mikrobiološke metode, je treba te metode validirati za zadevne izdelke ali procese.

PRILOGA II

BIOLOŠKA IN IMUNOLOŠKA ZDRAVILA

I. PODROČJE UPORABE

- I.1 Dodatne zahteve iz te priloge se uporabljajo za proizvodnjo, nadzor in preskušanje bioloških in imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen inaktiviranih imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se proizvajajo iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali v epidemiološki enoti, in se uporabljajo za zdravljenje te živali ali teh živali v isti epidemiološki enoti ali za zdravljenje živali v enoti, ki ima potrjeno epidemiološko povezavo.

V celotni prilogi je treba sklicevanje na „biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini“ ali „biološka zdravila“ razumeti tako, da zajema tudi imunološka zdravila.

- I.2 Antibiotiki se na splošno ne štejejo za biološka zdravila. Kljub temu se proizvajalcem svetuje, da upoštevajo zahteve iz te priloge v zvezi s proizvodnimi postopki, opisanimi v tem dokumentu, ki se uporabljajo pri proizvodnji takih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

- I.3 V preglednici 1 so prikazane proizvodne dejavnosti, ki na splošno spadajo na področje uporabe te priloge.

Preglednica 1

Vrsta in izvor snovi	Primer izdelka	Proizvodni koraki, zajeti v tej prilogi, so prikazani s sivo barvo Zahteve dobre proizvodne prakse se povečujejo od predhodnih korakov (npr. zbiranje) do končnih korakov proizvodnje (formulacija, polnjenje). V zgodnejših korakih proizvodnje je treba upoštevati vsaj načela dobre proizvodne prakse.			
		Zbiranje snovi ⁽¹⁾	Mešanje in/ali začetno procesiranje	Izolacija in prečiščevanje	Formulacija, polnjenje
Človeški vir	Encimi in hormoni, pridobljeni iz urina				
Živalski ali rastlinski viri (ki niso gensko spremenjeni/urejeni)	Heparini, insulin, encimi, beljakovine, alergenski ekstrakti, imunoserumi	Zbiranje rastlinskih ali živalskih snovi ⁽²⁾	Rezanje, mešanje in/ali začetna obdelava	Izolacija in prečiščevanje	Formulacija, polnjenje
Virus ali bakterije/ fermentacija/ celična kultura itd.	Virusna ali bakterijska cepiva; encimi, beljakovine	Vzpostavitev in vzdrževanje osnovne celične banke, delovne celične banke, osnovne celične serije, delovne celične serije ⁽³⁾	Celična kultura in/ali fermentacija	Inaktivacija, kadar je primerno, izolacija in prečiščevanje	Formulacija, polnjenje
Biotehnologija – fermentacija/celična kultura	Rekombi- nantni izdelki, monoklonska protitelesa, alergeni, cepiva	Vzpostavitev in vzdrževanje osnovne celične banke in delovne celične banke, osnovne celične serije, delovne celične serije ⁽⁴⁾	Celična kultura in/ali fermentacija	Izolacija, prečiščevanje, modifikacija	Formulacija, polnjenje
Živalski viri (gensko spremenjeni/urejeni)	Rekombi- nantne beljakovine	Glavna in delovna (gensko spremenjena/ urejena) banka	Zbiranje, rezanje, mešanje in/ali začetno procesiranje	Izolacija, prečiščevanje, modifikacija	Formulacija, polnjenje

Vrsta in izvor snovi	Primer izdelka	Proizvodni koraki, zajeti v tej prilogi, so prikazani s sivo barvo Zahteve dobre proizvodne prakse se povečujejo od predhodnih korakov (npr. zbiranje) do končnih korakov proizvodnje (formulacija, polnjenje). V zgodnejših korakih proizvodnje je treba upoštevati vsaj načela dobre proizvodne prakse.			
Rastlinski viri: (gensko spremenjeni/urejeni)	Rekombi- nantne beljakovine, cepiva, alergeni	Glavna in delovna (gensko spremenjena/ urejena) banka	Gojenje, pobiranje ⁽⁵⁾	Začetna ekstrakcija, izolacija, prečiščevanje, modifikacija	Formulacija, polnjenje

⁽¹⁾ Upoštevati je treba načela dobre proizvodne prakse.

⁽²⁾ Za obseg uporabe načel dobre proizvodne prakse glejte oddelek IV.

⁽³⁾ Za obseg uporabe dobre proizvodne prakse glejte oddelek VI.

⁽⁴⁾ Za obseg uporabe dobre proizvodne prakse glejte oddelek VI. Pričakuje se, da bo vzdrževanje delovne celične banke potekalo v okolju dobre proizvodne prakse.

⁽⁵⁾ Uporabljajo se standardi dobre kmetijske prakse in prakse zbiranja vhodnih snovi rastlinskega izvora (GACP).

I.4 Kadar proces od pridobivanja ali izolacije učinkovine iz biološkega vira do proizvodnje končnega izdelka (npr. zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so sestavljena iz celic, virusnih cepiv ali fagov) poteka neprekinjeno, se zahteve te uredbe uporabljajo za celoten proizvodni proces.

II. OSEBJE

II.1 Osebe (vključno s tistim, ki skrbi za čiščenje in vzdrževanje), zaposleno na območjih, kjer se proizvajajo in preskušajo biološka zdravila, se udeleži začetnega in rednega izpopolnjevanja, specifičnega za proizvedene izdelke in njihove naloge, vključno z ukrepi za zaščito izdelka, osebja in okolja, ter po potrebi tudi usposabljanja na področju mikrobiologije.

II.2 Osebe mora biti zaščiteno pred morebitno okužbo z biološkimi povzročitelji, ki se uporabljajo v proizvodnji. V primeru bioloških povzročiteljev, za katere je znano, da povzročajo bolezen pri ljudeh, je treba sprejeti ustrezne ukrepe za preprečitev okužbe osebja, ki dela s povzročiteljem ali s poskusnimi živalmi. Kadar je ustrezno, se omogoči ustrezno cepljenje in spremljanje zdravja ob upoštevanju posebnih značilnosti proizvedenega izdelka (npr. cepivo BCG ⁽¹⁾, cepivo proti steklini, brucelozi, leptospirozi ter tuberkulinsko cepivo) in nalog osebja.

II.3 Kadar zadevno osebo sporoči zdravstveno stanje, ki bi lahko negativno vplivalo na kakovost izdelka, ali tako zdravstveno stanje kako drugače postane očitno, se prepove dostop do proizvodnega ali kontrolnega območja.

II.4 Kadar je to potrebno za zmanjšanje možnosti navzkrižne kontaminacije, se omejitve gibanja vsega osebja (vključno z osebjem za nadzor kakovosti, vzdrževalci in čistilci) uporabljajo na podlagi načel obvladovanja tveganja za kakovost ⁽²⁾. Na splošno osebe ne sme prehajati z območij, kjer je izpostavljeno živim mikroorganizmom, gensko spremenjenim organizmom/genomsko urejenim organizmom, toksinom ali živalim, na območja, kjer se ravna z drugimi izdelki ali različnimi organizmi. Če se takemu prehodu ni mogoče izogniti, se izvedejo ustrezni ukrepi za nadzor kontaminacije, sorazmerni s tveganji.

⁽¹⁾ Cepivo Bacillus Calmette–Guérin (BCG).

⁽²⁾ Osebe, ki vstopa v obvladovano območje, kjer v zadnjih dvanajstih urah ni bilo rokovanja z organizmi v odprtem sistemu, se ne šteje za izpostavljeno tveganju kontaminacije, razen če gre za biološkega povzročitelja, pri katerem v zadevni državi ali na geografskem območju ne obstaja bolezen, ki jo ta povzročitelj povzroča, ali če se za zadevno bolezen izvajajo ukrepi profilakse ali program izkoreninjenja, ki se izvaja v zadevni državi ali geografskem območju.

II.5 Izvedejo se ustrezni ukrepi, s katerimi se prepreči, da bi osebe, ki deluje kot prenašalec, biološke povzročitelje odnašalo izven proizvodnega obrata. Odvisno od vrste biološkega povzročitelja lahko takšni ukrepi vključujejo popolno zamenjavo oblačil in obvezno prhanje pred odhodom z območja proizvodnje.

III. PROSTORI IN OPREMA

III.1 **Prostori**

III.1.1 Prostori morajo biti zasnovani tako, da se obvladujejo tveganja za izdelek in tveganja za okolje. To se lahko doseže z uporabo obvladovanih, čistih ali kontroliranih območij. Zlasti velja naslednje:

- (a) Z živimi biološkimi povzročitelji, ki so zelo patogeni, je treba ravnati v obvladovanih območjih (vključno z operacijami nadzora kakovosti, raziskovalnimi in diagnostičnimi storitvami itd.). Stopnja obvladovanja se prilagodi patogenosti dejavnika.
- (b) Brez poseganja v obvladovalne ukrepe, ki se lahko zahtevajo za nekatere biološke organizme, kot je določeno v točki (a), se lahko proizvodnja bioloških povzročiteljev na splošno izvaja na nadzorovanih območjih, če se izvaja v popolnoma zaprti in sterilizirani opremi ter so vse ustrezne povezave izvedene v skladu z zahtevami iz Priloge I.
- (c) Z inaktiviranimi biološkimi povzročitelji se rokuje na čistih območjih. Čista območja se uporabljajo tudi pri ravnanju z neokuženimi celicami, izoliranimi iz večceličnih organizmov, in po potrebi s filtracijsko steriliziranimi gojišči.
- (d) Operacije v odprtem sistemu, ki vključujejo izdelke ali komponente, ki niso naknadno sterilizirani, se izvajajo v skladu z zahtevami iz Priloge I, kadar je to ustrezno.
- (e) Z izjemo mešanja in nadaljnjih postopkov polnjenja (ali kadar se uporabljajo zaprti sistemi), se v določenem času znotraj območja rokuje samo z enim biološkim povzročiteljem.
- (f) Proizvodne operacije, kot so vzdrževanje celic, priprava gojišč, gojenje virusov itd., ki lahko povzročijo kontaminacijo, se izvajajo v ločenih območjih, razen če se lahko sprejmejo ustrezni organizacijski in tehnični ukrepi za preprečitev kontaminacije.
- (g) Proizvodna območja, na katerih se rokuje z biološkimi povzročitelji, ki so posebej odporni proti razkuževanju (npr. sporogene bakterije), morajo biti ločena in namenjena temu posebnemu namenu, dokler biološki povzročitelji niso inaktivirani, razen če se lahko sprejmejo ustrezni organizacijski in tehnični ukrepi za preprečitev kontaminacije.

III.1.2 V okviru strategije nadzora kontaminacije se stopnja okoljskega nadzora kontaminacije proizvodnih prostorov z delci in mikrobi prilagodi učinkovini, vmesnemu ali končnemu izdelku in proizvodnemu koraku, pri čemer se upoštevajo morebitna raven kontaminacije vhodnih snovi in tveganja za izdelek. Kjer je to ustrezno v skladu z načeli obvladovanja tveganja za kakovost, se program spremljanja stanja okolja dopolni z vključitvijo metod za zaznavanje prisotnosti določenih mikroorganizmov (tj. gostiteljskega organizma, kvasovk, plesni, anaerobov itd.).

III.1.3 Proizvodni in skladiščni prostori, procesi in okoljske klasifikacije morajo biti zasnovani tako, da preprečujejo zunanjo kontaminacijo izdelkov. Kadar procesi niso zaprti in je zato izdelek izpostavljen neposrednemu prostorskemu okolju (npr. med dodajanjem dodatkov, gojišč, pufrov, plinov), se uvedejo ustrezni nadzorni ukrepi, vključno s tehničnim in okoljskim nadzorom. Uporabijo se ustrezni vidiki, obravnavani v Prilogi I, vključno z vidiki, povezanimi z zahtevanimi razredi okolja in povezanim nadzorom.

III.1.4 Enote za obdelavo zraka morajo biti zasnovane, zgrajene in vzdrževane tako, da se čim bolj zmanjša tveganje navzkrižne kontaminacije med različnimi proizvodnimi območji, da se po potrebi zagotovi ustrezno obvladovanje in da so lahko specifične za določeno območje. Na podlagi načel obvladovanja tveganj za kakovost je treba razmisliti o uporabi sistemov z enosmernim prehodom zraka.

- III.1.5 Za procesiranje sterilnih izdelkov se uporabljajo območja s pozitivnim tlakom, vendar je za namene obvladovanja sprejemljiv tudi negativni tlak na posebnih območjih na mestu izpostavljenosti patogenom. Kadar se za aseptično procesiranje snovi s posebnimi tveganji (npr. patogeni) uporabljajo območja z negativnim tlakom ali varne kabine, jih mora obdajati čisto območje s pozitivnim tlakom ustreznega razreda. Te tlačne kaskade morajo biti jasno opredeljene in stalno spremljane z ustreznimi nastavitvami alarma.
- III.1.6 Filtri za odzračevanje morajo biti hidrofobni in validirani za predvideno življenjsko dobo s preskušanjem celovitosti v ustreznih časovnih intervalih na podlagi ustreznih načel obvladovanja tveganj za kakovost.
- III.1.7 Kadar je to potrebno za obvladovanje tveganj kontaminacije, imajo prehodi za opremo in garderobe blokirni mehanizem ali drug ustrezen sistem, ki preprečuje odpiranje več kot enih vrat naenkrat. Garderobe se oskrbujejo z zrakom, filtriranim po enakem standardu kot delovno območje, in so opremljene z napravami za odvajanje zraka, ki zagotavljajo ustrezno kroženje zraka, neodvisno od kroženja zraka na delovnem območju. Prehodi za opremo se običajno prezračujejo na enak način, vendar so lahko sprejemljivi tudi neprezračevani prehodi ali prehodi, ki so opremljeni samo z dovodom zraka.
- III.1.8 Drenažni sistemi morajo biti zasnovani tako, da se lahko odpadne vode učinkovito nevtralizirajo ali dekontaminirajo, da se čim bolj zmanjša tveganje navzkrižne kontaminacije. Upoštevati je treba lokalne predpise, da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije zunanjega okolja glede na tveganje, povezano z biološko nevarno naravo odpadnih materialov.

Obvladovanje

- III.1.9 Obvladovani prostori so zasnovani tako, da jih je mogoče zlahka razkužiti, in imajo naslednje značilnosti:
- (a) nimajo neposrednega prezračevanja navzven.
 - (b) Prezračevanje z zrakom pod negativnim tlakom: Zrak se odvaja skozi filtre HEPA in ne sme ponovno krožiti, razen v istem prostoru in pod pogojem, da se uporablja dodatna filtracija HEPA (običajno se ta pogoj izpolni tako, da se ponovno krožeči zrak usmeri skozi običajne dovodne filtre HEPA za navedeno območje). Recikliranje zraka med območji je sprejemljivo le, če gre skozi dva odvodna filtra HEPA, pri čemer se neprekinjeno spremlja celovitost prvega od obeh, in če obstajajo ustrezni ukrepi za varno odzračevanje odvodnega zraka za primer, da ta filter odpove.

Kadar se območja z negativnim tlakom uporabljajo za obvladovanje zaradi aseptičnega procesiranja snovi s posebnimi tveganji, jih je treba kombinirati s čistim območjem s pozitivnim tlakom ustreznega razreda (zračna zapora s pozitivnim ali negativnim tlakom). Te tlačne kaskade morajo biti jasno opredeljene in stalno spremljane z ustreznimi nastavitvami alarma.
 - (c) Z odstopanjem od točke (b) se zrak iz proizvodnih območij, ki se uporabljajo za ravnanje z eksotičnimi organizmi ⁽³⁾, odvaja skozi dva zaporedna sklopa filtrov HEPA, zrak iz proizvodnih območij pa ne sme ponovno krožiti.
 - (d) Vzpostaviti je treba sistem za zbiranje in razkuževanje tekočih odpadnih materialov, vključno s kontaminiranim kondenzatom iz sterilizatorjev, biogeneratorjev itd. Poleg tega se trdni odpadki, vključno z živalskimi trupli, razkužijo, sterilizirajo ali sežgejo, kot je ustrezno. Onesnaženi filtri se odstranijo z varno metodo.
 - (e) Garderobe so zasnovane in se uporabljajo kot zrakotesni prostori ter so po potrebi opremljene s prostori za umivanje in prhanje. Razlike v zračnem tlaku morajo biti takšne, da ni pretoka zraka med delovnim območjem in zunanjim okoljem ali nevarnosti kontaminacije vrhnjih oblačil, ki se nosijo zunaj območja.

⁽³⁾ V tej prilogi „eksotični organizem“ pomeni biološkega povzročitelja, kadar ustrezna bolezen ne obstaja v zadevni državi ali geografskem območju ali kadar se za bolezen izvajajo ukrepi profilakse ali program izkoreninjenja, ki se izvaja v zadevni državi ali geografskem območju.

- (f) Za prehod opreme je nameščen sistem z zračno zaporo, ki je izdelan tako, da med delovnim območjem in zunanjim okoljem ni pretoka kontaminiranega zraka ali tveganja kontaminacije opreme znotraj te zračne zapore. Zračna zapora mora biti ustrezne velikosti, da omogoča učinkovito površinsko dekontaminacijo materialov, ki prehajajo skozi. Razmisliti je treba o tem, da se na vrata takega prostora namesti časovnik, ki bi omogočal dovolj časa za učinkovit proces dekontaminacije.
- (g) Kadar je primerno, se za varno odstranitev odpadnih materialov in vnos sterilnih predmetov uporabi avtoklav z dvojnimi vrati.

III.1.10 Ukrepi in postopki, ki se izvajajo za obvladovanje zaradi varnosti operaterja in okolja, ne smejo biti v nasprotju s tistimi, ki so potrebni za zagotavljanje kakovosti izdelkov.

Obrat za proizvodnjo več izdelkov

III.1.11 Proizvodnja bioloških sredstev v obratu za proizvodnjo več izdelkov je sprejemljiva, kadar se izvajajo ustrezni ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacije, kot so:

- ukrepi za preprečevanje navzkrižne kontaminacije nepovezanih področij ali opreme (npr. uporaba komponent za enkratno uporabo in inženirskih ukrepov, kot so zaprti sistemi);
- validirani postopki čiščenja in dekontaminacije pred nadaljnjo proizvodnjo drugih izdelkov, ki zajemajo tudi ogrevalni, prezračevalni in klimatski sistem;
- spremljanje okolja v sosednjih območjih – med proizvodnjo ter po končanem čiščenju in dekontaminaciji – specifično za mikroorganizem, ki se proizvaja. Ustrezno se upoštevajo tveganja, ki izhajajo iz uporabe določene opreme za spremljanje (npr. spremljanje delcev v zraku) na območjih, kjer se ravna z živimi in/ali sporogenimi organizmi;
- nadzor gibanja/odstranjevanja izdelkov, opreme, pomožne opreme (npr. za kalibracijo in potrjevanje) in predmetov za enkratno uporabo, da se prepreči kontaminacija drugih območij, drugih izdelkov ali različnih faz izdelka (npr. da se prepreči kontaminacija inaktiviranih ali toksoidnih izdelkov z neinaktiviranimi izdelki);
- kampanjska proizvodnja.

Kadar proizvodnja vključuje izdelavo več majhnih serij iz različnih vhodnih snovi, se pri presoji sprejemljivosti sočasnega dela upoštevajo dejavniki, kot sta zdravstveno stanje darovalcev in tveganje popolne izgube izdelka.

III.1.12 Pri zaključnih operacijah (formulacija, polnjenje in pakiranje) se pri oceni, ali so potrebni namenski prostori, upoštevajo tudi posebne značilnosti zadevnega biološkega izdelka in značilnosti drugih izdelkov, vključno z vsemi nebiološkimi izdelki, ki se obdelujejo v istem obratu.

Drugi nadzorni ukrepi pri zaključnih operacijah lahko vključujejo potrebo po posebnem zaporedju dodajanja, hitrosti mešanja, nadzoru časa in temperature, omejitve izpostavljenosti svetlobi ter postopke obvladovanja in čiščenja v primeru razlitja.

III.2 **Oprema**

III.2.1 Oprema, ki se uporablja pri ravnanju z živimi organizmi in celicami, vključno z opremo, ki se uporablja za vzorčenje, mora biti primerna za preprečevanje kontaminacije med procesiranjem, lažjo dekontaminacijo in sterilizacijo (kjer je primerno) ter preprečevanje zamenjave različnih organizmov ali izdelkov.

Posebna pozornost se nameni nadzornim ukrepom za preprečevanje navzkrižne kontaminacije iz delov opreme, ki niso pritrjeni, kot so cevi, ventili in filtri (npr. ustrezna identifikacija njihove funkcije).

- III.2.2 Oprema, ki se uporablja za shranjevanje bioloških povzročiteljev ali zdravil, mora biti primerna in se uporabljati tako, da se preprečijo morebitne zamenjave. Vsi shranjeni predmeti morajo biti jasno in nedvoumno označeni ter v neprepustnih vsebnikih.
- III.2.3 Kadar je ustrezno, je oprema opremljena s sistemi za evidentiranje in/ali alarmnimi sistemi (npr. oprema, pri kateri je potreben nadzor temperature). Za preprečevanje okvar se izvaja sistem preventivnega vzdrževanja skupaj z analizo trendov evidentiranih podatkov.
- III.2.4 Oprema za zapiranje, ki se uporablja za primarno obvladovanje, je zasnovana in redno preskušana tako, da zagotavlja preprečevanje uhajanja bioloških povzročiteljev v neposredno delovno okolje. Vhodi in izhodi za pline morajo biti zaščiteni tako, da se doseže ustrezno obvladovanje, npr. z uporabo sterilizacijskih hidrofobnih filtrov. Vnos ali odstranitev snovi se izvede z uporabo zaprtega sistema, ki ga je mogoče sterilizirati, ali po možnosti z ustreznim laminarnim pretokom zraka.
- III.2.5 Oprema se po potrebi ustrezno sterilizira z validirano metodo. Oprema, ki se uporablja za prečiščevanje, ločevanje ali koncentracijo, mora biti sterilizirana ali razkužena vsaj med vsako uporabo za različne izdelke. Vpliv metod sterilizacije na učinkovitost in veljavnost opreme se preuči, da se določi življenjska doba opreme.
- III.2.6 Po potrebi se uporabljajo sistemi za čiščenje na mestu proizvodnje ⁽⁴⁾ in sterilizacijo na mestu proizvodnje ⁽⁵⁾. Ventile na posodah za fermentacijo mora biti mogoče popolnoma sterilizirati s paro.
- III.2.7 Za polnjenje zamrzovalnih sušilnikov je potrebno ustrezno čisto/obvladovano območje. Raztovarjanje zamrzovalnih sušilnikov kontaminira neposredno okolje. Zato se pri enostranskih zamrzovalnih sušilnikih čisti prostor dekontaminira, preden se na območje vnese nova proizvodna serija, razen če ta serija vključuje iste organizme. Zamrzovalni sušilniki z dvojnimi vrati se po vsakem ciklu sterilizirajo, razen če se odprejo v čistem prostoru. Sterilizacija zamrzovalnih sušilnikov se izvede v skladu s Prilogo I. V primeru kampanjske proizvodnje jih je treba sterilizirati vsaj po vsaki kampanji.

