

DODATKOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

ANEKS 1 WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w Aneksie 1 określenia oznaczają:

- 1) jałowość - brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 2) limit alarmowy - ustalone kryteria służące wczesnemu ostrzeganiu o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków, które mogą nie być wystarczającą podstawą do zdecydowanych działań naprawczych, ale wymagają badań następnych;
- 3) limit działania - ustalone kryteria, których przekroczenie wymaga podjęcia niezwłocznych działań następnych i naprawczych;
- 4) napełnianie pożywką - metoda oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla mikroorganizmów;
- 5) pomieszczenie czyste (obszar czysty) - obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 6) śluza - zamknięta przestrzeń z dwójgiem lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującą się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami; śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów;
- 7) zakażenie - zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się.

Reguła

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pyrogenami. Wiele zależy od umiejętności, wyszkolenia i podejścia pracowników zaangażowanych w wytwarzanie produktów sterylnych. Zapewnienie jakości jest szczególnie ważne dla tego procesu wytwarzania i musi ono przebiegać zgodnie z ustalonymi zwalidowanymi procedurami zapewniającymi nadzorowanie procesów technologicznych. Potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości produktu leczniczego nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub kontroli produktu gotowego.

(Uwaga: Przepisy Aneksu 1 nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi powietrza i powierzchni - w tym zakresie stosuje się inne dokumenty, takie jak normy EN lub ISO, itd.).

Wymagania ogólne

1. Wytwarzanie produktów sterylnych odbywa się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy. Pomieszczenia czyste

są utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze jest dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.

2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników przebiegają w oddzielnych pomieszczeniach obszaru czystego. Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu procesu produkcyjnego, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na niektórych lub wszystkich jego etapach.

3. Pomieszczenia czyste, w których są wytwarzane produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Na każdym etapie wytwarzania jest wymagany odpowiedni poziom czystości środowiska w celu zminimalizowania ryzyka związanego z zanieczyszczeniem produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub drobnoustrojami. W celu spełnienia przez pomieszczenia wymagań dotyczących czystości powietrza należy zaprojektować je przez określenie poziomów czystości powietrza "w działaniu" i "w spoczynku". Jako stan "w spoczynku" należy rozumieć sytuację, gdy są zainstalowane wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego personelu obsługującego urządzenia produkcyjne. Jako stan "w działaniu" należy rozumieć sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników.

Stany "w działaniu" i "w spoczynku" są określone w odniesieniu do każdego pomieszczenia czystego lub w odniesieniu do kilku pomieszczeń czystych łącznie.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza.

Klasa A: obowiązuje w wydzielonej strefie, w której są wykonywane czynności największego ryzyka, np.: w strefie napełniania, w strefie zamykania korkami, w strefie, gdzie są wykonywane aseptyczne połączenia, oraz w miejscach, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle takie warunki pracy zapewnia się przez laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza zapewniają w otwartych pomieszczeniach czystych jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie od 0,36 do 0,54 m/s (wartość zalecana). Utrzymanie tych parametrów jest zwalidowane i możliwe do udowodnienia w każdym czasie. Jednokierunkowy przepływ powietrza i jego mniejsze prędkości mogą być stosowane w zamkniętych izolatorach i skrzynkach z rękawicami.

Klasa B: Przy produkcji aseptycznej i napełnianiu obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A.

Klasa C i D: obowiązuje w pomieszczeniach czystych, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

Klasyfikacja pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym

4. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym są klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1:2005. Wyraźnie rozróżnia się klasyfikację od procesu monitorowania środowiska, w którym jest prowadzony proces. Maksymalną dopuszczalną liczbę cząstek dla każdej klasy czystości podano w poniższej tabeli.

	Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m ³ o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli
--	--

	W spoczynku		W działaniu	
Klasa	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	nieokreślona	nieokreślona

5. W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym wynosi 1m³. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek ≥ 5,0 µm jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B ("w spoczynku") obowiązuje limit normy ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C ("w spoczynku" oraz "w działaniu") obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 i 8 według normy ISO. Dla klasy D ("w spoczynku") liczba cząstek odpowiada wymaganiom normy ISO klasy 8. Wymagania PN-EN ISO 14644-1:2005 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek, jak i wielkości próby w oparciu o limity cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.

6. Podczas klasyfikacji są używane przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami pomiędzy elementem próbkującym i analizującymi, ze względu na relatywnie większy współczynnik osadzania cząstek ≥ 5,0 µm w zdalnych systemach próbkowania z długimi połączeniami. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza są używane izokinetyczne głowice próbkujące.

7. Klasyfikacja "w działaniu" może być przeprowadzona podczas normalnych operacji produkcyjnych, operacji symulowanych lub podczas testów napełniania pożywką przy symulacji "najgorszego przypadku". Wymagania PN-EN ISO 14644-2:2005 określają wytyczne dotyczące badań, mających na celu wykazanie ciągłej zgodności z wymaganiami założonej klasy czystości.