IV. ŽIVALI

Za uporabo živali ali živalskih snovi pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini veljajo posebne dodatne zahteve:

- (a) biološke snovi in izdelki morajo biti skladni z najnovejšo različico Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini.
- (b) Specifikacije za snovi živalskega izvora upoštevajo vidike, kot so starost, teža in zdravstveno stanje živali, kot je primerno, in v so skladu s pogoji dovoljenja za promet.
- (c) Po potrebi se upoštevajo zahteve farmakopeje, vključno s potrebo po posebnih preskusih v določenih fazah.
- (d) Vzpostavi se zdravstveni program za spremljanje adventivnih snovi, ki vzbujajo skrb (zoonotske bolezni, bolezni izvornih živali). Za vzpostavitev takega programa se pridobi strokovno svetovanje. Pri ocenjevanju dejavnikov tveganja in zmanjševanja tveganja se upoštevajo zlasti poročila iz zanesljivih virov o razširjenosti bolezni v državi. Taki viri vključujejo Svetovno organizacijo za zdravje živali (WOAH) ⁽⁶⁾ ter informacije o programih spremljanja in nadzora zdravja na nacionalni in lokalni ravni.

⁽⁴⁾ V tej prilogi „čiščenje na mestu proizvodnje“ pomeni običajno avtomatizirano metodo, ki se uporablja za čiščenje notranjih površin opreme, cevovodov, posod in pripadajočega pribora, ne da bi jih bilo treba razstaviti.

⁽⁵⁾ V tej prilogi „sterilizacija na mestu proizvodnje“ pomeni običajno avtomatizirano metodo sterilizacije notranjih površin opreme, cevovodov, posod in pripadajočega pribora z uporabo pare, ne da bi jih bilo treba razstaviti.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- (e) Primeri slabega zdravstvenega stanja pri izvornih živalih/živalskih darovalkah se preučijo glede na njihovo primernost in primernost živali, ki so bile v stiku z njimi, za nadaljnjo uporabo (v proizvodnji, kot vir vhodnih snovi in surovin, pri nadzoru kakovosti in preskušanju varnosti). Odločitve se dokumentirajo.

Vzpostavi se postopek povratnega preverjanja, ki se uporablja pri odločanju o nadaljnji ustreznosti biološke učinkovine ali zdravila, v katerem so bile uporabljene ali vključene vhodne snovi ali surovine živalskega izvora. Ta proces odločanja lahko vključuje ponovno preskušanje zadržanih vzorcev iz prejšnjih zbirk iste živali darovalke (kadar je primerno), da se ugotovi zadnje negativno darovanje.

Karenca terapevtskih sredstev, ki se uporabljajo za zdravljenje izvornih živali/živalskih darovalk, se dokumentira in uporabi za odločitve, da se te živali za določena obdobja odstrani iz programa.

- (f) Posebna pozornost se nameni preprečevanju in spremljanju okužb izvornih živali/živalskih darovalk, vključno z obravnavanjem vidikov v zvezi s pridobivanjem, objekti, rejo, postopki biološke zaščite, režimi preskušanja ali nadzorom stelje in krme. To je še posebej pomembno za živali brez specifičnih patogenov (⁷), pri katerih morajo biti izpolnjene zahteve monografije evropske farmakopeje. Za druge kategorije živali (npr. zdrave jate in črede) se opredelita nastanitev in spremljanje zdravstvenega stanja.
- (g) Pri izdelkih, proizvedenih iz živali, ki so bile gensko spremenjene ali katerih genom je bil urejen, je treba zagotoviti sledljivost pri ustvarjanju takih živali iz izvornih živali.
- (h) Objekti za nastanitev živali, ki se uporabljajo pri proizvodnji in nadzoru bioloških učinkovin in zdravil, se ločijo od proizvodnih in kontrolnih območij. Takšni objekti so opremljeni z ustreznimi ukrepi za obvladovanje in/ali čista območja in so ločeni od drugih bivalnih prostorov za živali. Zlasti je pomembno zagotoviti, da so objekti za živali, v katerih so nastanjene živali, ki se uporabljajo za nadzor kakovosti, pri katerem se uporabljajo patogeni biološki povzročitelji, ustrezno obvladovani.
- (i) Na mestu proizvodnje se živali, biološki povzročitelji in preskusi, ki se izvajajo na njih, ustrezno identificirajo, da se prepreči kakršno koli tveganje zamenjave in nadzorujejo vse ugotovljene nevarnosti.
- (j) Izvajajo se ustrezni ukrepi za zagotavljanje kakovosti in sledljivosti snovi živalskega izvora, pridobljenih iz klavnic. Pogodba/dogovor o dobavi s klavnico mora zlasti obravnavati zahtevane ukrepe za zagotovitev sledljivosti pridobljenih snovi ter izvajanje ustreznih higienskih in drugih potrebnih nadzornih ukrepov v klavnici.
- (k) V dobavni verigi in med prevozom živali ali živalskih snovi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se izvaja ustrezen nadzor (na podlagi načel obvladovanja tveganja za kakovost), vključno s podrobno dokumentacijo za zagotovitev sledljivosti. Zagotovi se sledljivost, vključno s premeščanjem snovi med lokacijami začetnega zbiranja, delnega in končnega prečiščevanja, skladišči, vozlišči, združevalci in posredniki. Podrobnosti o takih dogovorih se zabeležijo, vse kršitve pa se evidentirajo, preiščejo in se v zvezi z njimi sprejmejo ukrepi.

⁽⁷⁾ V tej prilogi „brez specifičnih patogenov“ pomeni živali, ki so proste specifičnih patogenov. Take jate ali črede imajo skupno okolje in svoje skrbnike, ki nimajo stika s skupinami, ki niso brez specifičnih patogenov.

V. VHODNE SNOVI IN SUROVINE

- V.1 Vir, izvor in primernost bioloških vhodnih snovi in surovin (npr. kriozaščitnih sredstev, hranilnih celic, reagentov, gojišč, pufrov, seruma, encimov, citokinov, rastnih faktorjev) morajo biti jasno opredeljeni v pisnih specifikacijah. Specifikacije vključujejo zahteve glede kakovosti, ki so potrebne za zagotovitev primernosti snovi za predvideno uporabo in zmanjšanje variabilnosti (zajemajo ustrezne vidike proizvodnje in kontrol). Mikrobiološke kontrole so še posebej pomembne. Določene specifikacije morajo biti v skladu s pogoji dovoljenja za promet. Vhodne snovi in surovine se v različnih fazah proizvodnje ustrezno identificirajo.
- V.2 Če rezultati preskusov, ki so potrebni za sprostitev vhodnih snovi, trajajo dlje časa (npr. preskus sterilnosti), se lahko dovoli procesiranje vhodnih snovi, preden so na voljo rezultati preskusov, če se tveganje uporabe potencialno neustrezne snovi in njen morebitni vpliv na druge serije razumeta in ocenita v skladu z načeli obvladovanja tveganja za kakovost. V takih primerih je sprostitev končnega izdelka pogojena z zadovoljivimi rezultati teh preskusov.
- V.3 Tveganje kontaminacije vhodnih snovi in surovin se oceni med njihovim prehodom po dobavni verigi, s posebnim poudarkom na TSE (transmisivni spongiformni encefalopatiji). Upoštevajo se tudi snovi, ki pridejo v neposredni stik s proizvodno opremo ali izdelkom (kot so gojišča, ki se uporabljajo pri preskusih polnjenja gojišč, in maziva, ki lahko pridejo v stik z izdelkom).
- V.4 Izvede se strategija nadzora za zaščito izdelka ter priprave raztopin, pufrov in drugih dodatkov, ki temelji na načelih iz Priloge I. Kontrole, potrebne za kakovost vhodnih snovi in surovin ter za proces aseptične proizvodnje, so zlasti pomembne za izdelke, pri katerih končna sterilizacija ni mogoča.
- V.5 Kadar je potrebna sterilizacija vhodnih snovi in surovin, se – kjer je to mogoče – izvede s segrevanjem. Po potrebi se lahko za inaktivacijo bioloških materialov uporabijo tudi druge ustrezne metode (npr. obsevanje in filtriranje).
- V.6 Na splošno se je treba izogibati uporabi antibiotikov v zgodnjih fazah proizvodnje za zmanjšanje mikrobne obremenitve (npr. mikrobne obremenitve, povezane s pridobivanjem živih tkiv in celic). Njihova uporaba se ustrezno utemelji. V takih primerih se antibiotiki odstranijo iz proizvodnega procesa v fazi, določeni v dovoljenju za promet.
- V.7 V celotni dobavni verigi se izvajajo ustrezni ukrepi za zagotovitev sledljivosti snovi živalskega in človeškega izvora, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

V postopkih odpoklica se upoštevajo informacije o zdravju darovalca (človeka ali živali), ki vplivajo na kakovost zdravila za uporabo v veterinarski medicini in so na voljo po pridobitvi.

VI. SISTEM VZDRŽEVANJA CELIČNE SERIJE IN CELIČNE BANKE

- VI.1 Da bi preprečili nezaželeno spreminjanje lastnosti, do katerega lahko pride zaradi ponavljajočih se subkultiviranj ali večkratnih generacij, mora biti proizvodnja bioloških snovi in izdelkov, pridobljenih s kulturo mikroorganizmov, celično kulturo ali razmnoževanjem v zarodkih in živalih, zasnovana na sistemu osnovnih in delovnih celičnih serij ⁽⁸⁾ in/ali celičnih bank ⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ V tej prilogi „osnovna celična serija“ pomeni kulturo mikroorganizma, ki se razdeli iz enega samega nepakiranega izdelka v vsebnike in procesira skupaj v eni sami operaciji tako, da se zagotovi enotnost in stabilnost ter prepreči kontaminacija.

V tej prilogi „delovna celična serija“ pomeni kulturo mikroorganizma, ki izhaja iz osnovne celične serije in je namenjena za uporabo v proizvodnji.

⁽⁹⁾ V tej prilogi „osnovna celična banka“ pomeni kulturo celic, razdeljenih v vsebnike v eni sami operaciji, ki se skupaj procesirajo in shranijo tako, da se zagotovita enotnost in stabilnost ter prepreči kontaminacija.

V tej prilogi „delovna celična banka“ pomeni kulturo celic, ki izhajajo iz osnovne celične banke in so namenjene za uporabo pri pripravi proizvodnih celičnih kultur. Gensko spremenjena/genomsko urejena delovna banka se uporablja z enakim pomenom, vendar za rastline ali živali, ki so bile gensko spremenjene ali katerih genom je bil urejen.

- VI.2 Število generacij (podvojitev, pasaž) med celično serijo ali celično banko, biološko učinkovino in končnim izdelkom mora biti v skladu s specifikacijami iz dovoljenja za promet.
- VI.3 Kot del upravljanja življenjskega cikla izdelka se celične serije in celične banke, vključno z osnovnimi in delovnimi generacijami, vzpostavijo v okoliščinah, ki so dokazljivo primerne, vključno z nadzorovanim okoljem, ki je ustrezno za zaščito celične serije ter celične banke in osebja, ki z njo ravna. Poleg tega se med vzpostavitvijo celične serije in celične banke na istem območju ali s strani istih oseb ne sme hkrati ravnati z nobenim drugim živim ali kužnim materialom (npr. virusom, celičnimi linijami ali celičnimi sevi).
- VI.4 Za faze pred ustvarjanjem osnovne celične serije ali celične banke, pri katerih se lahko uporabljajo samo načela dobre proizvodne prakse, mora biti na voljo dokumentacija v podporo sledljivosti, vključno glede komponent, uporabljenih med razvojem, ki bi lahko vplivale na varnost izdelkov (npr. reagenti biološkega izvora), od začetnega pridobivanja in genskega razvoja, če je ustrezno. Za cepiva je potrebna skladnost z zahtevami iz monografije Evropske farmakopeje o cepivih za uporabo v veterinarski medicini 01/2023:0062.
- VI.5 Po vzpostavitvi osnovnih in delovnih celičnih bank ter osnovnih in delovnih celičnih serij se upoštevajo postopki karantene in sprostitev, vključno z ustrezno karakterizacijo in preskusi kontaminantov. Njihova stalna ustreznost za uporabo mora biti dodatno dokazana s konsistentnostjo lastnosti in kakovosti zaporednih serij izdelka. Dokazi o stabilnosti in obnovljivosti serij in bank morajo biti dokumentirani, evidence pa se vodijo na način, ki omogoča oceno trendov.
- VI.6 Celične serije in celične banke se shranjujejo in uporabljajo tako, da se čim bolj zmanjša tveganje kontaminacije (npr. shranjevanje v zaprtih vsebnikih v parni fazi tekočega dušika) ali sprememb. Pri shranjevanju različnih semen in/ali celic na istem območju ali v isti opremi je treba z nadzornimi ukrepi preprečiti zamenjavo in upoštevati nalezljivo naravo snovi, da se prepreči navzkrižna kontaminacija.
- VI.7 Vsebniki za shranjevanje se zaprejo, jasno označijo in hranijo pri ustrezni temperaturi. Voditi je treba evidenco zaloga. Temperaturo shranjevanja je treba neprekinjeno beležiti, spremljati pa je treba tudi raven tekočega dušika, kadar se uporablja. Zabeležijo se odstopanja od določenih mejnih vrednosti ter sprejeti korektivni in preventivni ukrepi.
- VI.8 Zaželeno je, da se zaloge razdelijo in shranijo na različnih lokacijah, da se zmanjša tveganje popolne izgube. Kontrole na takih lokacijah morajo dajati zagotovila, opisana v prejšnjih odstavkih.
- VI.9 Pogoji shranjevanja in ravnanja z zalogami se upravljajo v skladu z enakimi postopki in parametri. Ko so vsebniki odstranjeni iz sistema za upravljanje celične serije/celične banke, se ne smejo vrniti v zalogo.
- VII. PROIZVODNJA
- VII.1 Načela obvladovanja tveganj za kakovost se izvajajo na vseh stopnjah proizvodnje bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, da se čim bolj zmanjša variabilnost procesa in poveča ponovljivost. Učinkovitost izvedenih ukrepov se ponovno oceni med pregledi kakovosti izdelkov.
- VII.2 Kritični operativni (procesni) parametri in drugi vhodni parametri, ki vplivajo na kakovost izdelka, se opredelijo, validirajo in dokumentirajo ter dokaže se, da se vzdržujejo v znotraj zahtevanih parametrov.
- VII.3 Spremembe, uvedene v proizvodnem procesu, morajo biti v skladu z zahtevami iz člena 26(3). Poleg tega je treba redno ocenjevati kumulativne učinke sprememb, uvedenih v proizvodnem procesu, na kakovost, varnost in učinkovitost končnega izdelka.

- VII.4 Kadar se uporabljajo vhodne snovi različnih darovalcev, se izvede ustrezen nadzor, da se čim bolj zmanjša tveganje navzkrižne kontaminacije ali zamenjav.
- VII.5 Pri bioloških materialih, ki jih ni mogoče sterilizirati (npr. s filtracijo), se obdelava izvaja aseptično, da se čim bolj zmanjša vnos kontaminantov. Izvedejo se zahteve glede aseptične proizvodnje iz Priloge I.
- VII.6 Pogoji dovoljenja za promet ali, kot je ustrezno, monografije farmakopeje določajo, ali in do katere stopnje imajo lahko snovi in materiali, ki se uporabljajo pri proizvodnji bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, določeno raven mikrobne obremenitve ali morajo biti sterilni. Izvajajo se ustrezne kontrole, da se zagotovi upoštevanje določenih mejnih vrednosti.
- VII.7 V vseh fazah proizvodnje in nadzora se izvajajo ustrezni ukrepi za preprečevanje ali zmanjševanje pojava neželene mikrobne obremenitve ter z njim povezanih metabolitov in endotoksinov.
- VII.8 Kontrolna strategija za vnos predmetov in materialov na proizvodna območja se izvaja na podlagi načel obvladovanja tveganj za kakovost. Po potrebi se izvaja naslednje:
- (a) Za aseptične postopke naj toplotno stabilni predmeti in materiali, ki se vnašajo v čisto/obvladovano območje ⁽¹⁰⁾, po možnosti prehajajo tja prek avtoklava ali peči z dvojnimi dostopom. Toplotno nestabilni predmeti in materiali se vnašajo prek zračne zapore z medsebojno blokiranimi vrati, kjer so podvrženi učinkovitem postopkom sanitizacije površin. Sterilizacija predmetov in materialov drugje je sprejemljiva, če se uporabi več ovojev, kot je ustrezno glede na število stopenj vstopa v čisto območje, in če se vnesejo skozi zračno zaporo z ustreznimi previdnostnimi ukrepi za sanitizacijo površin.
 - (b) Oprema, steklovina, zunanje površine vsebnikov za izdelke in drugi podobni materiali morajo biti pred prenosom iz obvladovanega območja razkuženi z uporabo validirane metode. Na območje se sme vnesti ali iz njega odnesti le absolutno minimalna količina materialov.
 - (c) Tekoči ali trdni odpadki, kot so ostanki po pridobivanju iz jajc, enkratne steklenice za gojenje kultur, neželene kulture ali biološki povzročitelji, morajo biti pred prenosom iz obvladovanega območja po možnosti sterilizirani ali razkuženi. V nekaterih primerih pa so lahko ustrezne tudi alternative, kot je uporaba zaprtih vsebnikov ali cevi.
 - (d) Kadar je treba med proizvodnim procesom izmeriti ali stehitati ustrezne/kritične surovine (kot so gojišča in pufri) (npr. zaradi pomislekov glede variabilnosti), se lahko majhne zaloge teh surovin za določen čas hranijo na proizvodnem območju na podlagi opredeljenih meril (npr. za čas trajanja proizvodnje serije ali kampanje).
- VII.9 Dokazati je treba, da so lastnosti gojišč, ki pospešujejo rast, primerne za predvideno uporabo. Če je mogoče, se gojišča sterilizirajo na kraju samem.
- VII.10 Dodajanje snovi ali kultur v fermentorje in druge posode ter vzorčenje je treba izvajati pod skrbno nadzorovanimi pogoji, da se prepreči kontaminacija in, v primeru živih mikroorganizmov, izstop. Preveri se, ali so posode med dodajanjem ali vzorčenjem pravilno priključene. Plini, gojišča, kisline ali baze, sredstva proti penjenju in druge snovi, vnesene v sterilne biogeneratorje, morajo biti po potrebi sterilni.
- VII.11 Lahko je potrebno stalno spremljanje nekaterih proizvodnih procesov, kot je npr. fermentacija (npr. stalno spremljanje parametrov, kot so temperatura, pH, pO₂, CO₂ in hitrost dovajanja hranil ali vira ogljika glede na rast celic), ti podatki pa morajo biti vključeni v evidenco serije. Posebna pozornost se nameni nadzoru kakovosti, ki se zahteva pri uporabi kontinuirane kulture.

⁽¹⁰⁾ V tej prilogi „čisto/obvladovano območje“ pomeni območje, ki je zgrajeno in deluje tako, da hkrati izpolnjuje cilje čistega in obvladovanega območja.

- VII.12 Med proizvodnjo se je treba izogibati nastajanju kapljic in pene ali ga čim bolj zmanjšati. Centrifugiranje in mešanje izdelkov lahko povzroči nastanek aerosolov. Zato je treba take dejavnosti ustrezno obvladovati, da se čim bolj zmanjša tveganje navzkrižne kontaminacije ali, kadar je ustrezno, tveganje za operaterje ali okolje.
- VII.13 Nenamerna razlitja, zlasti živih organizmov, je treba hitro in varno odpraviti. Za vsak organizem ali skupine sorodnih organizmov morajo biti na voljo validirani ukrepi za dekontaminacijo. Kadar so vključeni različni sevi posameznih vrst bakterij ali zelo podobni virusi, se lahko postopek dekontaminacije validira z enim reprezentativnim sevom, razen če obstaja razlog za domnevo, da se lahko njihova odpornost proti zadevnim snovem znatno razlikuje.
- VII.14 Proizvodne in kontrolne materiale, vključno z dokumentacijo, ki so očitno kontaminirani, na primer z razlitji ali aerosoli, ali če gre za potencialno nevaren organizem, je treba ustrezno dekontaminirati ali informacije prenesti na drug način.
- VII.15 Sprejmejo se previdnostni ukrepi, da se prepreči kontaminacija ali zamenjava med inkubacijo. Za okužene in neokužene vsebnike ter na splošno za različne organizme ali celice je treba uporabljati ločene inkubatorje. Inkubatorji, ki vsebujejo več kot en organizem ali tip celic, so sprejemljivi le, če so sprejeti ustrezni ukrepi za zapiranje, dekontaminacijo površine in ločevanje vsebnikov. Posode za gojenje kultur in vsi drugi vsebniki morajo biti skrbno in jasno označeni. Za inkubatorje se določijo posebni postopki čiščenja/dekontaminacije.
- VII.16 V primerih, ko se med proizvodnjo izvaja postopek inaktivacije ali odstranjevanja virusov, je treba sprejeti ukrepe, da se prepreči tveganje ponovne kontaminacije obdelanih izdelkov z neobdelanimi izdelki. Posode, ki vsebujejo inaktivirane izdelke, se ne odpirajo ali vzorčijo na območjih, ki vsebujejo žive biološke povzročitelje. Pri sterilnih izdelkih in aseptični proizvodnji je treba ravnati v skladu s Prilogo I.
- VII.17 Proces inaktivacije živih organizmov je treba validirati. Za izdelke, ki se inaktivirajo z dodajanjem reagenta (npr. mikroorganizmi med proizvodnjo cepiv), se mora v procesu zagotoviti popolna inaktivacija živega organizma in preprečiti kakršna koli naknadna kontaminacija s površin opreme.
- VII.18 Kadar se oprema za kromatografijo uporablja pri kampanjski proizvodnji in v okoljih za proizvodnjo več izdelkov, se izvede ustrezna strategija nadzora (na podlagi načel obvladovanja tveganj) za matrikse, ohišja in z njimi povezano opremo. Ponovna uporaba istega matriksa v različnih fazah procesiranja je odsvetovana. Kadar se taka ponovna uporaba zgodi, mora biti podprta z ustreznimi podatki o validaciji. Opredelijo se merila sprejemljivosti, obratovalni pogoji, metode regeneracije, življenjska doba in metode sanitizacije ali sterilizacije kromatografskih kolon.
- VII.19 Veljavne zahteve za uporabo obsevane opreme in materialov so določene v Prilogi VII.
- VII.20 Polnjenje se izvede čim prej po proizvodnji. Vsebniki z nepakiranim izdelkom se pred polnjenjem zaprejo, ustrezno označijo in shranijo pod določenimi temperaturnimi pogoji.
- VII.21 Kadar pride do zamude med polnjenjem končnih vsebnikov in njihovim označevanjem ter pakiranjem, je treba določiti postopke za shranjevanje neoznačenih vsebnikov, da se prepreči zmeda in zagotovijo ustrezni pogoji shranjevanja. Posebna pozornost se nameni shranjevanju temperaturno nestabilnih ali svetlobno občutljivih izdelkov. Določijo se temperature shranjevanja.
- VII.22 Kadar končni izdelki ali vmesni izdelki predstavljajo posebna tveganja, se uvede sistem za zagotavljanje celovitosti in zapiranja vsebnikov po polnjenju, poleg tega pa se vzpostavijo postopki za ravnanje v primeru uhajanja ali razlitja. Določiti je treba tudi postopke za polnjenje in pakiranje, da se izdelek ohrani znotraj določenih mejnih vrednosti, npr. časovnih in/ali temperaturnih.

- VII.23 Z vialami (vključno z zamaški), ki vsebujejo žive biološke povzročitelje, je treba ravnati tako, da se prepreči kontaminacija drugih izdelkov ali iznos živih povzročiteljev v delovno okolje ali zunanje okolje. Pri obvladovanju takih tveganj se upoštevata viabilnost takih organizmov in njihova biološka razvrstitev.
- VII.24 Zagotovljena mora biti ustreznost materialov stične ovojnine glede na značilnosti izdelka in pogoje shranjevanja (npr. za izdelke, ki jih je treba hraniti pri izjemno nizki temperaturi). Kadar so temperature shranjevanja izredno nizke, je treba preveriti združljivost oznak s temi temperaturami.
- VIII. NADZOR KAKOVOSTI
- VIII.1 Ker nadzor bioloških zdravil običajno vključuje biološke analitične tehnike, ki so ponavadi bolj spremenljive kot fizikalno-kemijske določitve, je treba posebno pozornost nameniti medprocesnim kontrolam. Medprocesno kontrolno preskušanje se izvaja v ustreznih fazah proizvodnje, da se nadzorujejo tisti pogoji, ki so pomembni za kakovost končnega izdelka. Pri uporabi kontinuirane kulture se posebna pozornost nameni nadzoru kakovosti.
- VIII.2 Lahko se zahteva stalno spremljanje podatkov med proizvodnim procesom, na primer spremljanje fizikalnih parametrov med fermentacijo.
- VIII.3 Morda bo treba vzorce vmesnih izdelkov hraniti v zadostni količini in pod ustreznimi pogoji shranjevanja, da se omogoči ponovitev ali potrditev kontrole serije.
- VIII.4 Kadar se vmesni izdelki lahko shranjujejo daljše časovno obdobje (dnevi, tedni ali dlje), je treba razmisliti o vključitvi serij končnih izdelkov, izdelanih iz snovi, ki so bile shranjene za najdaljše medprocesno obdobje, v program stalnega spremljanja stabilnosti.
- VIII.5 Stalno spremljanje stabilnosti lahko zahteva testiranje na živalih. V takih primerih, kadar alternativne metode testiranja niso na voljo, in da bi se zmanjšala uporaba živali za namene testiranja, se lahko pogostost testiranja prilagodi na podlagi pristopa, ki temelji na tveganju. Uporabijo se lahko tudi pristopi testiranja na skrajnih vrednostih in matričnega testiranja, če je to znanstveno utemeljeno v protokolu stabilnosti.
- VIII.6 Za celične izdelke se preskusi sterilnosti opravijo na kulturah celic ali celičnih bank brez antibiotikov, da se zagotovijo dokazi o neobstoju bakterijske in glivične kontaminacije ter da se lahko po potrebi odkrijejo prehransko zahtevni organizmi.
- VIII.7 Za biološka zdravila s kratkim rokom uporabnosti (tj. 14 dni ali manj), ki zahtevajo certificiranje serij pred zaključkom vseh preskusov nadzora kakovosti končnega izdelka (npr. preskusi sterilnosti), se vzpostavi ustrezna strategija nadzora, pri kateri se upoštevajo posebne značilnosti izdelka in proizvodnega procesa ter kontrole in lastnosti vhodnih snovi in surovin. Potreben je podroben opis postopka sproščanja, vključno z odgovornostmi različnega osebja, ki sodeluje pri ocenjevanju podatkov o proizvodnji in analitskih podatkov. Vzpostavljeno je stalno ocenjevanje učinkovitosti sistema zagotavljanja kakovosti, vključno z evidencami, ki se vodijo na način, ki omogoča ocenjevanje trendov.

Kadar preskusi končnega izdelka zaradi kratkega roka uporabnosti niso na voljo, se lahko razmisli o alternativnih metodah za pridobitev enakovrednih podatkov, ki bi omogočile začetno certificiranje serij (npr. hitre mikrobiološke metode). Postopek certificiranja in sprostitev serije se lahko izvede v dveh ali več fazah:

- ocena (ki jo opravi imenovana oseba) evidenc o procesiranju serije, rezultatov spremljanja stanja okolja (če so na voljo), vseh odstopanj od standardnih postopkov in razpoložljivih analitskih rezultatov;

- ocena končnih analitskih testov in drugih informacij, ki so na voljo za končno certificiranje s strani usposobljene osebe. Vzpostavljen mora biti postopek za opis ukrepov, ki jih je treba sprejeti, kadar so rezultati preskusov zunaj specifikacij. Taki dogodki se v celoti raziščejo, ustrezni korektivni in preventivni ukrepi za preprečitev **ponovitve pa se dokumentirajo**.

IX. POSEBNE ZAHTEVE ZA IZBRANE VRSTE IZDELKOV

IX.1 Alergenski izdelki

Za alergenske izdelke veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Izvirne snovi se opišejo dovolj podrobno, da se zagotovi dosledna dobava, npr. splošno in znanstveno ime, poreklo, narava, mejne vrednosti kontaminantov, način zbiranja. Snovi, pridobljene iz živali, morajo biti iz zdravih virov. Za kolonije (npr. pršice, živali), ki se uporabljajo za ekstrakcijo alergenov, se vzpostavi ustrezen nadzor biološke zaščite. Alergenski izdelki se skladiščijo pod določenimi pogoji, da se čim bolj zmanjša njihovo kvarjenje.
- (b) Stopnje proizvodnega procesa, vključno s predobdelavo, ekstrakcijo, filtracijo, dializo, koncentracijo ali sušenjem z zamrzovanjem, se podrobno opišejo in validirajo.
- (c) Postopki spreminjanja za proizvodnjo modificiranih izvlečkov alergenov (npr. alergoidi ⁽¹¹⁾, konjugati) se opišejo. Identificirajo in nadzorujejo se tudi vmesni izdelki v proizvodnem procesu.
- (d) Mešanice alergenjskih ekstraktov je treba pripraviti iz posameznih ekstraktov iz enega vira. Vsak posamezni ekstrakt se šteje za eno učinkovino.

Za rekombinantne alergene se uporabljajo tudi dodatne zahteve iz oddelka IV.4.

IX.2 Živalski imunski serumi

Za živalske imunske serume veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Posebna pozornost se nameni kontroli antigenov biološkega izvora, da se zagotovi njihova kakovost, konsistenca in odsotnost kontaminacije z adventivnimi snovmi. Priprava snovi, ki se uporabljajo za imunizacijo izvornih živali (npr. antigeni, nosilci haptenov ⁽¹²⁾, adjuvanti, stabilizatorji), in pogoji shranjevanja za take snovi neposredno pred imunizacijo morajo biti v skladu z dokumentiranimi postopki.
- (b) Razporedi za imunizacijo, testni odvzem krvi in končni odvzem krvi morajo biti skladni s pogoji dovoljenja za promet.
- (c) Pogoji proizvodnje za pripravo podfragmentov protiteles (npr. Fab ali F(ab')₂) in vse nadaljnje spremembe morajo biti v skladu z validiranimi parametri. Kadar so takšni encimi sestavljeni iz več komponent, se zagotovi njihova konsistentnost.

IX.3 Cepiva

Za cepiva veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Kadar se uporabljajo jajca, se zagotovi zdravstveni status vseh izvornih jat, ki se uporabljajo za proizvodnjo jajc (ne glede na to, ali gre za jate brez specifičnih patogenov ali zdrave jate).
- (b) Celovitost vsebnikov, ki se uporabljajo za shranjevanje vmesnih izdelkov, in čase shranjevanja je treba validirati.
- (c) Zaporedje dodajanja učinkovin, dodatkov in pomožnih snovi med formulacijo vmesnega ali končnega izdelka mora biti v skladu s specifikacijami.

⁽¹¹⁾ Alergeni, ki so kemično modificirani za zmanjšanje reaktivnosti z IgE.

⁽¹²⁾ Molekula z nizko molekulsko maso, ki sama po sebi ni antigenska, razen če je konjugirana na molekulo nosilca.

- (d) Kadar proizvodnja ali preskušanje vključuje ravnanje z organizmi z višjo ravno biološke varnosti (npr. panzootski cepivni sevi), se vzpostavijo ustrezni obvladovalni ukrepi v skladu z ustreznimi nacionalnimi zahtevami. Za preverjanje morajo biti na voljo ustrezna dovoljenja.

IX.4 **Rekombinantni izdelki**

Za rekombinantne izdelke veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Procesni pogoji med rastjo celic, izražanjem beljakovin in prečiščevanjem se vzdržujejo znotraj validiranih parametrov, da se zagotovi dosledna proizvodnja z opredeljenim obsegom nečistoč. Glede na vrsto celice, ki se uporablja v proizvodnji, bodo morda potrebni dodatni ukrepi za zagotovitev virusne varnosti. Kadar proizvodni proces vključuje večkratno pobiranje, mora imeti obdobje neprekinjenega gojenja določene mejne vrednosti.
- (b) Postopki prečiščevanja za odstranitev neželenih beljakovin gostiteljskih celic, nukleinskih kislin, ogljikovih hidratov, virusov in drugih nečistoč morajo biti v okviru opredeljenih validiranih mejnih vrednosti.

IX.5 **Izdelki z monoklonskimi protitelesi**

Za izdelke z monoklonskimi protitelesi veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Monoklonska protitelesa se lahko proizvajajo iz hibridomov ali s tehnologijo rekombinantne DNK. Vzpostavijo se nadzorni ukrepi, ki ustrezajo različnim izvornim celicam (vključno s hranilnimi celicami, če se uporabljajo) in snovem, uporabljenim za vzpostavitev hibridoma/celične linije, da se zagotovi varnost in kakovost izdelka. Preveriti je treba, da so znotraj odobrenih mejnih vrednosti. Še posebej pomembna je virusna varnost. Podatki, ki izhajajo iz izdelkov, proizvedenih z isto tehnološko platformo za proizvodnjo, so lahko sprejemljivi za dokazovanje primernosti.
- (b) Parametri proizvodnje in izdelka ob koncu proizvodnega cikla (npr. temperatura, pH, gostota, kisik, viabilnost celic itd.) in za predčasno prekinitev proizvodnih ciklov morajo biti opredeljeni in nadzorovani.
- (c) Pogoji proizvodnje za pripravo podfragmentov protiteles (npr. Fab, F(ab')₂, scFv) in vse nadaljnje spremembe (npr. radioaktivno označevanje, konjugacija, kemično povezovanje) morajo biti v skladu z validiranimi parametri.

IX.6 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pridobljena iz gensko spremenjenih/genomsko urejenih živali**

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pridobljena iz gensko spremenjenih/genomsko urejenih živali, veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Živali, ki se uporabljajo za proizvodnjo, morajo biti jasno in enoznačno identificirane, v primeru izgube primarnega označevalca pa se vzpostavijo rezervni sistemi.
- (b) Genealogija matičnih živali do proizvodnih živali mora biti dokumentirana. Ker bo gensko spremenjena linija/genomsko urejena linija izhajala iz ene same matične živali, se snovi iz različnih gensko spremenjenih/genomsko urejenih linij ne smejo mešati.
- (c) Pogoji, pod katerimi se izdelek pobira, morajo biti skladni s pogoji dovoljenja za promet. Časovni raspored pobiranja in pogoji, pod katerimi se živali lahko odstranijo iz proizvodnje, morajo biti izvedeni v skladu z odobrenimi postopki in mejami sprejemljivosti.
- (d) Posebna pozornost se nameni prikazu konsistentnosti med serijami.

IX.7 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pridobljena iz gensko spremenjenih/genomsko urejenih rastlin

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pridobljena iz gensko spremenjenih/genomsko urejenih rastlin, veljajo naslednje dodatne zahteve:

- (a) Morda bodo potrebni dodatni posebni ukrepi, da se prepreči kontaminacija glavnih in delovnih gensko spremenjenih/genomsko urejenih bank s tujimi rastlinskimi snovmi in zadevnimi adventivnimi snovmi. Stabilnost gena znotraj določenega števila generacij mora biti spremljana.
- (b) Rastline morajo biti jasno in enoznačno identificirane, prisotnost ključnih značilnosti rastlin, vključno z zdravstvenim stanjem, pa mora biti preverjana v določenih intervalih skozi obdobje gojenja, da se zagotovi konsistentnost donosa pridelka.
- (c) Kadar je to mogoče, je treba opredeliti varnostne ukrepe za zaščito pridelkov, da se zmanjša izpostavljenost kontaminaciji z mikrobiološkimi povzročitelji in navzkrižni kontaminaciji z nesorodnimi rastlinami. Uvedejo se ukrepi za preprečevanje kontaminacije izdelka s snovmi, kot so pesticidi in gnojila. Vzpostavi se program spremljanja in vsi rezultati se dokumentirajo. Vsak incident se razišče in ugotovi se njegov vpliv na nadaljevanje pridelave v proizvodnem programu.
- (d) Opredelijo se pogoji, pod katerimi se lahko rastline odstranijo iz proizvodnje. Za snovi (npr. beljakovine gostiteljice), ki lahko ovirajo postopek prečiščevanja, se določijo meje sprejemljivosti. Preveri se, ali so rezultati v okviru odobrenih mejnih vrednosti.
- (e) Dokumentirajo se okoljske razmere (temperatura, dež), ki lahko vplivajo na kakovostne lastnosti in donos rekombinantnih beljakovin od sajenja, gojenja do pobiranja in začasnega shranjevanja pobranih snovi. Pri oblikovanju takih pogojev je treba upoštevati načela iz dokumentov, kot je „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin“ (Smernice dobre kmetijske prakse in prakse zbiranja vhodnih snovi rastlinskega izvora) ⁽¹³⁾.
- (f) Posebna pozornost se nameni prikazu konsistentnosti med serijami.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

PRILOGA III

POSEBNE ZAHTEVE ZA NEKATERA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Ta priloga določa dodatne zahteve in posebne prilagoditve zahtev iz te uredbe, ki se uporabljajo za nekatere vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Če ni navedeno drugače, se zahteve iz te priloge uporabljajo poleg zahtev iz te uredbe. V primeru navzkrižja prevladajo posebne zahteve iz te priloge.

I. ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

- I.1 Ob upoštevanju spremenljivosti rastlinskih materialov je zlasti pomemben nadzor rastlinskih materialov (rastlinskih snovi in pripravkov rastlinskega izvora), ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
- I.2 Rastlinski materiali, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, morajo biti ustrezne kakovosti. Izbira semen, pogoji gojenja in pobiranja so pomembni vidiki kakovosti rastlinske snovi, ki lahko vplivajo na konsistentnost končnega izdelka.
- I.3 Preglednica 1 prikazuje uporabo dobrih praks v zvezi s proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Preglednica 1

Dejavnost	Dobra kmetijska praksa in praksa zbiranja	Dobra proizvodna praksa za učinkovine, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ali dobra proizvodna praksa za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot je ustrezno	Dobra proizvodna praksa za zdravila za uporabo v veterinarski medicini
Gojenje, nabiranje in pobiranje rastlin, alg, gliv in lišajev ter zbiranje eksudatov	Se uporablja		
Rezanje in sušenje rastlin, alg, gliv, lišajev in eksudatov ^{(1)*}	Se uporablja	Se uporablja	
Ekspresija iz rastlin in destilacija ^{(2)**}		Se uporablja	
Drobljenje, procesiranje eksudatov, ekstrakcija iz rastlin, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija rastlinskih snovi		Se uporablja	

Dejavnost	Dobra kmetijska praksa in praksa zbiranja	Dobra proizvodna praksa za učinkovine, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ali dobra proizvodna praksa za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot je ustrezno	Dobra proizvodna praksa za zdravila za uporabo v veterinarski medicini
Nadaljnje procesiranje v farmacevtsko obliko odmerka, vključno z ovojnino kot končno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini			Se uporablja

- (¹) Proizvajalci izvedejo te korake v skladu z dovoljenjem za promet. Za začetne korake, ki se izvajajo na terenu, kot je utemeljeno v dovoljenju za promet, se uporabljajo standardi dobre kmetijske prakse in prakse zbiranja vhodnih snovi rastlinskega izvora (GACP). Za nadaljnje postopke rezanja in sušenja se uporablja dobra proizvodna praksa.
- (²) V zvezi z ekspresijo iz rastlin in destilacijo je sprejemljivo, da se te dejavnosti izvajajo na polju, če je nujno, da se opravijo v okviru pobiranja pridelka, da se ohrani kakovost izdelka v okviru odobrenih specifikacij, pod pogojem, da je pridelava v skladu z GACP. Ta pristop se lahko sprejme le v izjemnih primerih in pod pogojem, da je odobren v ustreznem dovoljenju za promet. Za dejavnosti, ki se izvajajo na terenu, se zagotovijo ustrezna dokumentacija, nadzor in validacija v skladu z dobrimi proizvodnimi načeli.

I.4 Rastlinski materiali, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, morajo izpolnjevati naslednje zahteve:

- (a) specifikacije se določijo v skladu z dovoljenjem za promet in vključujejo:
- binominalno znanstveno ime rastline (rod, vrsta, podvrsta/varieteta in avtor (npr. Linnaeus); po potrebi se navedejo tudi druge ustrezne informacije, kot sta ime kultivarja in kemotip;
 - podrobnosti o viru rastline (država ali regija izvora, in po potrebi gojenje, čas pobiranja, postopki zbiranja, morebitni uporabljeni pesticidi, morebitna radioaktivna kontaminacija itd.);
 - kateri deli rastline se uporabljajo;
 - kadar se uporablja posušena rastlina, je treba navesti sistem sušenja;
 - opis rastlinske snovi ter njen makro- in mikroskopski pregled;
 - ustrezne identifikacijske teste, vključno z identifikacijskimi testi za sestavine z znanim terapevtskim delovanjem ali označevalci, kadar je to primerno. Posebni razlikovalni preskusi so potrebni, kadar obstaja nevarnost ponarejanja/zamenjave rastlinske snovi. Za namene identifikacije mora biti na voljo referenčni verodostojni vzorec;
 - vsebnost vode v rastlinskih snoveh, ki se določi v skladu z Evropsko farmakopejo;
 - preskus sestavin z znanim terapevtskim delovanjem ali označevalci, kadar je to primerno;
 - metode za določanje možne kontaminacije s pesticidi in sprejete mejne vrednosti v skladu z metodami iz Evropske farmakopeje ali, če teh ni, z ustrezno validirano metodo, razen če je utemeljeno drugače;
 - teste za ugotavljanje glivične in/ali mikrobiološke kontaminacije, vključno z aflatoksini, drugimi mikotoksini, napadi škodljivcev in sprejetimi mejnimi vrednostmi, kot je ustrezno;

- preskuse za strupene kovine ter verjetne kontaminante in adulterante, kot je ustrezno;
- preskuse za tuje snovi, kot je ustrezno
- kateri koli drug dodatni preskus v skladu s splošno monografijo Evropske farmakopeje o rastlinskih snoveh ali posebno monografijo o rastlinski snovi, kot je ustrezno.

Navede se vsaka obdelava, ki se uporablja za zmanjšanje glivične/mikrobne kontaminacije ali druge napadenosti.

Specifikacije morajo po potrebi vključevati podrobnosti o procesu, preskusih in mejnih vrednostih ostankov.

- (b) Dobavitelji rastlinskih materialov ravnajo v skladu z dobro kmetijsko prakso in prakso zbiranja. Dobavitelje revidira proizvajalec zdravila rastlinskega izvora za uporabo v veterinarski medicini v skladu z načeli obvladovanja tveganj za kakovost. Takšne revizije se lahko oddajo zunanjim izvajalcem.

- I.5 V zvezi s prostori za shranjevanje rastlinskih materialov, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se sprejmejo naslednji previdnostni ukrepi:

- (a) izvajajo se učinkoviti ukrepi za preprečevanje širjenja žuželk, drugih živali ali mikroorganizmov, ki se vnašajo z rastlinskimi snovmi, za preprečevanje fermentacije, rasti plesni in navzkrižne kontaminacije. Za karanteno vhodnih rastlinskih snovi in za odobrene rastlinske snovi se uporabljajo ločeni zaprti prostori;
- (b) prostori za shranjevanje morajo biti dobro prezračevani, vsebniki pa nameščeni tako, da omogočajo prost pretok zraka;
- (c) po potrebi se opredelijo in spremljajo posebni pogoji glede vlažnosti, temperature ali zaščite pred svetlobo.

- I.6 Identiteta in kakovost rastlinskih materialov in zdravil rastlinskega izvora se določita v skladu z ustreznimi veljavnimi evropskimi smernicami o kakovosti in specifikacijah za zdravila rastlinskega izvora in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora ali, kadar je ustrezno, z zahtevami posebnih ustreznih monografij Evropske farmakopeje.

- I.7 V navodilih za procesiranje so opisane različne operacije, ki jih je treba izvesti na rastlinski snovi, kot so čiščenje, sušenje, drobljenje in presejevanje, vključno s časom in temperaturami sušenja, ter metode, ki se uporabljajo za nadzor velikosti reza ali velikosti delcev. Pripravijo se pisna navodila in vodijo se evidence, da se zagotovi, da se vsak vsebnik z rastlinsko snovjo skrbno pregleda, da se odkrije morebitno ponarejanje/zamenjava ali prisotnost tujih snovi, kot so kovinski ali stekleni kosi, živalski deli ali iztrebki, kamni, pesek ali gniloba in znaki razpadanja.

Navodila za procesiranje morajo opisovati tudi varnostno presejanje ali druge metode odstranjevanja tujih snovi ter ustrezne postopke za čiščenje/izbiro rastlinskega materiala pred skladiščenjem odobrene rastlinske snovi ali pred začetkom proizvodnje.

Za proizvodnjo pripravka rastlinskega izvora morajo navodila vključevati podrobnosti o topilu, času in temperaturi ekstrakcije, podrobnosti o vseh stopnjah koncentracije in uporabljenih metodah.

- I.8 Če med procesiranjem (vključno z vzorčenjem) nastaja prah, je treba razmisliti o uporabi odsesavanja prahu, namenskih prostorov ali drugih sredstev, da se prepreči navzkrižna kontaminacija in olajša čiščenje.

- I.9 Oprema in filtrirni materiali, uporabljeni v proizvodnem procesu, morajo biti združljivi z ekstrakcijskim topilom, da se prepreči morebitno sproščanje ali neželena absorpcija snovi, ki bi lahko vplivala na izdelek.

I.10 Ker so zdravilne rastline/rastlinske snovi heterogene narave, se v zvezi z vzorčenjem izvajajo naslednji ukrepi:

- (a) vsaka serija mora biti identificirana z lastno dokumentacijo;
- (b) potreben je referenčni vzorec rastlinskega materiala, zlasti v primerih, ko rastlinska snov ni opisana v Evropski farmakopeji ali uradni farmakopeji države članice. Če se uporabljajo praški, so potrebni vzorci nezdobljenega rastlinskega materiala.

I.11 Osebe za nadzor kakovosti mora imeti posebno strokovno znanje in izkušnje na področju rastlinskih snovi, pripravkov rastlinskega izvora in/ali zdravi rastlinskega izvora, da lahko izvaja identifikacijske teste in prepozna ponarejanje, prisotnost rasti gliv, napadenost, neskladnost pri dostavi surovine itd.

II. ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, NAMENJENA ZA VKLJUČITEV V MEDICIRANO KRMO

II.1 Ker je za proizvodnjo mediciranih premiksov potrebna uporaba velikih količin rastlinskih snovi, ki lahko pritegnejo žuželke in glodavce, je zlasti pomembno zagotoviti, da so prostori zasnovani, opremljeni in se upravljajo tako, da je tveganje njihovega vdora na območje čim manjše. Vzpostaviti je treba izboljšane sisteme zatiranja škodljivcev, da se spremlja in čim bolj zmanjša vdor škodljivcev ter da se po potrebi sprejmejo ustrezni ukrepi.

II.2 Zaradi velike količine prahu, ki nastane med proizvodnjo nepakiranih izdelkov za premikse, se posebna pozornost nameni potrebi po preprečevanju navzkrižne kontaminacije in olajšanju čiščenja, na primer z namestitvijo zaprtih transportnih sistemov in odesavanjem prahu, kadar je to mogoče. Namestitev takšnih sistemov pa ne odpravlja potrebe po rednem čiščenju proizvodnih območij.

II.3 Deli postopka, ki bi lahko imeli znaten škodljiv vpliv na stabilnost učinkovin (npr. uporaba pare pri proizvodnji peletov), se izvajajo enotno od serije do serije.

II.4 Kadar je mogoče, se premiksi proizvajajo v namenskih območjih, ki po možnosti niso del glavnega proizvodnega obrata. Druga možnost je, da so takšna namenska območja obdana z varovalnim pasom, da se zmanjša tveganje kontaminacije drugih proizvodnih območij.

III. EKTOPARAZITICIDNA VETERINARSKA ZDRAVILA

Ektoparaziticidna veterinarska zdravila za zunanjo uporabo pri živalih se lahko kampanjsko proizvajajo in polnijo na območjih za pesticide. Vendar se na takih območjih ne smejo proizvajati druge kategorije zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

IV. TEKOČINE, KREME IN MAZILA

Ker so lahko tekočine, kreme in mazila med proizvodnjo še posebej dovzetni za mikrobiološko in drugo kontaminacijo, je treba upoštevati naslednje ukrepe:

- (a) priporoča se uporaba zaprtih sistemov za procesiranje in prenos. Kadar so izdelki ali odprti čisti vsebniki izpostavljeni okolju, se zagotovi učinkovito prezračevanje s filtriranim zrakom;
- (b) rezervoarji, vsebniki, cevovodi in črpalke morajo biti zasnovani in nameščeni tako, da se olajša čiščenje. Oprema mora zlasti vsebovati čim manj slepih vodov ali mest, kjer se lahko kopičijo ostanki in tako spodbuja razmnoževanje mikroorganizmov;
- (c) uporabi steklenih instrumentov se je treba izogibati, kadar koli je to mogoče. Visokokakovostno nerjavno jeklo je pogosto ustrezen material za dele, ki pridejo v stik z izdelkom;

- (d) določi in spremlja se kemijska in mikrobiološka kakovost vode, ki se uporablja pri proizvodnji. Pri vzdrževanju vodnih sistemov je treba paziti, da se prepreči tveganje razmnoževanja mikrobov. Po vsaki kemični sanitizaciji vodnih sistemov je treba izvesti validiran postopek izpiranja, da se zagotovi učinkovito odstranjevanje sredstva za sanitizacijo;
- (e) materiali, ki lahko izločajo vlakna ali druge kontaminante, kot so karton ali lesene palete, ne smejo priti v prostore, kjer so izpostavljeni izdelki ali čisti vsebniki;
- (f) med polnjenjem je treba ohraniti homogenost mešanic ali suspenzij. Posebno pozornost je treba posvetiti začetku postopka polnjenja, po prekinitvah in na koncu postopka, da se zagotovi ohranitev homogenosti;
- (g) kadar se končni izdelek ne zapakira takoj, se določijo in upoštevajo najdaljše obdobje shranjevanja in pogoji shranjevanja.

V. MEDICINSKI PLINI

V.1 Področje uporabe

Ta oddelek določa dodatne zahteve, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo medicinske pline. V tem oddelku izraz „plin“ zajema vsako snov, ki je pri 1,013 bara in +20 °C popolnoma plinasta ali ima pri +50 °C parni tlak, večji od 3 bare.

V izjemnem primeru neprekinjene proizvodnje, ko med proizvodnjo učinkovine in proizvodnjo zdravila ni mogoče vmesno skladiščenje plina, celoten postopek (od vhodnih snovi učinkovine do končnega zdravila) spada na področje uporabe te uredbe.

V.2 Osebe

Osebe mora biti posebej usposobljeno o posebnih nevarnostih teh izdelkov; programi usposabljanja morajo vključevati voznike tovornjakov s cisternami in podizvajalsko osebje, ki lahko vpliva na kakovost medicinskih plinov (kot je osebje, odgovorno za vzdrževanje jeklenk ⁽¹⁾ ali ventilov).

V.3 Prostori

V.3.1 Jeklenke in premične kriogene posode ⁽²⁾ se preverjajo, pripravljajo, polnijo in skladiščijo v prostorih, ločenih od nemedicinskih plinov, med temi prostori pa ne sme biti izmenjave jeklenk/premičnih kriogenih posod. Vendar je sprejemljivo, da se drugi plini preverjajo, pripravljajo, polnijo in skladiščijo na istih območjih, če se take operacije izvajajo v skladu z dobro proizvodno prakso.

V.3.2 Prostori morajo biti zasnovani tako, da zagotavljajo ločena označena območja za različne pline ter jasno identifikacijo in ločevanje jeklenk/mobilnih kriogenih posod na različnih stopnjah procesiranja (npr. „čaka na preverjanje“, „čaka na polnjenje“, „karantena“, „certificirano“, „zavrnjeno“, „pripravljene pošiljke“). Metoda, ki se uporablja za doseganje teh različnih ravni ločevanja, je odvisna od narave, obsega in zapletenosti celotne operacije. Uporabijo se lahko označene talne površine, predelne stene, pregrade, znaki, nalepke ali druga ustrezna sredstva.

V.3.3 Jeklenke/kriogene posode za uporabo na domu ⁽³⁾ (ne glede na to, ali so prazne po sortiranju ali vzdrževanju ali polne) se shranjujejo pokrite in so zaščitene pred neugodnimi vremenskimi razmerami. Napolnjene jeklenke/premične kriogene posode se shranjujejo na način, ki zagotavlja, da bodo dobavljene v čistem stanju, združljivem z okoljem, v katerem se bodo uporabljale.

⁽¹⁾ V tem oddelku „jeklenka“ pomeni vsebnik, običajno valjaste oblike, primeren za stisnjen, utekočinjen ali raztopljen plin, opremljen z napravo za uravnavanje spontanega iztekanja plina pri atmosferskem tlaku in sobni temperaturi.

⁽²⁾ V tem oddelku „premična kriogena posoda“ pomeni premičen toplotno izoliran vsebnik, ki je zasnovan tako, da vsebino ohranja v tekočem stanju. Ta izraz ne vključuje cistern.

⁽³⁾ V tem oddelku „kriogena posoda za uporabo na domu“ pomeni premično kriogeno posodo, ki je namenjena za shranjevanje tekočega kisika in dovajanje plinastega kisika na domu pacientov.

- V.3.4 Upoštevanje se posebni pogoji skladiščenja, zahtevani v dovoljenju za promet (npr. za mešanice plinov, pri katerih pri zamrzovanju pride do ločevanja faz).

V.4 Oprema

- V.4.1 Oprema mora biti zasnovana tako, da zagotavlja, da je pravilen plin napolnjen v pravilen vsebnik ⁽⁴⁾. Med cevovodi, po katerih se prenašajo različni plini, običajno ne sme biti navzkrižnih povezav. Če so navzkrižne povezave potrebne (npr. pri opremi za polnjenje mešanic), je treba v okviru postopka kvalifikacije zagotoviti, da ni tveganja navzkrižne kontaminacije med različnimi plini. Poleg tega morajo biti razdelilniki ⁽⁵⁾ opremljeni s posebnimi priključki. Uporaba priključkov, ki izpolnjujejo različne standarde na istem mestu polnjenja, mora biti skrbno nadzorovana, prav tako pa tudi uporaba adapterjev, ki so morda potrebni, da se obidejo posebni sistemi priključkov za polnjenje.
- V.4.2 Rezervoarji ⁽⁶⁾ in cisterne ⁽⁷⁾ so namenjeni enotni in opredeljeni kakovosti plina. Vendar se medicinski plini lahko skladiščijo ali prevažajo v istih rezervoarjih/vsebnikih za vmesno shranjevanje/cisternah kot isti nemedicinski plini, če je kakovost slednjih vsaj enaka kakovosti medicinskih plinov, da se upoštevajo standardi dobre proizvodne prakse in da je takšen pristop upravičen v skladu z načeli obvladovanja tveganj za kakovost.
- V.4.3 Skupni sistem za dovajanje plina v razdelilnike za medicinske in nemedicinske pline je sprejemljiv le, če obstaja validirana metoda za preprečevanje povratnega toka iz cevovoda za nemedicinske pline v cevovod za medicinske pline.
- V.4.4 Razdelilniki za polnjenje morajo biti namenjeni za en sam medicinski plin ali za določeno mešanico medicinskih plinov. V izjemnih primerih je polnjenje plinov za nemedicinske namene prek razdelilnikov za medicinske pline sprejemljivo, če je ustrezno utemeljeno in se izvaja pod nadzorom. V teh primerih mora biti kakovost nemedicinskega plina vsaj enaka zahtevani kakovosti medicinskega plina, pri čemer je treba upoštevati standarde dobre proizvodne prakse. Poleg tega se v takih primerih polnjenje izvaja kampanjsko.
- V.4.5 Popravila in vzdrževanje (vključno s čiščenjem in prepihanjem ⁽⁸⁾) opreme ne smejo negativno vplivati na kakovost medicinskih plinov. Postopki zlasti opisujejo ukrepe, ki jih je treba sprejeti po popravilih in vzdrževalnih delih, ki vključujejo okvare v celovitosti sistema. Predvsem je treba dokazati, da oprema ni kontaminirana, tako da bi lahko negativno vplivala na kakovost končnega izdelka, preden se ga da v uporabo. Vodi se evidenca.
- V.4.6 Postopek mora opisovati ukrepe, ki jih je treba sprejeti, ko se cisterna ponovno uporabi za medicinske pline (po prevozu nemedicinskih plinov pod pogoji iz oddelka V.4.2 ali po vzdrževalnih delih), kar vključuje ustrezno analizo preskušanje.

V.5 Dokumentacija

- V.5.1 Podatki, vključeni v evidence za vsako serijo medicinskih plinov, zagotavljajo, da je vsakemu napolnjenemu vsebniku mogoče slediti do pomembnih vidikov zadevnih postopkov polnjenja. Po potrebi se vpiše naslednje:
- ime izdelka;
 - številka serije;

⁽⁴⁾ V tem oddelku „vsebnik“ pomeni kriogeno posodo (rezervoar, cisterno ali drugo vrsto premične kriogene posode), jeklenko, skupek jeklenk ali katero koli drugo embalažo, ki je v neposrednem stiku s plinom.

⁽⁵⁾ V tem oddelku izraz „razdelilnik“ pomeni opremo ali aparat, ki omogoča hkratno izpraznitev ali polnjenje ene ali več vsebnikov za plin.

⁽⁶⁾ V tem oddelku „rezervoar“ pomeni statičen toplotno izoliran vsebnik, namenjen shranjevanju utekočinjenega ali kriogenega plina. Rezervoar se lahko imenuje tudi „nepremična kriogena posoda“.

⁽⁷⁾ V tem oddelku „cisterna“ pomeni toplotno izolirano vsebnik, pritrjen na vozilo za prevoz utekočinjenega ali kriogenega plina.

⁽⁸⁾ V tem oddelku „prepihovanje“ pomeni odstranjevanje ostankov plina iz vsebnika/sistema tako, da se najprej zviša tlak in nato plin, ki se uporablja za prepihanje, izpusti, da se doseže tlak 1,013 bara.

- datum in čas polnjenja;
- identifikacija oseb, ki izvajajo vsak pomemben korak (npr. čiščenje linije, prejem, priprava pred polnjenjem, polnjenje itd.);
- sklic(-i) na serijo(-e) plina(-ov), uporabljenega(-ih) za postopek polnjenja, vključno s stanjem;
- uporabljena oprema (npr. razdelilnik za polnjenje);
- količina jeklenk/premičnih kriogenih posod pred polnjenjem, vključno z individualnimi identifikacijskimi referenčnimi oznakami in vodnimi prostorninami;
- opravljeni postopki pred polnjenjem;
- ključni parametri, ki so potrebni za zagotovitev pravilnega polnjenja pri standardnih pogojih;
- rezultati ustreznih pregledov za zagotovitev, da so bile jeklenke/premične kriogene posode napolnjene;
- vzorec oznake serije;
- specifikacija končnega izdelka in rezultati preskusov nadzora kakovosti (vključno s sklicem na stanje umerjanja preskusne opreme);
- količina zavrženih jeklenk/mobilnih kriogenih posod z individualnimi identifikacijskimi referenčnimi oznakami in razlogi za zavrnitev;
- podrobnosti o kakršnih koli težavah ali neobičajnih dogodkih ter podpisano pooblastilo za kakršno koli odstopanje od navodil za polnjenje;
- izjava usposobljene osebe, datum in podpis.

V.5.2 Vodi se evidenca za vsako serijo plina, namenjenega za dovajanje v rezervoarje v zdravstvenih ustanovah. V teh evidencah je po potrebi navedeno naslednje:

- ime izdelka;
- številka serije;
- identifikacijska referenčna oznaka rezervoarja;
- datum in čas polnjenja;
- identifikacija oseb, ki polnijo rezervoar (cisterno);
- sklic na cisterno (rezervoar) za oskrbo, sklic na vir plina, kot je ustrezno;
- ustrezne podrobnosti o postopku polnjenja;
- specifikacija končnega izdelka in rezultati preskusov nadzora kakovosti (vključno s sklicem na stanje umerjanja preskusne opreme);
- podrobnosti o kakršnih koli težavah ali neobičajnih dogodkih ter podpisano pooblastilo za kakršno koli odstopanje od navodil za polnjenje;
- izjava usposobljene osebe, datum in podpis.

V.6 Proizvodnja

V.6.1 Prenosi in dobave kriogenega in utekočinjenega plina ⁽⁹⁾ se izvajajo v skladu z naslednjimi zahtevami:

- (a) Prenos kriogenih ali utekočinjenih plinov iz primarnega skladišča, vključno s kontrolami pred prenosom, mora potekati v skladu z validiranimi postopki, zasnovanimi tako, da se prepreči možnost kontaminacije. Prenosne cevi morajo biti opremljene s protipovratnimi ventili ⁽¹⁰⁾ ali drugimi ustreznimi alternativami. Prožne povezave, priključne cevi in priključki morajo biti pred uporabo izpihani z ustreznim plinom.
- (b) Cevi za prenos, ki se uporabljajo za polnjenje rezervoarjev in cistern, morajo biti opremljene s priključki, ki so specifični za posamezni izdelek. Uporaba adapterjev, ki omogočajo priključitev rezervoarjev in cistern, ki niso namenjeni istim plinom, mora biti ustrezno nadzorovana.
- (c) Dobave plina se lahko dodajo v rezervoarje, ki vsebujejo plin enake opredeljene kakovosti, pod pogojem, da se vzorec preskusi, da se zagotovi sprejemljiva kakovost dobavljenega plina. Ta vzorec se lahko vzame iz plina, ki se dobavlja, ali iz sprejemnega rezervoarja po dobavi.
- (d) Polnjenje rezervoarjev, ki jih stranke zadržijo v svojih prostorih, se opravi v skladu z oddelkom V.7.3.

V.6.2 Polnjenje in označevanje jeklenk in premičnih kriogenih posod se izvaja v skladu z naslednjimi zahtevami:

- (a) Pred polnjenjem jeklenk in premičnih kriogenih posod je treba določiti serijo (serije) plina (plinov), jo (jih) nadzirati v skladu s specifikacijami in odobriti za polnjenje.
- (b) V primeru neprekinjenih procesov je treba izvajati ustrezne medprocesne kontrole, da se zagotovi skladnost plina s specifikacijami.
- (c) Jeklenke, premične kriogene posode in ventili morajo biti v skladu z ustreznimi tehničnimi specifikacijami in ustreznimi zahtevami dovoljenja za promet. Namenjene morajo biti za en sam medicinski plin ali za določeno mešanico medicinskih plinov. Jeklenke morajo biti barvno označene v skladu z ustreznimi standardi. Po možnosti morajo biti opremljene z ventili za vzdrževanje minimalnega tlaka ⁽¹¹⁾ s protipovratnim mehanizmom, da se zagotovi ustrezna zaščita pred kontaminacijo.
- (d) Jeklenke, premične kriogene posode in ventile je treba pred prvo uporabo v proizvodnji preveriti in jih ustrezno vzdrževati. Kadar se uporabljajo medicinski pripomočki z oznako CE, mora vzdrževanje potekati v skladu z navodili proizvajalca.
- (e) Preverjanja in vzdrževalna dela ne smejo vplivati na kakovost in varnost zdravila. Voda, ki se uporablja za hidrostatski tlačni preskus jeklenk, mora biti vsaj pitne kakovosti.
- (f) Pri pregledih in vzdrževalnih delih je treba notranjost jeklenk pred namestitvijo ventila vizualno pregledati, da se preveri, ali niso onesnažene z vodo ali drugimi kontaminanti. To je zlasti potrebno, kadar so jeklenke nove in se prvič uporabijo za medicinske pline, po vsakem zakonsko predpisanem hidrostatskem tlačnem preskusu ali enakovrednem preskusu, pri katerem se ventil odstrani, ali kadar se ventil zamenja.

⁽⁹⁾ V tem oddelku „utekočinjeni plin“ pomeni plin, ki je v pakiranju za prevoz delno tekoč (ali trden) pri temperaturi nad -50°C .

⁽¹⁰⁾ V tem oddelku „protipovratni ventil“ pomeni ventil, ki omogoča pretok samo v eno smer.

⁽¹¹⁾ V tem oddelku „ventil za vzdrževanje minimalnega tlaka“ pomeni ventil jeklenke, ki vzdržuje pozitiven tlak nad atmosferskim tlakom v plinski jeklenki po uporabi, da se prepreči notranja kontaminacija jeklenke.

- (g) Po namestitvi mora ventil ostati zaprt, da se prepreči vstop kakršne koli kontaminacije v jeklenko. Če obstaja kakršen koli dvom o notranjem stanju jeklenke, je treba ventil odstraniti in pregledati notranjost jeklenke, da se zagotovi, da ni kontaminirana.
- (h) Za vzdrževanje in popravila jeklenk, premičnih kriogenih posod in ventilov je odgovoren proizvajalec zdravila. Če se to delo oddaja podizvajalcem, ga lahko opravljajo le odobreni podizvajalci, s katerimi je treba skleniti pogodbe in določiti tehnične specifikacije. Pri podizvajalcih se opravi revizija, da se zagotovi ohranjanje ustreznih standardov.
- (i) Vzpostaviti je treba sistem za zagotavljanje sledljivosti jeklenk, premičnih kriogenih posod in ventilov.
- (j) Pred polnjenjem je treba opraviti naslednje preglede:
- Pri jeklenkah se opravi pregled v skladu z opredeljenim postopkom, da se zagotovi pozitiven tlak preostalih plinov v vsaki jeklenki.

Če je jeklenka opremljena z ventilom za vzdrževanje minimalnega tlaka in ni znakov pozitivnega tlaka preostalih plinov, se preveri pravilno delovanje ventila. Če se izkaže, da ventil ne deluje pravilno, je treba jeklenko poslati na vzdrževanje.

Če jeklenka ni opremljena z ventilom za vzdrževanje minimalnega tlaka in ni pozitivnega tlaka preostalih plinov, se jeklenka umakne in se počaka na dodatne ukrepe, da se zagotovi, da ni kontaminirana z vodo ali drugimi kontaminanti; upoštevajo se lahko dodatni ukrepi, kot je interni vizualni pregled, ki mu sledi čiščenje z uporabo validirane metode.
 - Preverjanje, s katerim se zagotovi, da so bile odstranjene vse prejšnje oznake serij.
 - Preverjanje, s katerim se zagotovi, da so bile vse poškodovane oznake izdelka odstranjene in zamenjane.
 - Vizualni zunanji pregled vsake jeklenke, premične kriogene posode in ventila za ugotavljanje morebitnih udrtin, opeklinjskih oblikov, nečistoč, drugih poškodb ter kontaminacije z oljem ali mastjo; po potrebi se opravi čiščenje.
 - Pregled vsake jeklenke ali premične kriogene posode, da se ugotovi, ali je izhodna povezava ustrezne vrste za zadevni plin.
 - Preverjanje datuma naslednjega preskusa, ki ga je treba opraviti na ventilu (v primeru ventilov, ki jih je treba redno preskušati).
 - Preverjanje jeklenk ali premičnih kriogenih posod za zagotovitev, da so bili izvedeni vsi preskusi, ki se zahtevajo z nacionalnimi ali mednarodnimi predpisi (npr. hidrostatski tlačni preskus ali enakovreden preskus za jeklenke), in da so še vedno veljavni.
 - Preverjanje, da je vsaka jeklenka označena z barvno oznako, kot je določeno v dovoljenju za promet (barvna oznaka v skladu z ustreznimi nacionalnimi/mednarodnimi standardi).
- (k) Jeklenke, ki so bile vrnjene za ponovno polnjenje, je treba skrbno pripraviti, da se čim bolj zmanjšajo tveganja kontaminacije, v skladu s postopki, opredeljenimi v dovoljenju za promet. Te postopke, ki vključujejo operacije evakuacije ⁽¹²⁾ in/ali prepihovanja, je treba validirati ⁽¹³⁾.
- (l) Premične kriogene posode, ki so bile vrnjene za ponovno polnjenje, je treba skrbno pripraviti, da se čim bolj zmanjšajo tveganja kontaminacije, v skladu s postopki, opredeljenimi v dovoljenju za promet. Zlasti premične posode brez tlaka preostalih plinov se pripravijo z uporabo validirane metode.

⁽¹²⁾ V tem oddelku „evakuacija“ pomeni odstranitev preostalega plina iz vsebnika/sistema, da se doseže tlak, nižji od 1,013 bara, z uporabo vakuumskega sistema.

⁽¹³⁾ Za stisnjene pline naj bi največja teoretična nečistoča znašala 500 ppm v/v za polnilni tlak 200 barov pri 15 °C (in enakovredno za druge polnilne tlake).

- (m) Opravijo se ustrezni pregledi, s katerimi se zagotovi, da je vsaka jeklenka/premična kriogena posoda ustrezno napolnjena.
- (n) Vsaka napolnjena jeklenka se pred namestitvijo pečata, ki ga ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb, preizkusi na tesnost z ustrezno metodo. Preizkusna metoda ne sme vnašati kontaminantov v izhod ventila in se po potrebi izvede po odvzemu vzorca za preverjanje kakovosti.
- (o) Po polnjenju je treba ventile jeklenk opremiti s pokrovi za zaščito izhodov pred kontaminacijo. Jeklenke in premične kriogene posode morajo biti opremljene s pečati, ki jih ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb.
- (p) Vsaka jeklenka ali premična kriogena posoda mora biti označena. Serijska številka in datum izteka roka uporabnosti sta lahko navedena na ločeni oznaki.
- (q) Pri medicinskih plinih, proizvedenih z mešanjem dveh ali več različnih plinov (v liniji pred polnjenjem ali neposredno v jeklenke), je treba postopek mešanja validirati, da se zagotovi pravilno mešanje plinov v vsaki jeklenki in homogenost mešanice.

V.7 Nadzor kakovosti

V.7.1 Za jeklenke morata načrt vzorčenja in analiza, ki se izvede, izpolnjevati naslednje zahteve, razen če je v dovoljenju za promet navedeno drugače:

- (a) V primeru, ko se en sam medicinski plin polni v jeklenke prek razdelilnika za več jeklenk, je treba pri vsaki zamenjavi jeklenk na razdelilniku preskusiti identiteto in sestavo plina iz vsaj ene jeklenke iz vsakega cikla polnjenja prek razdelilnika.
- (b) V primeru, ko se en sam medicinski plin polni v posamične jeklenke, je treba preskusiti identiteto in sestavo plina iz vsaj ene jeklenke iz vsakega neprekinjenega cikla polnjenja. Primer neprekinjenega cikla polnjenja je proizvodnja v eni izmeni z istim osebjem, opremo in serijo plina, ki se polni.
- (c) Pri medicinskem plinu, ki nastane z mešanjem dveh ali več plinov v jeklenki prek istega razdelilnika, se plin iz vsake jeklenke preskusi glede sestave in identitete vsakega sestavnega plina. Za pomožne snovi, če obstajajo, se lahko preskus identitete opravi na eni jeklenki na cikel polnjenja prek razdelilnika (ali na neprekinjen cikel polnjenja v primeru jeklenk, ki se polnijo posamično). V primeru validiranega avtomatiziranega sistema polnjenja je sprejemljivo preskusiti manj jeklenk.
- (d) Kadar se izvaja neprekinjeno preskušanje mešanice za polnjenje na liniji, je treba pri vnaprej pripravljenih mešanicah plinov upoštevati enaka načela kot pri posameznih plinih. Kadar ni neprekinjenega preskušanja mešanice za polnjenje na liniji, je treba pri vnaprej pripravljenih mešanicah plinov upoštevati enaka načela kot pri medicinskih plinih, proizvedenih z mešanjem plinov v jeklenkah.

Izvedeno mora biti preverjanje vsebnosti vode, razen če je utemeljeno drugače.

V.7.2 Končno preskušanje v premičnih kriogenih posodah vključuje preskus sestave in identitete za vsako posodo, razen če je v dovoljenju za promet navedeno drugače. Preskušanje po serijah je sprejemljivo le, če se dokaže, da so se ohranili kritični atributi plina, ki je ostal v vsaki posodi pred ponovnim polnjenjem.

V.7.3 Kriogenih posod, ki jih zadržijo stranke (rezervoarji v zdravstvenih ustanovah ali kriogene posode za uporabo na domu) in se ponovno napolnijo iz namenskih cistern, po polnjenju ni treba vzorčiti, če dostavo spremlja potrdilo o analizi vsebine cisterne. Vendar je treba dokazati, da je specifikacija plina v posodah ostala enaka med zaporednimi ponovnimi polnjenji.

V.7.4 Referenčni in zadržani vzorci niso potrebni, razen če je določeno drugače. Študije stalnega spremljanja stabilnosti niso potrebne, če so bile začetne študije stabilnosti nadomeščene z bibliografskimi podatki ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Dokument s smernicami CPMP/QWP/1719/00.

VI. PRIPRAVKI V OBLIKI AEROSOLA Z MERJENIM ODMERKOM POD TLAKOM ZA VDIHAVANJE

VI.1 **Splošno**

VI.1.1 Proizvodnja zdravil za uporabo v veterinarski medicini v obliki aerosola z merjenim odmerkom pod tlakom za vdihavanje z merilnimi ventili poteka pod pogoji, ki zmanjšujejo mikrobiološko kontaminacijo in kontaminacijo z delci.

VI.1.2 Zagotavljanje kakovosti komponent ventila in, v primeru suspenzij, enotnosti je še posebej pomembno.

VI.2 **Prostori in oprema**

VI.2.1 Kadar koli je to mogoče, se proizvodnja in polnjenje izvajata v zaprtem sistemu.

VI.2.2 Kadar so izpostavljeni izdelki ali čiste komponente, se območje napaja s filtriranim zrakom, izpolnjuje zahteve vsaj za okolje razreda D in se vanj vstopa skozi zračno zaporo.

VI.3 **Proizvodnja in nadzor kakovosti**

VI.3.1 Pri specifikacijah, vzorčenju in preskušanju merilnih ventilov je treba ustrezno obravnavati njihovo kompleksnost.

VI.3.2 Pri proizvajalcu ventilov se opravi revizija skladnosti z zahtevami glede kakovosti.

VI.3.3 Vse tekočine (npr. tekoča ali plinasta pogonska goriva) se filtrirajo, da se odstranijo delci, večji od 0,2 mikrona. Kadar je mogoče, se razmisli o dodatni filtraciji neposredno pred polnjenjem.

VI.3.4 Vsebniki in ventili se očistijo po validiranem postopku, primernem za uporabo izdelka, da se zagotovi odsotnost vseh kontaminantov, kot so procesni pripomočki (npr. maziva) ali neprimerni mikrobiološki kontaminanti. Po čiščenju se ventili hranijo v čistih, zaprtih vsebnikih in se sprejmejo previdnostni ukrepi, da med nadaljnjim ravnanjem, npr. odvzemom vzorcev, ne pride do kontaminacije. Vsebniki se na polnilno linijo dovajajo v čistem stanju ali se očistijo na liniji neposredno pred polnjenjem.

VI.3.5 Treba je sprejeti previdnostne ukrepe, da se zagotovi enakomernost suspenzij na mestu polnjenja skozi celoten proces polnjenja.

VI.3.6 Pri uporabi dvostopenjskega procesa polnjenja je treba zagotoviti, da sta oba odmerka pravilne teže, da se doseže pravilna sestava. V ta namen se priporoča 100-odstotna kontrola teže na vsaki stopnji.

VI.3.7 Kontrole po polnjenju zagotavljajo, da ne prihaja do nepotrebnega puščanja. Vsak preskus puščanja se mora izvesti tako, da se prepreči mikrobiološka kontaminacija ali ostanki vlage.

PRILOGA IV

RAČUNALNIŠKO PODPRTI SISTEMI

I. PODROČJE UPORABE

Zahteve iz tega priloge se uporabljajo za računalniško podprte sisteme, ki se uporabljajo v povezavi s proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, če taka uporaba spada v okvir dobrih proizvodnih praks. Uporaba računalniško podprtih sistemov v proizvodnih obratih za namene, ki niso povezani s farmacevtskim sistemom kakovosti (npr. kadrovske zadeve, gospodarska vprašanja itd.), ni zajeta v zahtevah iz tega priloge.

II. SPLOŠNE ZAHTEVE

- II.1 Infrastruktura IT ⁽¹⁾, ki se uporablja pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, mora biti kvalificirana. Validirati je treba tudi vse povezane programske aplikacije. Obseg validacije temelji na načelih obvladovanja tveganj, ob upoštevanju potrebe po zagotavljanju kakovosti izdelkov in celovitosti podatkov.
- II.2 Zunanje izvajanje nalog/operacij, povezanih z namestitvijo, konfiguracijo, validacijo, vzdrževanjem, spremembami računalniško podprtega sistema ali katero koli drugo povezano storitvijo ali obdelavo podatkov, se opravi na podlagi pisne pogodbe, ki jasno opredeljuje odgovornosti vsake stranke.
- II.3 Primernost izvajalca (po potrebi tudi z revizijami) se oceni z uporabo načel obvladovanja tveganja.
- II.4 Proizvajalec pregleda dokumentacijo, dobavljeno s komercialnimi serijskimi izdelki, da preveri, ali so izpolnjene uporabniške zahteve.
- II.5 Dobavitelji programske opreme, ki je posebej razvita/prilagojena za uporabo v proizvodnem procesu, morajo biti kvalificirani. Po potrebi in na zahtevo inšpektorjev mora biti proizvajalec zdravil za uporabo v veterinarski medicini sposoben pridobiti informacije iz sistema kakovosti dobaviteljev ali razvijalcev take posebne programske opreme. Pogodbeni dogovori med dobavitelji programske opreme in proizvajalcem zdravil za uporabo v veterinarski medicini morajo vsebovati ustrezne določbe v ta namen.

III. RAZVOJNA FAZA

- III.1 Proizvajalec sprejme vse razumne ukrepe za zagotovitev, da je sistem primeren za zagotavljanje kakovosti izdelka, doslednosti proizvodnega procesa in skladnosti s cilji farmacevtskega sistema kakovosti.
- III.2 Specifikacije uporabniških zahtev opisujejo zahtevane funkcije računalniško podprtega sistema in temeljijo na načelih ocene tveganja. Specifikacije uporabniških zahtev so sledljive v celotnem življenjskem ciklu računalniško podprtega sistema.
- III.3 Standardi, protokoli, merila sprejemljivosti, postopki in evidence se utemeljijo na podlagi ocene tveganja.
- III.4 Dokumentacija in poročila o validaciji morajo zajemati ustrezne korake celotnega življenjskega cikla. Dokumentacija o validaciji vključuje evidence o kontroli sprememb (če je ustrezno) in poročila o vseh odstopanjih, ugotovljenih med postopkom validacije.
- III.5 Vzpostavljen mora biti postopek za validacijo prilagojenih ali po meri izdelanih računalniško podprtih sistemov, ki zagotavlja formalno oceno in poročanje o parametrih kakovosti in učinkovitosti za vse faze življenjskega cikla sistema.

⁽¹⁾ V tej prilogi „infrastruktura IT“ pomeni strojno in programsko opremo, ki je potrebna za delovanje sistema (npr. omrežna programska oprema in operacijski sistemi).

- III.6 Primernost preskusnih postopkov in preskusnih scenarijev mora biti dokazana. Ustrezno je treba upoštevati omejitve sistemskih (procesnih) parametrov, omejitve podatkov in obravnavanje napak. Kadar se uporabljajo avtomatizirana preskusna orodja, se zahteva ocena njihove ustreznosti, vključno z okoljem, v katerem se preskus izvaja.
- III.7 Kadar se podatki prenesejo v drug podatkovni format ali sistem, je treba preveriti, ali se s postopkom migracije podatki niso spremenili (po vrednosti ali pomenu).
- IV. OPERATIVNA FAZA
- IV.1 Vodi se posodobljen seznam vseh ustreznih sistemov in njihove funkcionalnosti (inventar). V primeru kritičnih sistemov morajo biti v opisu sistema podrobno navedeni fizične in logične ureditve, pretok podatkov in vmesniki z drugimi sistemi ali procesi, vsi predpogoji za strojno in programsko opremo ter varnostni ukrepi.
- IV.2 Računalniško podprti sistemi za elektronsko izmenjavo podatkov z drugimi sistemi morajo vključevati ustrezno vgrajene kontrole za pravilno in varno vnašanje in obdelavo podatkov.
- IV.3 Za kritične podatke, ki se vnašajo ročno, je treba opraviti dodatno preverjanje točnosti podatkov. To preverjanje lahko opravi drug operater ali se opravi z validiranimi elektronskimi sredstvi. Kritičnost in morebitne posledice napak ali nepravilno vnesenih podatkov se obravnavajo v skladu z načeli obvladovanja tveganj.
- IV.4 Podatki morajo biti zaščiteni pred poškodbami tako s fizičnimi kot elektronskimi sredstvi. Zagotoviti je treba berljivost in točnost shranjenih podatkov ter njihovo dostopnost skozi celotno obdobje hrambe.
- IV.5 Izvaja se redno varnostno kopiranje vseh relevantnih podatkov. Celovitost in točnost varnostnih kopij podatkov ter zmožnost obnovitve podatkov je treba preveriti med validacijo in redno spremljati.
- IV.6 Zagotoviti je treba, da se lahko elektronsko shranjeni podatki natisnejo. Za evidence, ki podpirajo sproščanje serije, mora biti mogoče ustvariti izpise, ki kažejo, ali so bili podatki spremenjeni od prvotnega vnosa.
- IV.7 Na podlagi ocene tveganja je morda primerno, da se v sistem vključi priprava evidence vseh sprememb, ki so pomembne za dokazovanje skladnosti z dobro proizvodno prakso, in izbrisov (sistem ustvari „revizijsko sled“). V primeru spremembe ali izbrisa zadevnih podatkov se razlog dokumentira. Revizijske sledi morajo biti na voljo in jih mora biti mogoče pretvoriti v splošno razumljivo obliko ter redno pregledovati.
- IV.8 Spremembe računalniško podprtega sistema, vključno s konfiguracijami sistema, se smejo izvesti le na nadzorovan način v skladu z opredeljenim postopkom.
- IV.9 Računalniško podprti sistemi se redno ocenjujejo, da se potrdi, da so še vedno v veljavnem stanju in v skladu z zahtevami, določenimi v tej prilogi. Taka ocenjevanja po potrebi vključujejo trenutni obseg funkcionalnosti, evidence odstopanj, incidente in težave, zgodovino nadgradenj, poročila o delovanju, zanesljivosti, varnosti in statusu validacije.
- IV.10 Vzpostavljene morajo biti fizične ali logične kontrole, da se dostop do računalniško podprtih sistemov in območja shranjevanja podatkov omeji samo na pooblaščen osebe. Izvajati je treba ustrezne metode za preprečevanje nedovoljenega vstopa v sistem, ki so sorazmerne s kritičnostjo računalniško podprtega sistema.
- IV.11 Ustvarjanje, sprememba ali preklic dovoljenj za dostop se zabeleži.
- IV.12 Identiteta operaterjev, ki ustvarjajo, spreminjajo, potrjujejo ali brišejo podatke, se zabeleži, vključno z datumom in časom izvajanja operacij.

- IV.13 Vsi incidenti, ne le okvare sistema in napake v podatkih, morajo biti prijavljeni in ocenjeni. Opremeni se temeljni vzrok kritičnega incidenta, ki je podlaga za izvajanje korektivnih in preventivnih ukrepov, kot je ustrezno.
 - IV.14 Elektronski zapisi se lahko podpisujejo elektronsko. Elektronski podpisi so trajno povezani z ustreznim zapisom ter vključujejo čas in datum nastanka.
 - IV.15 Kadar se za evidentiranje certificiranja uporablja računalniško podprt sistem, mora biti zasnovan/nadzorovan tako, da zagotavlja, da lahko serije certificira samo usposobljena oseba.
 - IV.16 V primeru okvare sistema je treba zagotoviti kontinuiteto operacij, ki jih izvajajo računalniški sistemi, ki podpirajo kritične procese (npr. z ročnim ali drugim alternativnim sistemom). Čas, potreben za uvedbo alternativnih ureditev, mora biti sorazmeren s tveganji. Izvedene ureditve se dokumentirajo in preskusijo.
 - IV.17 Podatki se lahko arhivirajo. Preverijo se dostopnost, berljivost in celovitost teh podatkov. Če so potrebne ustrezne spremembe sistema (npr. računalniška oprema ali programi), se zagotovi in preskusi možnost pridobivanja podatkov.
-

PRILOGA V

KVALIFIKACIJA IN VALIDACIJA

I. PODROČJE UPORABE

Zahteve iz te priloge se uporabljajo za kvalifikacijo opreme, objektov, pomožnih in drugih sistemov, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ter validacijo proizvodnega procesa. Računalniško podprte sisteme, ki se uporabljajo za proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, je treba validirati v skladu z zahtevami iz Priloge IV.

II. SPLOŠNE ZAHTEVE

- II.1 Odločitve o področju in obsegu kvalifikacije/validacije temeljijo na dokumentirani oceni tveganja. Naknadna kvalifikacija/validacija ni sprejemljiva. Podatki, s katerimi so podprte kvalifikacijske/validacijske študije in so bili pridobljeni iz virov zunaj lastnih programov proizvajalca, se lahko uporabijo, če je ta pristop utemeljen in če obstaja ustrezno zagotovilo o njegovi zanesljivosti za podporo nameravani kvalifikaciji/validaciji.
- II.2 Pri dejavnostih v zvezi s kvalifikacijo in validacijo se upošteva življenjski cikel zadevne opreme, objektov, pomožnih in drugih sistemov ter zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- II.3 Vse načrtovane spremembe opreme, objektov, pomožnih in drugih sistemov ali proizvodnega procesa, ki lahko vplivajo na kakovost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se uradno dokumentirajo in oceni se njihov vpliv na validirani status ali strategijo nadzora.
- II.4 Dejavnosti v zvezi s kvalifikacijo in validacijo izvaja samo ustrezno usposobljeno osebje, ki upošteva odobrene postopke, vključno s poročanjem. Celoten življenjski cikel validacije je treba ustrezno nadzorovati.
- II.5 Ključni elementi programa za kvalifikacijo in validacijo v obratu morajo biti jasno opredeljeni in dokumentirani v glavnem načrtu validacije ali enakovrednem dokumentu, ki vključuje vsaj naslednje ali se sklicuje na naslednje:
- (a) splošni pristop h kvalifikaciji in validaciji, ki ga uporablja proizvajalec;
 - (b) organizacijsko strukturo, vključno z vlogami in odgovornostmi za dejavnosti v zvezi s kvalifikacijo in validacijo;
 - (c) povzetek opreme, objektov, pomožnih in drugih sistemov, proizvodnih procesov na lokaciji in njihovega statusa v zvezi s kvalifikacijo ali validacijo;
 - (d) strategijo za izvajanje sprememb („nadzor sprememb“) in upravljanje odstopanj v zvezi s kvalifikacijo in validacijo;
 - (e) smernice za razvoj meril sprejemljivosti;
 - (f) sklicevanja na dokumente, ki podpirajo/evidentirajo kvalifikacijo in validacijo;
 - (g) strategijo/načrt v zvezi s kvalifikacijo in validacijo za opremo, objekte, pomožne ali druge sisteme ali procese, vključno s ponovno kvalifikacijo, kadar je ustrezno.
- II.6 Za dejavnosti v zvezi s kvalifikacijo in validacijo se uporablja pristop obvladovanja tveganj za kakovost. Po potrebi se ocene tveganja ponovijo ob upoštevanju dodatnega znanja, pridobljenega med življenjskim ciklom. Način, na katerega se ocene tveganja uporabljajo v podporo dejavnostim v zvezi s kvalifikacijo in validacijo, se dokumentira.
- II.7 Ustrezni pregledi se vključijo v delo v zvezi s kvalifikacijo in validacijo, da se zagotovi celovitost vseh pridobljenih podatkov.

III. DOKUMENTACIJA

- III.1 Vse dokumente, pripravljene med kvalifikacijo in validacijo, potrdi in odobri ustrezno osebje, kot je opredeljeno v farmacevtskem sistemu kakovosti.
- III.2 Medsebojna povezanost dokumentov v kompleksnih projektih kvalifikacije/validacije mora biti jasno opredeljena.
- III.3 Pripraviti je treba protokole v zvezi s kvalifikacijo/validacijo, v katerih se opredelijo kritični sistemi, atributi in parametri ter s tem povezana merila sprejemljivosti.
- III.4 Dokumenti o kvalifikaciji se lahko po potrebi združijo, npr. kvalifikacija namestitve in obratovanja.
- III.5 Kadar protokole v zvezi s kvalifikacijo/validacijo in drugo dokumentacijo zagotovi tretja oseba, ki nudi storitve validacije, mora ustrezno osebje na mestu proizvodnje pred odobritvijo potrditi njihovo primernost in skladnost z notranjimi postopki. Protokoli dobavitelja se lahko pred uporabo dopolnijo z dodatno dokumentacijo/protokolom preskusov.
- III.6 Vse bistvene spremembe odobrenega protokola med izvajanjem (npr. merila sprejemljivosti, obratovalni parametri itd.) se dokumentirajo kot odstopanje in znanstveno utemeljijo.
- III.7 Rezultati, ki ne izpolnjujejo vnaprej določenih meril sprejemljivosti, se evidentirajo kot odstopanje in v celoti raziščejo. Vpliv na status v zvezi s kvalifikacijo ali validacijo se obravnava v poročilu.
- III.8 O pregledu in zaključkih v zvezi s kvalifikacijo ali validacijo se poroča, dobljeni rezultati pa se povzamejo glede na merila sprejemljivosti. Vse naknadne spremembe meril sprejemljivosti se znanstveno utemeljijo, poda pa se tudi končno priporočilo glede rezultata kvalifikacije/validacije.
- III.9 Uradno sprostitev za naslednjo fazo v postopku kvalifikacije ali validacije odobri ustrezno odgovorno osebje bodisi v okviru potrditve poročila o kvalifikaciji/validaciji bodisi kot ločen zbirni dokument. Pogojna odobritev za prehod v naslednjo fazo kvalifikacije/validacije se lahko izda, če nekatera merila sprejemljivosti ali odstopanja niso bila v celoti obravnavana in če je dokumentirana ocena, ki potrjuje, da to nima pomembnega vpliva na naslednjo dejavnost.

IV. FAZE KVALIFIKACIJE ZA OPREMO, OBJEKTE TER POMOŽNE IN DRUGE SISTEME

- IV.1 Pri dejavnostih kvalifikacije je treba upoštevati vse faze, od začetnega razvoja specifikacije uporabniških zahtev do končne uporabe opreme, objekta, pomožnega ali drugega sistema. Čeprav je treba posamezne faze/merila prilagoditi posebnim značilnostim projekta, so glavne faze in nekatera merila, ki se lahko vključijo v vsako fazo, navedena v oddelkih IV.2 do IV.7 za orientacijo.

IV.2 Specifikacija uporabniških zahtev

Specifikacije za opremo, objekte, pomožne ali druge sisteme se opredelijo v specifikaciji uporabniških zahtev ali dokumentu s funkcijskimi specifikacijami. Na tej stopnji se vključijo bistveni elementi kakovosti, vsa tveganja pa se zmanjšajo na sprejemljivo raven. Specifikacija uporabniških zahtev je referenčna točka skozi celotni življenjski cikel validacije.

IV.3 Kvalifikacija zasnove

Kvalifikacija zasnove je dokumentirano preverjanje, ali je predlagana zasnova opreme, objektov, pomožnih ali drugih sistemov primerna za predvideni namen. S kvalifikacijo zasnove se dokaže in dokumentira tudi skladnost načrta z dobro proizvodno prakso. Zahteve iz specifikacij uporabniških zahtev se preverijo med kvalifikacijo zasnove.

IV.4 **Tovarniško prevzemno preskušanje / prevzemno preskušanje pri prevzemniku**

Kadar je ustrezno, se oprema lahko oceni pri prodajalcu pred dostavo. To je lahko zlasti pomembno v primeru novih ali kompleksnih tehnologij.

Pred namestitvijo se potrdi skladnost opreme s specifikacijo uporabniških zahtev /funkcijsko specifikacijo pri prodajalcu, če je to ustrezno.

Kadar je to primerno in upravičeno, se lahko pregled dokumentacije in nekateri preskusi izvedejo kot del tovarniškega prevzemnega preskušanja ali drugih faz, ne da bi jih bilo treba ponoviti pri prevzemniku kot del kvalifikacije namestitve ali obratovanja, če je dokazano, da prevoz in namestitev ne vplivata na funkcionalnost.

Tovarniško prevzemno preskušanje se lahko dopolni z izvedbo prevzemnega preskušanja pri prevzemniku po prejemu opreme na mestu proizvodnje.

IV.5 **Kvalifikacija namestitve**

Kvalifikacija namestitve je dokumentirano preverjanje, ali so oprema, objekti, pomožni ali drugi sistemi, kot so nameščeni ali spremenjeni, skladni z odobrenim projektom in priporočili proizvajalca.

Kvalifikacija namestitve med drugim vključuje naslednje:

- (a) preverjanje pravilne namestitve komponent, instrumentov, opreme, cevovodov in storitev glede na tehnične risbe in specifikacije;
- (b) preverjanje pravilne namestitve glede na vnaprej določena merila;
- (c) zbiranje in primerjava dobaviteljevih navodil za delo in rokovanje z opremo ter zahtev glede vzdrževanja;
- (d) umerjanje instrumentov;
- (e) preverjanje konstrukcijskih materialov.

IV.6 **Kvalifikacija obratovanja**

Kvalifikacija obratovanja je dokumentirano preverjanje, ali oprema, objekti, pomožni ali drugi sistemi, kot so nameščeni ali spremenjeni, delujejo kot predvideno v celotnem načrtovanem obratovalnem razponu. Kvalifikacija obratovanja običajno sledi kvalifikaciji namestitve, lahko pa se glede na kompleksnost opreme izvede kombinirana kvalifikacija namestitve/obratovanja.

Kvalifikacija obratovanja med drugim vključuje naslednje:

- preskuse, ki so bili razviti na podlagi poznavanja procesov, sistemov in opreme za zagotovitev, da sistem obratuje, kot je bilo načrtovano;
- preskuse za potrditev zgornjih in spodnjih obratovalnih mejnih vrednosti, vključno z najslabšimi možnimi pogoji.

IV.7 **Kvalifikacija delovanja**

Kvalifikacija delovanja je dokumentirano preverjanje, ali lahko oprema, objekti, pomožni ali drugi sistemi učinkovito in ponovljivo delujejo na podlagi odobrenih specifikacij in proizvodnega procesa. Čeprav se ta korak na splošno izvede po uspešnem zaključku kvalifikacije namestitve in obratovanja, je v nekaterih primerih morda ustrezno, da se izvede v povezavi s kvalifikacijo obratovanja ali validacijo procesa.

Kvalifikacija delovanja vključuje preskuse, pri katerih se uporabljajo proizvodne snovi, dokazano ustrezni nadomestki ali simuliran izdelek, za katerega je bilo dokazano, da se enako vede pri običajnih pogojih obratovanja z najslabšimi možnimi velikostmi serij. Pogostost vzorčenja, ki se uporablja za potrditev procesne kontrole, mora biti utemeljena.

Preskusi morajo zajemati obratovalni razpon predvidenega procesa, razen če so na voljo dokumentirani dokazi iz razvojnih faz, ki potrjujejo obratovalne razpone.

Druge zahteve

- IV.8 Kakovost pare, vode, zraka in drugih plinov se potrdi po namestitvi v skladu z zgoraj navedenim pristopom. Pri obdobju in obsegu kvalifikacije se ustrezno upoštevajo sezonska nihanja (po potrebi) in predvidena uporaba pomožnega sistema.
- IV.9 Ocena tveganja se izvede v primerih, ko lahko pride do neposrednega stika z izdelkom (npr. ogrevalni, prezračevalni in klimatski sistemi) ali posrednega stika (npr. prek toplotnih izmenjevalnikov), da se zmanjšajo morebitna tveganja okvare.
- IV.10 Kvalifikacija opreme, ki se uporablja za stično ovojnino, se izvede pri najnižjih in najvišjih obratovalnih razponih, določenih za kritične procesne parametre, kot so temperatura, hitrost stroja in tlak tesnjenja.
- V. PONOVDNA KVALIFIKACIJA
- V.1 Oprema, objekti, pomožni in drugi sistemi se ponovno ocenijo v ustreznih časovnih presledkih, da se potrdi, da so še vedno primerni za predvidene postopke.
- V.2 Potreba po ponovni kvalifikaciji (npr. po spremembah opreme/sistemov) se oceni na podlagi načel obvladovanja tveganj za kakovost.
- VI. VALIDACIJA PROCESA
- VI.1 **Splošne zahteve**
- VI.1.1 Validacija procesa je dokumentiran dokaz, da se lahko proces, ki deluje v okviru določenih parametrov, učinkovito in ponovljivo izvaja za proizvodnjo zdravila za uporabo v veterinarski medicini v okviru zahtevanih specifikacij in atributov kakovosti ter v skladu s pogoji dovoljenja za promet.
- VI.1.2 Z validacijo procesa se dokaže, da je v procesu mogoče dosledno doseči vse attribute kakovosti in procesne parametre, ki so pomembni za zagotavljanje zahtevane kakovosti izdelka. Razvrstitev procesnih parametrov in atributov kakovosti na kritične in nekritične se izvede ob upoštevanju razpoložljivega znanja o izdelku in procesu ⁽¹⁾ in na podlagi ocene tveganja; to se ustrezno dokumentira.
- VI.1.3 Za proizvodne procese je treba dokazati, da je z njimi mogoče zagotoviti dosledno proizvodnjo izdelka zahtevane kakovosti v skladu z zahtevami, določenimi v dovoljenju za promet, preden se zdravila za uporabo v veterinarski medicini dajo v promet. Naknadna validacija ni sprejemljiva.
- VI.1.4 Validacija procesa za nove izdelke mora zajemati vse predvidene tržene jakosti in proizvodne obrate. Testiranje na skrajnih vrednostih je lahko upravičeno za nove izdelke na podlagi obsežnega poznavanja procesa že v razvojni fazi v povezavi z ustreznim stalnim programom preverjanja.
- VI.1.5 Za validacijo procesa za izdelke, ki se prenesejo z enega mesta na drugo ali znotraj istega mesta, se lahko število serij za validacijo zmanjša z uporabo pristopa testiranja na skrajnih vrednostih. Ta pristop mora biti znanstveno utemeljen na podlagi obstoječega znanja o izdelkih. Pristop testiranja na skrajnih vrednostih se lahko, če je upravičeno, uporabi tudi pri različnih jakostih, velikostih serij in velikostih pakiranj/vrstah vsebnikov.
- VI.1.6 Serije, ki se uporabljajo za validacijo procesa, so običajno enake velikosti kot predvidene serije komercialnega obsega; uporaba katerih koli drugih velikosti serij se ustrezno utemelji.

⁽¹⁾ Ustrezno znanje o procesu je zlasti pomembno, kadar se uporablja koncept eksperimentalnega prostora, pa tudi za razvoj kakršnih koli matematičnih modelov.

VI.1.7 Oprema, objekti, pomožni in drugi sistemi, ki se uporabljajo za validacijo procesa, morajo biti kvalificirani. Poleg tega je treba preskusne metode, ki se uporabljajo za validacijo procesa, validirati glede na predvideno uporabo.

VI.1.8 Serije za validacijo se lahko dajo na trg le, če je to vnaprej določeno in če so v skladu z dobro proizvodno prakso (vključno z merili sprejemljivosti za validacijo ali merili za stalno preverjanje procesa) ter pogoji dovoljenja za promet.

VI.2 Tradicionalna validacija procesa

VI.2.1 V okviru tako imenovanega tradicionalnega pristopa se za potrditev obnovljivosti več serij končnega izdelka proizvede v rutinskih pogojih.

VI.2.2 Čeprav se na splošno šteje za sprejemljivo, da lahko najmanj tri zaporedne serije, proizvedene v rutinskih pogojih, zadostujejo za validacijo procesa, se število serij, uporabljenih za validacijo procesa, utemlji na podlagi ocene tveganja, v kateri se upoštevajo zapletenost procesa, spremenljivost rezultatov procesa in drugi pomembni dejavniki.

Alternativno število serij je lahko upravičeno ob upoštevanju, ali se uporabljajo standardne metode proizvodnje in ali se na lokaciji že proizvajajo/uporabljajo podobni izdelki ali procesi. Začetno validacijo s tremi serijami bo morda treba dopolniti z dodatnimi podatki, pridobljenimi iz naslednjih serij, kot del neprekinjenega preverjanja procesa.

VI.2.3 Oblikuje se protokol za validacijo procesa, v katerem se opredelijo kritični procesni parametri (tj. procesni parametri, katerih spremenljivost vpliva na kritične attribute kakovosti in ki se zato spremljajo ali nadzorujejo, da se zagotovi zelena kakovost izdelka), kritični atributi kakovosti (tj. fizikalne, kemične, biološke ali mikrobiološke lastnosti, ki se nadzorujejo, da se zagotovi zelena kakovost izdelka) in povezana merila sprejemljivosti na podlagi razvojnih podatkov ali znanja o procesu.

VI.2.4 Protokoli za validacijo procesa med drugim vključujejo naslednje:

- (a) kratek opis procesa in sklic na ustrezno evidenco serije;
- (b) funkcije in odgovornosti;
- (c) povzetek kritičnih atributov kakovosti, ki jih je treba preiskati;
- (d) povzetek kritičnih procesnih parametrov in z njimi povezanih mejnih vrednosti;
- (e) povzetek drugih (nekritičnih) atributov in parametrov, ki jih je treba raziskati ali spremljati med validacijo, ter razloge za njihovo vključitev;
- (f) seznam opreme/objektov, ki se bodo uporabljali (vključno z opremo za merjenje/spremljanje/evidentiranje), skupaj s stanjem umerjanja;
- (g) seznam analiznih metod in validacije metod, kot je ustrezno;
- (h) predlagane medprocesne kontrole z merili sprejemljivosti in razlogi, zakaj je izbrana posamezna medprocesna kontrola;
- (i) dodatne preskuse, ki jih je treba izvesti v skladu z merili sprejemljivosti;
- (j) načrt vzorčenja in utemeljitev tega načrta;
- (k) metode za evidentiranje in vrednotenje rezultatov;
- (l) postopek za sprostitev in certificiranje serij (če je ustrezno).

VI.3 Stalno preverjanje procesa

VI.3.1 Stalno preverjanje procesa se lahko uporabi kot alternativa tradicionalni validaciji procesa za izdelke, razvite v skladu s pristopom vgrajene kakovosti, kadar je bilo v razvojni fazi znanstveno ugotovljeno, da se z vzpostavljeno strategijo nadzora pridobi visoka stopnja zagotavljanja kakovosti izdelkov.

VI.3.2 Opredeliti je treba način preverjanja procesa. Za zahtevane lastnosti vhodnih snovi, kritične attribute kakovosti in kritične procesne parametre mora obstajati znanstveno utemeljena strategija nadzora. Strategija nadzora se redno ocenjuje. Kot orodji se lahko uporabita procesna analizna tehnologija in večrazsežno statistično obvladovanje procesa.

VI.3.3 Število serij, potrebnih za dokazovanje, da je s procesom mogoče dosledno zagotavljati izdelek želene kakovosti in v skladu s pogoji dovoljenja za promet, se določi za vsak primer posebej ob upoštevanju posebnosti izdelka in ob uporabi načel obvladovanja tveganja za kakovost.

VI.4 Hibridni pristop

VI.4.1 Lahko se uporabi kombinacija tradicionalnega pristopa in stalnega preverjanja procesa, kadar je na voljo obsežno znanje o izdelku in procesu, pridobljeno iz proizvodnih izkušenj in zgodovinskih podatkov o serijah.

VI.4.2 Ta pristop se lahko uporabi tudi za vse dejavnosti validacije po spremembah ali med stalnim preverjanjem procesa, čeprav je bil izdelek prvotno validiran po tradicionalnem pristopu.

VI.5 Stalno preverjanje procesa med življenjskim ciklom

VI.5.1 Stalno preverjanje procesa (tudi redno preverjanje procesa) je dokumentiran dokaz, da se lahko s proizvodnim procesom zagotovi dosledna proizvodnja izdelka zahtevane kakovosti, ki je v skladu z zahtevami, določenimi v dovoljenju za promet. Stalno preverjanje procesa se uporablja ne glede na uporabljeni pristop k validaciji procesa (tradicionalni, stalni ali kombinirani).

VI.5.2 Obseg in pogostost stalnega preverjanja procesa se redno pregledujeta ob upoštevanju ravni razumevanja procesa in njegove učinkovitosti.

VI.5.3 Stalno preverjanje procesa se izvaja na podlagi odobrenega protokola ali enakovrednih dokumentov, v zvezi s tem pa se pripravi poročilo za dokumentiranje dobljenih rezultatov. Po potrebi se za podporo ugotovitvam uporabijo statistična orodja.

VI.5.4 Stalno preverjanje procesa se uporablja v celotnem življenjskem ciklu izdelka v podporo validiranemu statusu izdelka, pri čemer se upoštevajo rezultati pregleda kakovosti izdelka. Upoštevajo se tudi postopne spremembe skozi čas in oceni se potreba po morebitnih dodatnih ukrepih, npr. izboljšanjem vzorčenju.

VI.6 Sočasna validacija

VI.6.1 V izjemnih okoliščinah, kadar je razmerje med koristmi in tveganji za zdravljenega žival zelo ugodno, je lahko sprejemljivo, da se program validacije ne zaključi pred začetkom redne proizvodnje, temveč se uporabi sočasna validacija. Vendar mora odločitev o izvedbi sočasne validacije utemeljiti, dokumentirati in odobriti pooblaščen osebje.

VI.6.2 Kadar je bil uporabljen pristop sočasne validacije, je na voljo dovolj podatkov, ki podpirajo sklep, da je katera koli serija izdelka enotna in izpolnjuje opredeljena merila sprejemljivosti. Rezultati in ugotovitve se pred certificiranjem serije uradno dokumentirajo in so na voljo usposobljeni osebi.

VII. VALIDACIJA PRESKUSNIH METOD

- VII.1 Analizne metode, ki se uporabljajo za proizvodnjo ali nadzor zdravil za uporabo v veterinarski medicini (vključno s tistimi, ki se uporabljajo pri validaciji in kvalifikaciji), je treba validirati. Z validacijo je treba dokazati ustreznost analiznih metod za predvideni namen.
- VII.2 Analizni postopki, ki so opisani v Evropski farmakopeji, farmakopeji države članice ali so povezani z monografijo za določen izdelek in se izvajajo v skladu z monografijo, se na splošno štejejo za validirane. V takih primerih se preveri ustreznost validiranega preskusa za predvideni namen.
- VII.3 Kadar se izvaja mikrobiološko preskušanje izdelka, je treba metodo validirati in s tem potrditi, da izdelek ne vpliva na obnavljanje mikroorganizmov.
- VII.4 Kadar se izvaja mikrobiološko preskušanje površin v čistih prostorih, je treba metodo validirati in s tem potrditi, da uporaba sredstev za sanitizacijo ne vpliva na obnavljanje mikroorganizmov.

VIII. VALIDACIJA ČIŠČENJA

- VIII.1 Validacija čiščenja je dokumentiran dokaz, da se z danim postopkom čiščenja ponovljivo odstranijo kontaminanti, ostanki prejšnjega izdelka in čistilna sredstva tako, da so pod vnaprej določeno mejno vrednostjo. Validacija čiščenja je potrebna za potrditev učinkovitosti postopkov čiščenja za vso opremo, ki je v stiku z izdelkom.
- VIII.2 Lahko se uporabijo snovi za simulacijo (tj. materiali, ki so zelo podobni posebnim značilnostim zadevnega izdelka), če je to znanstveno utemeljeno.
- VIII.3 Validacija čiščenja za podobne vrste opreme se lahko združi, če je to ustrezno utemeljeno.
- VIII.4 Čeprav je vizualni pregled čistoče del meril sprejemljivosti za validacijo čiščenja, samo to merilo na splošno ne zadostuje. Poleg tega se ponavljajoče se čiščenje in ponovno preskušanje, dokler niso dobljeni sprejemljivi rezultati za ostanke, ne štejeta za sprejemljiv pristop.
- VIII.5 Priznava se, da lahko validacija čiščenja traja nekaj časa in da je v takih primerih preverjanje ⁽²⁾ po vsaki seriji potrebno, dokler ni validacija končana. Kadar se uporabi ta pristop, morajo biti na voljo zadostni podatki iz preverjanja, da je mogoče sklepati, da je oprema čista in na voljo za nadaljnjo uporabo.
- VIII.6 Pri validaciji se upošteva stopnja avtomatizacije v procesu čiščenja. Kadar se uporablja avtomatski proces, je treba validirati določeni običajen obratovalni razpon pomožnih sistemov in opreme.
- VIII.7 Izvede se ocena za določitev spremenljivih dejavnikov, ki vplivajo na učinkovitost in uspešnost postopka čiščenja (npr. operaterji, raven podrobnosti v postopkih, kot je čas izpiranja itd.). Če so bili ugotovljeni spremenljivi dejavniki, se kot podlaga za validacijske študije čiščenja uporabijo najslabši možni primeri.

⁽²⁾ V tej prilogi „preverjanje čiščenja“ pomeni zbiranje dokazov s kemično analizo po vsaki seriji/kampanji, da se dokaže, da so bili ostanki prejšnjega izdelka ali čistilnih sredstev zmanjšani pod znanstveno določeno mejno vrednost.

- VIII.8 Meje vrednosti za prenose ostankov izdelkov morajo temeljiti na toksikološki oceni ⁽³⁾. Utemeljitev izbranih mejnih vrednosti se dokumentira v oceni tveganja, vključno z vsemi podpornimi referencami. Določijo se tudi mejne vrednosti za odstranjevanje uporabljenih čistilnih sredstev. V merilih sprejemljivosti se upošteva morebitni kumulativni učinek več kosov uporabljene opreme. Možne pa so naslednje prilagoditve:
- (a) znano je, da se terapevtske makromolekule in peptidi razgradijo in denaturirajo, kadar so izpostavljeni skrajnim vrednostim pH in/ali vročini, ter lahko postanejo farmakološko inaktivni. Zato toksikološka ocena v teh okoliščinah morda ni uporabna;
 - (b) če preskušanje za določene ostanke izdelkov ni izvedljivo, se lahko izberejo drugi reprezentativni parametri, npr. skupni organski ogljik (TOC) in prevodnost.
- VIII.9 Tveganje, ki ga predstavlja kontaminacija z mikrobi in endotoksini, se upošteva pri razvoju protokolov za validacijo čiščenja.
- VIII.10 Pri opredelitvi, koliko časa je lahko oprema najdlje umazana do začetka čiščenja in koliko časa lahko očiščena oprema najdlje šteje kot čista do naslednje uporabe, je treba upoštevati vpliv časa med proizvodnjo in čiščenjem ter časa med čiščenjem in uporabo.
- VIII.11 Kadar se izvaja kampanjska proizvodnja, se upošteva vpliv na enostavnost čiščenja ob koncu kampanje, največja dolžina kampanje (v času in/ali številu serij) pa mora biti podlaga za validacijo čiščenja.
- VIII.12 Kadar se kot model validacije čiščenja uporabi pristop najslabšega možnega primera izdelka, je treba navesti znanstveno utemeljitev za izbiro najslabšega možnega primera izdelka in oceniti vpliv novih izdelkov. Merila za določitev najslabšega možnega primera lahko vključujejo topnost, preprostost čiščenja, toksičnost in jakost.
- VIII.13 V protokolih za validacijo čiščenja se mora navesti ali napotiti na lokacije, na katerih se odvzamejo vzorci, in utemeljiti izbiro teh lokacij ter opredeliti merila sprejemljivosti.
- VIII.14 Vzorčenje se lahko opravi z odvzemom brisov, izpiranjem ali na druge načine, odvisno od proizvodne opreme. Materiali za vzorčenje in uporabljena metoda ne smejo vplivati na rezultat. Dokazati je treba, da je z uporabljenimi metodami vzorčenja mogoče iz vseh materialov, ki so v stiku z izdelkom in so bili vzorčeni v opremi, učinkovito odstraniti ostanke izdelka.
- VIII.15 Postopek čiščenja se izvede v ustreznem številu ponovitev na podlagi ocene tveganja in mora izpolnjevati merila sprejemljivosti, da se dokaže, da je metoda čiščenja validirana.
- VIII.16 Kadar je proces čiščenja neučinkovit ali za določeno opremo ni primeren, se uvede namenska oprema ali drugi ustrezni ukrepi.
- VIII.17 Kadar se izvaja ročno čiščenje opreme, se učinkovitost ročnega procesa potrdi z utemeljeno pogostostjo.

⁽³⁾ Glej EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (Smernice agencije EMA za določitev mejnih vrednosti izpostavljenosti glede na njihovo škodljivost zdravju za uporabo pri ugotavljanju tveganja pri proizvodnji različnih zdravil v skupnih prostorih).

PRILOGA VI

PREDLOGA ZA GLAVNI DOSJE LOKACIJE

Opomba 1: Glavni dosje lokacije se nanaša na farmacevtske dejavnosti, ki se izvajajo na določeni lokaciji. Če se na lokaciji izvaja le del proizvodnega procesa, se mora glavni dosje nanašati le na take operacije (npr. analizo, pakiranje).

Opomba 2: Glavni dosje lokacije mora vsebovati ustrezne informacije, vendar po možnosti ne sme presegati 25–30 strani, pri čemer se dodatki ne štejejo. Dokument mora biti berljiv, ko je natisnjen na liste formata A4.

Opomba 3: Glavni dosje lokacije se posodablja in je reprezentativen za tekoče dejavnosti. Glavni dosje lokacije ima številko izdaje, datum začetka veljavnosti in datum, do katerega ga je treba pregledati. Vsak dodatek ima lahko poseben datum začetka veljavnosti in poseben datuma pregleda.

1. SPLOŠNE INFORMACIJE O PROIZVAJALCU

1.1. Kontaktni podatki proizvajalca

- Naziv in uradni naslov proizvajalca.
- Ime in naslov lokacije, stavb in proizvodnih enot, ki se nahajajo na lokaciji.
- Kontaktni podatki proizvajalca, vključno s telefonsko številko osebj, s katerim je treba stopiti v stik v primeru napak ali odpoklica izdelka (ta številka mora biti vedno na voljo, tudi zunaj delovnega časa).
- Identifikacijska številka lokacije z uporabo geolokalizacijskega sistema, kot je Galileo ali GPS. Poleg tega je za predložitve v EGP obvezen sistem OMS ⁽¹⁾.

1.2. Odobrene farmacevtske proizvodne dejavnosti na mestu proizvodnje

- Kopija veljavnega dovoljenja za proizvodnjo, ki ga je izdal ustrezni pristojni organ, se predloži kot Dodatek 1. Namesto tega se lahko navede sklic na podatkovno zbirko EudraGMDP (kjer je ustrezno). Če ustrezni pristojni organ ni izdal dovoljenja za proizvodnjo, se to pojasni.
- Kratek opis proizvodnje, nadzora, shranjevanja, uvoza, izvoza, prevoza ali drugih dejavnosti, ki so jih odobrili ustrezni pristojni organi, vključno s tujimi organi, v zvezi z odobrenimi farmacevtskimi oblikami/dejavnostmi, kadar niso zajete v dovoljenju za proizvodnjo.
- Seznam z vrsto izdelkov, ki se trenutno proizvajajo na lokaciji, se predloži kot Dodatek 2, če ni zajet v Dodatku 1 ali vnosu v zbirki EudraGMDP.
- Seznam inšpekcijskih pregledov dobre proizvodne prakse na lokaciji v zadnjih petih letih, vključno z datumi in imenom/državo pristojnega organa, ki je opravil inšpekcijski pregled.
- Kopija veljavnega certifikata o dobri proizvodni praksi ali sklicevanje na podatkovno zbirko EudraGMDP se predloži kot Dodatek 3.

1.3. Vse druge proizvodne dejavnosti, ki se izvajajo na lokaciji

- Opis nefarmacevtskih dejavnosti na lokaciji, če obstajajo.

⁽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. SISTEM VODENJA KAKOVOSTI PROIZVAJALCA

2.1. Sistem vodenja kakovosti proizvajalca

- Kratek opis sistemov vodenja kakovosti, ki jih upravlja podjetje, in sklic na uporabljene standarde.
- Odgovornosti v zvezi z vzdrževanjem sistema kakovosti, tudi za višje vodstvo.
- Informacije o dejavnostih, za katere je lokacija akreditirana in certificirana, vključno z datumi in vsebino akreditacij ter imeni akreditacijskih organov.

2.2. Postopek sprostitve končnih izdelkov

- Podroben opis zahtev glede usposobljenosti (izobrazba in delovne izkušnje) pooblaščenih oseb/usposobljenih oseb za certificiranje serij in postopke sprostitve.
- Splošen opis postopka certifikacije in sprostitve serije.
- Kratek opis postopka sprostitve serij, vključno s posebnimi nalogami pooblaščenih oseb/usposobljenih oseb in ureditvami za zagotavljanje skladnosti z dovoljenjem za promet (če je ustrezno).
- Dogovori med pooblaščenimi osebami/usposobljenimi osebami, kadar je vključenih več pooblaščenih oseb/usposobljenih oseb.
- Izjava o tem, ali se v strategiji nadzora uporablja procesna analizna tehnologija, sproščanje v realnem času ali parametrično sproščanje.

2.3. Upravljanje dobaviteljev in izvajalcev

- Kratek povzetek dobavne verige in programa zunanje revizije.
- Kratek opis kvalifikacijskega sistema pri izvajalcih, proizvajalcih aktivnih farmacevtskih sestavin in drugih dobaviteljih kritičnih snovi.
- Ukrepi za zagotavljanje skladnosti proizvedenih izdelkov s smernicami glede preprečevanja prenosa živalske spongiformne encefalopatije, kjer je ustrezno.
- Ukrepi za obravnavo primerov, ko obstaja sum ali je ugotovljeno, da gre za lažne/ponarejene izdelke, nepakirane izdelke, aktivne farmacevtske sestavine ali pomožne snovi.
- Uporaba zunanje znanstvene, analitične ali druge tehnične pomoči v zvezi z dejavnostmi proizvodnje ali nadzora.
- Seznam pogodbenih proizvajalcev in laboratorijev, vključno z naslovi in ustreznimi kontaktnimi podatki, ter diagrami poteka dobavnih verig za dejavnosti proizvodnje in nadzora kakovosti, oddane v zunanje izvajanje, (npr. sterilizacija materialov stične ovojnine za aseptične procese, preskušanje vhodnih surovin itd.) se predloži kot Dodatek 4.
- Kratek pregled razdelitve odgovornosti med naročnikom in prevzemnikom naročila v zvezi s skladnostjo z dovoljenjem za promet (kadar to ni vključeno v točko 2.2).

2.4. Obvladovanje tveganj za kakovost

- Kratek opis metodologij obvladovanja tveganj za kakovost, ki jih uporablja proizvajalec.
- Področje uporabe in poudarek pri obvladovanju tveganj za kakovost, vključno s kratkim opisom vseh dejavnosti, ki se izvajajo na ravni podjetja, in tistih, ki se izvajajo lokalno. Navede se vsaka uporaba sistema obvladovanja tveganj za kakovost, da se preprečijo motnje v preskrbi, povezane s proizvodnimi vprašanji.

2.5. Pregledi kakovosti izdelkov

- Kratek opis uporabljenih metodologij.

3. OSEBJE

- Organizacijska shema, ki prikazuje ureditev položajev/nazivov za upravljanje kakovosti, proizvodnjo in nadzor kakovosti, vključno z višjim vodstvom in usposobljenimi osebami, se predloži kot Dodatek 5.
- Število zaposlenih, ki sodelujejo pri upravljanju kakovosti, proizvodnji, nadzoru kakovosti oziroma shranjevanju.

4. PROSTORI IN OPREMA

4.1. Prostori

- Kratek opis obrata, vključno z velikostjo lokacije in seznamom stavb. Če proizvodnja za različne države poteka v različnih stavbah na lokaciji, se stavbe navedejo z opredeljenimi namembnimi trgi (če niso opredeljeni v točki 1.1).
- Preprost načrt ali opis proizvodnih območij z navedbo merila (arhitekturne ali inženirske risbe niso potrebne).
- Načrti ureditve in diagrami poteka proizvodnih območij, v katerih je prikazana razvrstitev prostorov in razlike v tlaku med sosednjimi območji ter so navedene proizvodne dejavnosti (tj. mešanje, polnjenje, shranjevanje, pakiranje itd.) v prostorih, se predložijo kot Dodatek 6.
- Če je ustrezno, se kot del Dodatka 6 predložijo načrti ureditve skladišč in območij shranjevanja z navedbo posebnih območij za shranjevanje in ravnanje z zelo strupenimi in nevarnimi snovmi ter snovmi, ki povzročajo preobčutljivost.
- Kratek opis posebnih pogojev shranjevanja, če je to ustrezno, razen če so že navedeni v načrtih ureditve.

4.1.1. Kratek opis ogrevalnih, prezračevalnih in klimatskih sistemov:

- načela za določitev dovoda zraka, temperature, vlažnosti, razlik v tlaku in stopenj izmenjave zraka, politika recirkulacije zraka (v %).

4.1.2. Kratek opis vodnih sistemov:

- referenčne vrednosti kakovosti proizvedene vode.
- Shematske risbe sistemov se predložijo kot Dodatek 7.

4.1.3. Kratek opis drugih ustreznih pomožnih sistemov, kot so para, stisnjen zrak, dušik itd.

4.2. Oprema

4.2.1. Seznam večje proizvodne in kontrolne laboratorijske opreme z opredeljenimi kritičnimi deli opreme se predloži kot Dodatek 8.

4.2.2. Čiščenje in sanitacija:

- kratek opis metod čiščenja in metod sanitacije za površine, ki pridejo v stik z izdelkom (tj. ročno čiščenje, avtomatsko čiščenje na mestu proizvodnje itd.).

4.2.3. Ključni računalniško podprti sistemi za dobre proizvodne prakse:

- Opis ključnih računalniško podprtih sistemov za dobre proizvodne prakse (razen programirljivih logičnih krmilnikov, specifičnih za opremo).

5. DOKUMENTACIJA

- Kratek opis dokumentacijskega sistema (tj. elektronskega, ročnega).
- Po potrebi se predloži seznam vrst dokumentov/evidenc, shranjenih ali arhiviranih zunaj lokacije (vključno s podatki o farmakovigilanci, kadar je ustrezno), ter ime in naslov kraja shranjevanja in ocena časa, potrebnega za pridobitev dokumentov iz arhiva zunaj lokacije.

6. PROIZVODNJA

6.1. Vrsta izdelkov ⁽²⁾:

- Vrsta proizvedenih izdelkov, vključno s seznamom farmacevtskih oblik.
- Strupene ali nevarne snovi, s katerimi se ravna (npr. z visoko farmakološko aktivnostjo in/ali lastnostmi, ki povzročajo preobčutljivost).
- Vrste izdelkov, ki se proizvajajo v namenskem obratu ali kampanjsko, če je ustrezno.
- Uporabljena procesna analizna tehnologija, če je ustrezno: splošna izjava o zadevni tehnologiji in povezanih računalniško podprtih sistemih.

6.2. Validacija procesa:

- kratek opis splošne politike za validacijo postopkov.
- Kratek opis politike za ponovno procesiranje ali ponovno obdelavo.

6.3. Upravljanje in skladiščenje snovi

- Kratek opis ureditev za ravnanje s snovmi, ki se uporabljajo pri proizvodnji, vključno s pakirnimi materiali, nepakiranimi izdelki in končnimi izdelki. Obravnavati je treba tudi vzorčenje, karanteno, sprostitev in shranjevanje.
- Kratek opis ureditev za ravnanje z zavrnjenimi snovmi in izdelki.

7. NADZOR KAKOVOSTI

- Kratek opis dejavnosti nadzora kakovosti, ki se izvajajo na lokaciji v smislu fizikalnega, kemijskega, mikrobiološkega in biološkega preskušanja.

8. PREVOZ, PRITOŽBE, NAPAKE IN ODPOKLICI IZDELKOV

8.1. Ureditve prevoza (kot velja za vlogo proizvajalca):

- Vrste (imettniki dovoljenja za prodajo na debelo, imettniki dovoljenja za proizvodnjo itd.) in lokacije (EU/EGP, ZDA itd.) podjetij, v katera se izdelki pošiljajo z mesta proizvodnje.
- Opis sistema, ki se uporablja za preverjanje, ali je vsaka stranka/prejemnik zakonsko upravičen do prejema izdelkov od proizvajalca.
- Kratek opis sistema za zagotovitev ustreznih okoljskih pogojev med prevozom, npr. spremljanje/nadzor temperature.
- Ureditve za distribucijo izdelkov in metode, s katerimi se ohranja sledljivost izdelkov.
- Ukrepi, sprejeti za preprečevanje, da bi izdelki proizvajalcev zašli v nezakonito dobavno verigo.

⁽²⁾ Sprejemljivo je navzkrižno sklicevanje na informacije iz Dodatka 1 ali 2.

8.2. **Pritožbe, napake in odpoklici izdelkov**

- Kratek opis sistema za obravnavo pritožb, napak in odpoklicev izdelkov.

9. NOTRANJA PRESOJA

- Kratek opis sistema notranje presoje s poudarkom na merilih, uporabljenih za izbiro področij, ki bodo zajeta med načrtovanimi inšpekcijskimi pregledi, praktičnih ureditvah in dejavnostih nadaljnjega spremljanja.

Dodatki

- Dodatek 1: kopija veljavnega dovoljenja za proizvodnjo.
- Dodatek 2: seznam proizvedenih farmacevtskih oblik, vključno z imeni INN ali splošnimi imeni (kot so na voljo) uporabljenih aktivnih farmacevtskih sestavin.
- Dodatek 3: kopija veljavnega certifikata o dobri proizvodni praksi.
- Dodatek 4: Seznam pogodbenih proizvajalcev in laboratorijev, vključno z naslovi in kontaktnimi podatki, ter diagrami poteka dobavnih verig za te dejavnosti, oddane v zunanje izvajanje.
- Dodatek 5: organizacijske sheme.
- Dodatek 6: načrti ureditve proizvodnih območij, vključno s tokovi snovi in osebja ter splošnimi diagrami poteka proizvodnih procesov za vsako vrsto izdelka (farmacevtska oblika), ter načrti ureditve skladišč in območij shranjevanja.
- Dodatek 7: shematske risbe vodnih sistemov.
- Dodatek 8: seznam pomembne proizvodne in laboratorijske opreme.

PRILOGA VII

UPORABA IONIZIRajočEGA SEVANJA PRI PROIZVODNJI ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**I. SPLOŠNO**

Zahteve iz te priloge se uporabljajo za uporabo ionizirajočega sevanja pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Posebne zahteve iz te priloge se uporabljajo samo za proces ionizirajočega sevanja, drugi vidiki proizvodnega procesa pa morajo biti v skladu z zahtevami iz te uredbe, če je ustrezno.

Zahtevana doza sevanja, ki jo je treba uporabiti, vključno z ustreznimi mejnimi vrednostmi, se navede v dovoljenju za promet.

II. PROSTORI

Prostori morajo biti zasnovani in upravljani tako, da se obsevane posode ločijo od neobsevanih, da se prepreči njihova navzkrižna kontaminacija. Kadar se s snovmi ravna v zaprtih posodah za obsevanje, morda ni treba ločevati snovi, namenjenih za uporabo pri proizvodnji zdravil, od drugih vrst snovi, če ni tveganja, da bi se prve kontaminirale z drugimi. Izključiti je treba vsako možnost kontaminacije izdelkov iz vira radionuklida.

III. OPREMA**III.1 Dozimetri**

III.1.1 Uporabljeni dozimetri se umerijo v skladu z ustreznimi standardi. Obdobje veljavnosti umerjanja se dokumentira v pisni obliki z ustrezno utemeljitvijo in ga je treba upoštevati.

III.1.2 Isti instrument se običajno uporablja za določitev umeritvene krivulje dozimetrov in za merjenje spremembe njihove absorbanse po obsevanju. Če se uporablja drug instrument, se določi absolutna absorbanca vsakega instrumenta.

III.1.3 Glede na vrsto uporabljenega dozimetra se ustrezno upoštevajo možni vzroki za netočnost, vključno s spremembo vsebnosti vlage, spremembo temperature, časom, ki je pretekel med obsevanjem in meritvijo ali hitrostjo doziranja.

III.1.4 Valovna dolžina instrumenta, ki se uporablja za merjenje spremembe absorbanse dozimetrov, in instrumenta, ki se uporablja za merjenje njihove debeline, se redno preverjata z umerjanjem v časovnih intervalih, določenih glede na stabilnost, namen in uporabo.

III.2 Naprave za obsevanje**III.2.1 Kvalifikacija**

III.2.1.1 Z ustrezno dokumentacijo se dokaže, da so naprave za obsevanje zmožne dosledno delovati v vnaprej določenih mejnih vrednostih, kadar delujejo v skladu s procesnimi specifikacijami. V tem okviru so vnaprej odločene mejne vrednosti največji in najmanjši odmerek, ki naj bi ga absorbirala posoda za obsevanje. Brez vednosti operaterja ne sme priti do sprememb v delovanju naprave za obsevanje, zaradi katerih bi posoda prejela odmerek zunaj navedenih mejnih vrednosti.

III.2.1.2 Kadar pride do spremembe procesa ali naprave za obsevanje, ki bi lahko vplivala na porazdelitev odmerka v posodo za obsevanje (npr. sprememba virov sevanja), se ponovno oceni, ali naprava za obsevanje še naprej dosledno deluje v vnaprej določenih mejah. Obseg potrebne ocene je odvisen od obsega spremembe naprave za obsevanje ali obremenitve, do katere je prišlo.

III.2.2 *Naprave za obsevanje z žarki gama*

III.2.2.1 *Zasnova*

Naprava za obsevanje se projektira ob upoštevanju, da lahko na absorbirani odmerek, ki ga prejme določen del posode za obsevanje na kateri koli določeni točki naprave za obsevanje, vplivajo naslednji dejavniki:

- aktivnost in geometrija vira;
- razdalja od vira do posode;
- trajanje obsevanja, ki ga uravnava nastavitev časovnika ali hitrost transporterja;
- sestava in gostota snovi, vključno z drugimi izdelki, med virom in določenim delom posode;
- pot posod skozi stalno delujočo napravo za obsevanje ali vzorec nalaganja v napravi za obsevanje serij;
- število ciklov obsevanja.

III.2.2.2 *Beleženje odmerka*

Rezultati postopka beleženja odmerka morajo prikazovati najmanjše in največje absorbirane odmerke v izdelku in na površini posode pri določenih parametrih naprave za obsevanje, gostoti izdelka in vzorcu nalaganja.

Za postopek beleženja odmerka se uporabljajo naslednji elementi:

- (a) Naprava za obsevanje se napolni s posodami za obsevanje, napolnjenimi z nepravimi izdelki ali reprezentativnim izdelkom enotne gostote. Dozimetri se namestijo v najmanj tri napolnjene posode za obsevanje, ki gredo skozi napravo za obsevanje, obdane s podobnimi posodami ali nepravimi izdelki. Če izdelek ni enakomerno pakiran, se dozimetri namestijo v večje število posod.
- (b) Postavitev dozimetrov je odvisna od velikosti posode za obsevanje. Na primer, za posode velikosti do $1 \times 1 \times 0,5$ m je lahko primerna razporeditev v tridimenzionalno mrežo z razmikom 20 cm skozi celotno posodo, vključno z zunanji površinami. Če so pričakovani položaji najmanjšega in največjega odmerka znani iz prejšnje karakterizacije delovanja naprave za obsevanje, se lahko nekateri dozimetri odstranijo iz območij povprečnega odmerka in nadomestijo tako, da tvorijo mrežo z razmikom 10 cm v območjih skrajnega odmerka.
- (c) V idealnem primeru se zaradi večje natančnosti uporabijo referenčni dozimetri. Rutinski dozimetri so dopustni, vendar je priporočljivo, da se poleg njih postavijo referenčni dozimetri na pričakovane položaje najmanjšega in največjega odmerka ter na položaj rutinskega spremljanja v vsaki ponovljeni posodi za obsevanje. Zaznane vrednosti odmerka bodo imele povezano naključno negotovost, ki jo je mogoče oceniti na podlagi razlik pri ponovljenih meritvah.
- (d) Najmanjši zaznani odmerek, izmerjen z rutinskimi dozimetri, ki je potreben za zagotovitev, da vse posode za obsevanje prejmejo najmanjši zahtevani odmerek, se določi ob upoštevanju naključne variabilnosti uporabljenih rutinskih dozimetrov.
- (e) Parametri naprave za obsevanje morajo biti med beleženjem odmerka konstantni, spremljani in evidentirani. Zapisi se morajo hraniti skupaj z rezultati dozimetrije in vsemi drugimi ustvarjenimi evidencami.

III.2.3 *Naprave za obsevanje z elektroni*

III.2.3.1 *Zasnova*

Naprava za obsevanje se projektira ob upoštevanju, da lahko na absorbirani odmerek, ki ga prejme določen del obsevanega izdelka na kateri koli določeni točki naprave za obsevanje, vplivajo naslednji dejavniki:

- značilnosti snopa, in sicer: energija elektronov, povprečni tok snopa, širina obsevanega območja in enakomernost obsevanja;
- hitrost transporterja;

- sestava in gostota izdelka;
- sestava, gostota in debelina snovi med izhodnim oknom in določenim delom izdelka;
- razdalja med izhodnim oknom in posodo.

III.2.3.2 Beleženje odmerka

Rezultati postopka beleženja odmerka morajo prikazovati najmanjše in največje absorbirane odmerke v izdelku in na površini posode pri določenih parametrih naprave za obsevanje, gostoti izdelka in vzorcu nalaganja.

Za postopek beleženja odmerka se dozimetri namestijo med plasti homogenih absorpcijskih plošč, ki sestavljajo nepravi proizvod, ali med plasti reprezentativnih izdelkov enotne gostote, tako da je mogoče opraviti vsaj deset meritev v največjem dosegu elektronov. Veljajo tudi zahteve iz točk (b) do (d) oddelka III.2.2.2.

IV. DOKUMENTACIJA

- IV.1 Število prejetih, obsevanih in odpremljenih vsebnikov se uskladi med seboj in s pripadajočo dokumentacijo. Vsako neskladje se sporoči in odpravi.
- IV.2 Operater naprave za obsevanje pisno potrdi raven odmerkov, ki jih prejme vsak obsevani vsebnik v seriji ali dostavi.
- IV.3 Evidence o postopkih in nadzoru za vsako serijo obsevanja pregleda in podpiše imenovana odgovorna oseba, nato pa jih je treba shraniti.
- IV.4 Dokumentacija v zvezi z validacijo/kvalifikacijo za napravo za obsevanje se hrani eno leto po datumu izteka roka uporabnosti ali vsaj pet let po sprostitvi zadnjega izdelka, procesiranega v napravi za obsevanje, pri čemer se upošteva daljše obdobje.

V. PROCESIRANJE

V.1 **Splošno**

- V.1.1 Posode za obsevanje se pakirajo v skladu s točnimi vzorci nalaganja, določenimi med validacijo.
- V.1.2 Med procesom je treba odmerek sevanja, ki ga prejmejo posode za obsevanje, nadzorovati z uporabo validiranih dozimetričnih postopkov. Razmerje med tem odmerkom in odmerkom, ki ga izdelek absorbira v posodi, mora biti ugotovljeno med validacijo procesa in v okviru kvalifikacije naprave za obsevanje.
- V.1.3 Kazalniki sevanja se uporabljajo kot pomoč pri razlikovanju obsevanih in neobsevanih vsebnikov. Vendar se ne smejo uporabljati kot edino sredstvo za razlikovanje niti se ne smejo šteti za pokazatelja zadovoljivega procesiranja.
- V.1.4 V komori za obsevanje se procesirajo posode z mešano naložitvijo le, če obstajajo dokazi, da odmerek sevanja, ki ga prejmejo posamezni vsebniki, ostaja znotraj določenih mejnih vrednosti.

V.1.5 Kadar je zahtevani odmerek sevanja – po zasnovi – dosežen z več kot eno izpostavljenost ali prehodom skozi napravo, mora biti to določeno v pogodbi, vključno z ustreznimi podrobnostmi glede vnaprej določenega časovnega obdobja. Nenačrtovane prekinitve med obsevanjem, ki podaljšajo postopek obsevanja prek specifikacij, določenih v pogodbi, je treba sporočiti naročniku pogodbe, ki mora to informacijo posredovati usposobljeni osebi.

V.1.6 Neobsevani izdelki morajo biti vedno ločeni od obsevanih. Metode za doseganje tega cilja vključujejo uporabo kazalnikov sevanja in ustrezno zasnovo prostorov.

V.2 Naprave za obsevanje z žarki gama

V.2.1 Za načine neprekinjenega procesiranja ⁽¹⁾ veljajo naslednje zahteve:

- (a) dozimetri se namestijo tako, da sta pri obsevanju ves čas izpostavljena vsaj dva;
- (b) zagotovljeno mora biti jasno prikazovanje pravilnega položaja vira in medsebojna blokada med položajem vira in gibanjem transporterja. Hitrost transporterja se stalno spremlja in evidentira.

V.2.2 Za serijske načine ⁽²⁾ veljajo naslednje zahteve:

- (a) vsaj dva dozimetra se izpostavi na položajih, povezanih s položajem najmanjšega odmerka;
- (b) za vsako serijo se spremljata in evidentirata čas premika vira in čas izpostavljenosti.

V.2.3 Za določen želeni odmerek se nastavitev časovnika ali hitrost transporterja prilagodi glede na razpad vira in dodajanje vira. Obdobje veljavnosti nastavitve ali hitrosti se zabeleži in upošteva.

V.3 Naprave za obsevanje z elektronskim snopom

V.3.1 Na vsako posodo se namesti dozimeter.

V.3.2 Povprečni tok snopa, energija elektronov, širina obsevanega območja in hitrost transporterja se stalno evidentirajo. Te spremenljivke, razen hitrosti transporterja, se nadzorujejo v okviru vnaprej določenih mejnih vrednosti, določenih v skladu z oddelkom III.2.1.

VI. VALIDACIJA PROCESA

VI.1 Z validacijo procesa je treba dokazati, da se bodo z vnosom predvidenega absorbiranega odmerka v izdelek doslegli pričakovani rezultati.

VI.2 Validacija vključuje beleženje odmerka, da se določi porazdelitev absorbiranega odmerka v posodi za obsevanje, kadar je napolnjena z izdelkom v določeni konfiguraciji.

VI.3 Specifikacija procesa obsevanja mora vključevati vsaj naslednje:

- (a) podrobnosti o pakiranju izdelka;
- (b) vzorce nalaganja izdelka v posodo za obsevanje. Kadar je v posodo za obsevanje dovoljeno namestiti mešanico izdelkov, je treba zlasti paziti, da gosti izdelki ne prejmejo premajhnega odmerka ali da gosti izdelki ne zakrivajo drugih izdelkov. Vsaka kombinacija mešanih izdelkov se opredeli in validira;

⁽¹⁾ V tej prilogi „način neprekinjenega procesiranja“ pomeni vrsto procesa obsevanja, kjer samodejni sistem prenese izdelke v obsevalno komoro mimo izpostavljenega vira sevanja po določeni poti in z ustrezno hitrostjo ter jih nato prenese ven iz komore.

⁽²⁾ V tej prilogi „serijski način“ pomeni vrsto procesa obsevanja, pri katerem je izdelek nameščen na fiksni mestih okoli vira sevanja in ga ni mogoče naložiti ali raztovoriti, dokler je vir sevanja izpostavljen.

- (c) vzorec nalaganja posod za obsevanje okoli vira (serijski način) ali poti skozi komoro (način neprekinjenega procesiranja);
- (d) največjo in najmanjšo mejno vrednost absorbiranega odmerka za izdelek ter s tem povezano rutinsko dozimetrijo;
- (e) največjo in najmanjšo mejno vrednost absorbiranega odmerka za posodo za obsevanje in s tem povezano rutinsko dozimetrijo za spremljanje tega absorbiranega odmerka;
- (f) druge procesne parametre, vključno s hitrostjo odmerka, najdaljšim časom izpostavljenosti, številom izpostavljenosti itd.

Če se obsevanje odda v zunanje izvajanje tretji strani, sta točki (d) in (e) sestavni del pogodbe.

VII. MIKROBIOLOŠKO SPREMLJANJE

Za mikrobiološko spremljanje je odgovoren proizvajalec zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Pred obsevanjem se lahko zahtevata spremljanje stanja okolja in spremljanje mikrobne obremenitve, kot je določeno v dovoljenju za promet.

VIII. ODDAJA NAROČIL PODIZVAJALCEM

VIII.1 Kadar se obdelava z obsevanjem odda v podizvajanje, mora imeti podizvajalec ustrezno dovoljenje za proizvodnjo.

VIII.2 Proizvajalec zdravila za uporabo v veterinarski medicini je odgovoren za kakovost izdelka, vključno z doseganjem cilja obsevanja. Podizvajalec za proces sevanja zagotovi, da se odmerek sevanja, ki ga zahteva proizvajalec, dovede v posodo za obsevanje (tj. najbolj zunanjo posodo, v kateri se izdelki obsevajo).

PRILOGA VIII

I. Vzorec potrditve delne proizvodnje

[PISEMSKA GLAVA PROIZVAJALCA, KI JE IZVEDEL PROIZVODNO DEJAVNOST]

1. Ime izdelka in opis faze proizvodnje (npr. tablete paracetamola, primarno pakiranje v pretisne omote).
2. Številka serije.
3. Ime in naslov lokacije, ki izvaja delno proizvodnjo.
4. Sklic na pisni sporazum, v katerem so podrobno opredeljene odgovornosti med obema strankama (v skladu s členom 43).
5. Izjava o potrditvi:

Potrjujem, da so bile faze proizvodnje, navedene v pisnem sporazumu iz oddelka 4, izvedene popolnoma v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse, ki se uporabljajo v EU, in pogoji, opisanimi v sporazumu, kot jih je določil [naročnik/proizvajalec, ki potrjuje in sprošča serijo].
6. Ime usposobljene osebe, ki potrjuje delno proizvodnjo.
7. Podpis usposobljene osebe, ki potrjuje delno proizvodnjo.
8. Datum podpisa.

II. Vzorec potrdila o sprostitvi serije

[PISEMSKA GLAVA PROIZVAJALCA, KI POTRJUJE IN SPROŠČA SERIJO]

1. Ime, jakost/moč, farmacevtska oblika in velikost pakiranja (enako besedilu na ovojnini končnega izdelka).
 2. Številka serije končnega izdelka.
 3. Ime namembne države/držav serije, vsaj kadar so znotraj EU.
 4. Certifikacijska izjava:

Potrjujem, da so bile vse faze proizvodnje te serije končnega izdelka izvedene popolnoma v skladu z zahtevami dobre proizvodne prakse, ki se uporabljajo v EU, in zahtevami dovoljenja za promet [dodati le, če se serija izvaža: namembne države/namembnih držav].
 5. Ime usposobljene osebe, ki potrjuje serijo.
 6. Podpis usposobljene osebe, ki potrjuje serijo.
 7. Datum podpisa.
-

PRILOGA IX

PRESKUŠANJE SPROŠČANJA V REALNEM ČASU IN PARAMETRIČNO SPROŠČANJE

I. PRESKUŠANJE SPROŠČANJA V REALNEM ČASU

- I.1 V okviru pristopa preskušanja sproščanja v realnem času lahko kombinacija medprocesnega spremljanja in kontrol nadomesti preskušanje končnega izdelka v okviru sprostitev serije. Ta pristop se lahko izvaja le, če je odobren v dovoljenju za promet.
- I.2 Pri oblikovanju strategije preskušanja sproščanja v realnem času se upoštevajo naslednja minimalna merila:
- predlagane meritve v realnem času in nadzor ustreznih atributov snovi v procesu ter procesnih parametrov morajo biti natančni napovedovalci ustreznih atributov končnega izdelka;
 - ustreznost kombinacije ocenjenih atributov snovi in procesnih kontrol kot nadomestilo za preskušanje končnega izdelka mora biti znanstveno dokazana;
 - kombinirane procesne meritve (procesni parametri in atributi snovi) ter vsi drugi preskusni podatki, ustvarjeni med proizvodnim procesom, morajo zagotoviti zanesljivo podlago za odločitve o sprostitvi serije.
- I.3 Strategija preskušanja sproščanja v realnem času se vključi in nadzoruje kot del farmacevtskega sistema kakovosti, zlasti glede:
- (a) osebja: za izvajanje preskušanja sproščanja v realnem času je potreben prispevek medfunkcijske/večdisciplinarne skupine z ustreznimi izkušnjami na področjih, kot so inženiring, analitika, kemometrično modeliranje ali statistika;
 - (b) strategije nadzora: pri izvajanju preskušanja sproščanja v realnem času je bistveno zagotoviti robustnost kontrol, uporabljenih med proizvodnim procesom, in njihovo ustreznost za zagotavljanje kakovosti izdelka in dosledne proizvodnje. Strategija nadzora se mora skozi življenjski cikel prilagajati glede na pridobljeno znanje in v skladu z načeli obvladovanja tveganj za kakovost;
 - (c) upravljanje sprememb: zahteve iz člena 26(3) so še posebej pomembne pri izvajanju preskušanja sproščanja v realnem času;
 - (d) politike validacije in kvalifikacije: kvalifikacija in validacija *in-line* (v liniji) ⁽¹⁾ in *on-line* (ločeno od linije) ⁽²⁾ analiznih metod sta pri izvajanju preskušanja sproščanja v realnem času še posebej pomembni, zlasti kadar se uporabljajo napredne analizne metode. Posebna pozornost mora biti namenjena mestu, kjer je v proizvodni opremi nameščena sonda za vzorčenje;
 - (e) vsako odstopanje ali odpoved procesa morata biti temeljito raziskana, in vsak neugoden trend, ki kaže na spremembo v stanju nadzora procesa, opreme ali objektov, je treba ustrezno obravnavati;
 - (f) pomembno je stalno učenje z zbiranjem in analizo podatkov v celotnem življenjskem ciklu izdelka. Proizvajalci morajo znanstveno ovrednotiti podatke (vključno s trendi podatkov), da ocenijo možnosti za izboljšanje kakovosti in/ali doslednosti. Za izvajanje sprememb se uporablja člen 26(3).

⁽¹⁾ Preskusna oprema je integrirana v procesno linijo, kjer se analiza izvaja pod procesnimi pogoji. Vzorec se po merjenju neprekinjeno premika naprej po proizvodni liniji. To je bila prvotna metoda za analizo v realnem času.

⁽²⁾ Vzorec se odvzame iz procesne linije na statistično reprezentativen način in vnese v območje merjenja. Merilni pogoji so podobni tistim v procesni liniji. Po meritvi se vzorec lahko odvrže kot odpadke ali ponovno vnese v procesno linijo.

- I.4 Ko je v dovoljenju za promet odobreno preskušanje sproščanja v realnem času, se ta pristop rutinsko uporablja za sprostitev serij in ga ni mogoče nadomestiti s preskušanjem končnega izdelka (razen če se spremenijo pogoji dovoljenja za promet). Če rezultati preskušanja sproščanja v realnem času niso ustrezni ali kažejo na neuspeh, je treba opraviti temeljito preiskavo. Rezultati preiskave se ustrezno upoštevajo pri odločitvi o sprostitvi serije (sprostitev se lahko izvede le, če se ugotovi, da je izdelek v skladu s pogoji dovoljenja za promet in dobro proizvodno prakso). Trendi se ustrezno spremljajo.
- I.5 Atributi (npr. enakomernost vsebnosti), ki so posredno nadzorovani z odobrenim preskušanjem sproščanja v realnem času, morajo biti navedeni v potrdilu o analizi za posamezne serije. Odobrena metoda za preskušanje končnega izdelka mora biti omenjena, rezultati pa navedeni kot: „Ustreza, če je preskušeno“, z opombo: „Nadzorovano z odobrenim preskušanjem sproščanja v realnem času“.
- II. PARAMETRIČNO SPROŠČANJE
- II.1 Parametrično sproščanje za končno sterilizirane izdelke pomeni sprostitev serije na podlagi pregleda kritičnih procesnih kontrolnih parametrov namesto zanašanja na preskušanje sterilnosti končnega izdelka. Uporabljajo se zahteve iz Priloge I v zvezi s končno sterilizacijo.
- II.2 Pri preskusu sterilnosti končnega izdelka je zmožnost odkrivanja kontaminacije omejena, saj se uporablja le majhno število vzorcev glede na celotno velikost serije, poleg tega pa gojišča morda spodbujajo rast samo nekaterih in ne vseh mikroorganizmov. Zato preskušanje sterilnosti končnega izdelka omogoča le zaznavo večjih odpovedi sistema zagotavljanja sterilnosti (tj. odpoved, ki povzroči kontaminacijo velikega števila enot izdelka ali kontaminacijo s posebnimi mikroorganizmi, katerih rast podpirajo predpisana gojišča). Nasprotno pa lahko podatki, pridobljeni z medprocesnimi kontrolami (npr. spremljanjem mikrobne obremenitve izdelka pred sterilizacijo ali spremljanjem stanja okolja) in spremljanjem ustreznih sterilizacijskih parametrov, zagotovijo natančnejše in ustreznejše informacije v podporo zagotavljanju sterilnosti izdelka.
- II.3 Parametrično sproščanje se lahko v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje uporabi samo za izdelke, ki so v končnem vsebniku sterilizirani z uporabo vlažne toplote, suhe toplote ali ionizirajočega sevanja (dozimetrično sproščanje). Poleg tega se zahteva, da ima proizvajalec dobro evidenco o skladnosti z dobro proizvodno prakso in zanesljiv program zagotavljanja sterilnosti, ki dokazuje dosledno procesno kontrolo in razumevanje procesa.
- II.4 Program zagotavljanja sterilnosti se dokumentira in vključuje vsaj opredelitev in spremljanje kritičnih procesnih parametrov, razvoj cikla sterilizatorja in njegovo validacijo, validacijo celovitosti vsebnika/ovojnine, nadzor mikrobne obremenitve, program spremljanja stanja okolja in ustrezne vidike v zvezi z osebjem, prostori, opremo in pomožnimi sistemi.
- II.5 Obvladovanje tveganj je bistven vidik parametričnega sproščanja in se osredotoča na ublažitev dejavnikov, ki povečujejo tveganje za neuspeh pri doseganju in ohranjanju sterilnosti v vsaki enoti vsake serije. Če se za nov izdelek ali proces preučuje možnost parametričnega sproščanja, se med razvojem procesa izvede ocena tveganja, vključno z oceno podatkov o proizvodnji iz obstoječih izdelkov, če je ustrezno. Če se ta možnost preučuje pri obstoječem izdelku ali procesu, ocena tveganja vključuje ovrednotenje preteklih podatkov.
- II.6 Osebe, vključene v proces parametričnega sproščanja, mora imeti izkušnje na naslednjih področjih: mikrobiologija, zagotavljanje sterilnosti, inženiring, proizvodnja in sterilizacija. Kvalifikacije, izkušnje in usposabljanje osebja, vključenega v parametrično sproščanje, se dokumentirajo.
- II.7 Vsako predlagano spremembo, ki bi lahko vplivala na zagotavljanje sterilnosti, v skladu s členom 26(3) obravnava ustrezno osebje, ki je usposobljeno in ima izkušnje z zagotavljanjem sterilnosti.

- II.8 Za podporo parametričnemu sproščanju se razvije program spremljanja mikrobne obremenitve pred sterilizacijo za izdelek in material stične ovojnine. Spremljanje se izvaja za vsako serijo, mesta vzorčenja napolnjenih enot pred sterilizacijo pa temeljijo na najslabšem možnem scenariju in so reprezentativna za serijo. Vsak najden organizem je treba identificirati, da se potrdi, da ni sporogen in s tem bolj odporen na postopek sterilizacije.
- II.9 Ustrezno merjenje kritičnih procesnih parametrov med sterilizacijo je ključna zahteva v programu parametričnega sproščanja. Določijo se standardi, ki se uporabljajo za procesne merilne naprave, umerjanje pa mora biti sledljivo do nacionalnih ali mednarodnih standardov.
- II.10 Določiti in opredeliti je treba kritične procesne parametre, ki jih je treba redno ponovno ocenjevati. Obratovalni razponi se razvijejo na podlagi procesa sterilizacije, procesne zmogljivosti, mejnih vrednosti dovoljenega odstopanja pri umerjanju in kritičnosti parametrov.
- II.11 Z rutinskim spremljanjem sterilizatorja je treba dokazati, da so validirani pogoji, potrebni za doseganje določenega procesa, doseženi v vsakem ciklu. Kritične procese je treba v fazi sterilizacije spremljati posebej.
- II.12 Vodi se evidenca o sterilizaciji, ki vključuje vse kritične procesne parametre. Skladnost evidenc o sterilizaciji s specifikacijami se preveri z vsaj dvema neodvisnima sistemoma. Ti sistemi so lahko sestavljeni iz dveh oseb ali validiranega računalniškega sistema in ene osebe.
- II.13 Ko je parametrično sproščanje odobreno kot del dovoljenja za promet, odločitve o sprostitvi ali zavrnitvi serije temeljijo na odobrenih specifikacijah in pregledu kritičnih podatkov o kontroli procesa. Redni pregledi sterilizatorja, spremembe, odstopanja, nenačrtovane in rutinske načrtovane vzdrževalne dejavnosti se evidentirajo, ocenijo in odobrijo pred dajanjem izdelkov na trg. Neskladnosti s specifikacijo za parametrično sproščanje ni mogoče ovreči s preskusom sterilnosti.
-