Monitoring pomieszczeń czystych oraz urządzeń z obszarem czystym

8. Czystość pomieszczeń i urządzeń z lokalnym obszarem czystym jest regularnie monitorowana w stanie działania, a punkty monitorowania są wyznaczone w oparciu o analizę ryzyka oraz rezultaty otrzymane podczas ich klasyfikacji.

9. Monitorowanie cząstek w klasie A jest prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia, z wyjątkiem sytuacji gdy ocenia się, że zanieczyszczenia pochodzące z procesu uszkodziłyby licznik cząstek lub że stanowią zagrożenie związane z np. żywymi organizmami lub radiologiczne. W takich przypadkach monitorowanie w trakcie rutynowego montażu wyposażenia ma miejsce przed ekspozycją na szkodliwe czynniki. Prowadzony jest również monitoring podczas operacji symulacyjnych. W klasie A monitoring jest prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby mogły być uchwycone wszystkie interwencje, krótkotrwałe zdarzenia i pogorszenie pracy systemu oraz sygnalizowane alarmem przekroczenia limitów alarmowych. Dopuszczalna jest sytuacja, że nie zawsze w trakcie napełniania jest możliwe wykazanie niskich stężeń cząstek ≥ 5,0 µm w miejscu napełniania z powodu tworzenia się cząstek lub kropli z samego produktu.

10. Zaleca się, aby podobny system monitorowania obowiązywał w klasie B, chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Skuteczność rozdziału sąsiadujących klas A i B decyduje o systemie monitorowania. W klasie B monitoring jest prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby zmiany w poziomie zanieczyszczeń i każde "zużycie eksploatacyjne" systemu mogły być uchwyczone, a przekroczenie limitów alarmowych było sygnalizowane alarmem.

11. Systemy monitoringu unoszących się w powietrzu cząstek mogą składać się z niezależnych liczników cząstek, sieci sekwencyjnie przełączanych punktów poboru próbek połączonych z kolektorem do jednego licznika cząstek lub kombinacją tych dwóch rozwiązań. Wybrany system musi być odpowiedni do wymiarów badanych cząstek. Jeżeli system monitorowania składa się z rozdzielnych i połączonych ze sobą głowicy próbkującej i właściwego licznika, długość połączeń oraz promień krzywizny tych połączeń musi być uwzględniony w kontekście osadzania się cząstek w połączeniach. Wybór systemu monitorującego uwzględnia wszelkie ryzyka pochodzące od materiałów używanych w procesie wytwarzania, np. tych z udziałem żywych organizmów czy produktów radiofarmaceutycznych.

12. Wielkość prób pobieranych w monitoringu przy wykorzystaniu systemów zautomatyzowanych będzie zazwyczaj funkcją szybkości próbkowania używanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym.

13. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek $\geq 5,0 \mu\text{m}$ jest szczególnie istotne, gdyż jest to ważne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Sporadyczne wykrycie cząstek $\geq 5,0 \mu\text{m}$ może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, koincydencją itp. Tym niemniej pojawianie się niskich poziomów liczby cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i musi zostać wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać na początki niesprawności systemu HVAC, urządzenia napełniającego lub może wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.

14. Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu "w spoczynku" powinna być uzyskana po krótkim czasie "oczyszczania powietrza" (15-20 min, wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi.

15. Monitoring pomieszczeń klas C i D "w działaniu" jest wykonywany zgodnie z wymaganiami zarządzania ryzykiem w jakości. Wymagania i limity alarmowe lub limity działania będą zależeć od rodzaju wykonywanych operacji, lecz powinien być dotrzymany zalecany okres "oczyszczania powietrza".

16. Inne czynniki, takie jak temperatura i wilgotność względna, zależą od produktu i rodzaju przeprowadzanych operacji. Parametry te nie powinny oddziaływać na przyjęty poziom czystości.

17. Przykłady czynności wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli poniżej (zobacz także punkty od 28 do 35):

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją (zobacz punkty 28-30)
A	Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko

C	Przygotowanie roztworów, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie opakowań produktami
D	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania
Klasa	Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej (zobacz punkty 31-35)
A	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne opakowań
C	Przygotowanie roztworów przed filtrowaniem
D	Postępowanie z komponentami przy myciu

18. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (np. wymazy lub płytki odciskowe). Pobieranie prób w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja, nie może wpływać na ochronę strefy. Podczas przeglądu dokumentacji serii przy zwalnianiu do obrotu produktu końcowego są brane pod uwagę wyniki uzyskane z monitorowania. Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży ochronnej pracowników i powierzchni jest prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych jest wymagane również, np. po walidacji systemów, czyszczeniu i sanityzacji.

19. Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu:

Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)				
Klasa	próbka powietrza cfu/m ³	płytki sedymentacyjne (średnica 90 mm) cfu/4 godziny (b)	płytki odciskowe (średnica 55 mm) cfu/płytkę	odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	<1	<1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) wartości średnie

(b) poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.

20. Dla wyników uzyskiwanych w trakcie monitorowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. Jeżeli limity te zostaną przekroczone, wdraża się działania korygujące opisane we właściwych standardowych procedurach operacyjnych.

Technologia izolatora

21. Zastosowanie technologii izolatora w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania może spowodować znaczące zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, pochodzącego z otoczenia, produktów wytwarzanych aseptycznie.

Istnieje wiele różnych konstrukcji izolatorów oraz urządzeń do transferu. Izolator oraz otaczające środowisko są tak zaprojektowane, aby mogła być osiągnięta wymagana jakość powietrza dla odpowiednich stref. Izolatory są skonstruowane z różnych materiałów, które mniej lub bardziej są podatne na przedziurawienie i przeciek. Urządzenia do transferu mogą mieć różne rozwiązania - od zawierających pojedyncze lub podwójne drzwi po w pełni szczelne systemy zaopatrzone w mechanizmy sterylizacji.

22. Transfer materiałów do urządzenia oraz na zewnątrz jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń. Mimo, iż obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka, nie jest konieczne zachowanie laminarnego przepływu powietrza w obszarze pracy wszystkich urządzeń tego typu.

23. Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze jest kontrolowane i dla procesów aseptycznych odpowiada przynajmniej klasie czystości D.

24. Izolatory są stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja uwzględnia wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, oczyszczanie izolatora, proces transferu materiałów, a także jego integralność.

25. Monitorowanie jest prowadzone rutynowo i obejmuje częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów.

Technologia formowania, napełniania, zatapiania

26. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania - napełniania - zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania - napełniania - zatapiania stosowane w produkcji aseptycznej są wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą być one zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A lub B. Warunki otoczenia "w spoczynku" odpowiadają wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń cząstkami zdolnymi do życia oraz cząstkami nieożywionymi, a dla środowiska "w działaniu" wyłącznie limitowi dla cząstek zdolnych do życia. Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji, są zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.

27. Z powodu specyfiki tej technologii zwraca się uwagę co najmniej na:

- 1) projekt i kwalifikację urządzenia;
- 2) walidację i powtarzalność procesów czyszczenia na miejscu (CIP - Clean-In-Place) i sterylizacji na miejscu (SIP - Sterilization-In-Place);
- 3) środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym są umiejscowione urządzenia;
- 4) szkolenie pracowników i ich odzież;
- 5) interwencje w obszarze krytycznym urządzenia, włącznie z połączeniami aseptycznymi przed rozpoczęciem napełniania.

Produkty sterylizowane końcowo

28. Przygotowanie komponentów i większości produktów sterylizowanych końcowo jest wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami odpowiedniego dla filtracji i sterylizacji. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu drobnoustrojów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania również w otwartych naczyniach), przygotowanie komponentów i produktów odbywa się w środowisku klasy C.

29. Napełnianie pojemników produktami do sterylizacji końcowej odbywa się w środowisku co najmniej klasy C.

30. Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia, gdy czynność napełniania jest powolna lub gdy otwory szyjek pojemników mają dużą średnicę, lub też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników, a ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników przebiega w środowisku klasy A, w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie maści, kremów, zawiesin i emulsji przebiega w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

Przygotowywanie aseptyczne

31. Po umyciu komponenty są przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami przebiegają w środowisku o czystości powietrza klasy A w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, jeżeli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące drobnoustroje.

32. Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej, jest wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i produktów jest wykonywane w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.

33. Prace z aseptycznie przygotowywanymi produktami i ich rozlewanie przebiegają w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.

34. Przed całkowitym zamknięciem przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, odbywa się w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B albo w szczelnych tacach transportowych w klasie B.

35. Przygotowanie i napełnianie sterylnych maści, kremów, zawiesin i emulsji przebiega w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

Personel

36. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników. Jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje, o ile jest to możliwe, przeprowadza się z zewnątrz pomieszczeń czystych.

37. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) są regularnie szkoleni w zakresie tematyki istotnej dla prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie obejmuje zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii. Gdy jest niezbędne wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (np. ekip budowlanych lub konserwatorskich), muszą być one ze szczególną uwagą poinstruowane i objęte nadzorem.

38. Pracownicy zatrudnieni przy obróbce materiałów z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż stosowane w bieżących procesach produkcyjnych, nie mają wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.

39. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą powodować rozsiewanie nienormalnej liczby lub typów zanieczyszczeń. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba decyduje o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

40. W pomieszczeniach czystych nie nosi się zegarków, biżuterii ani makijażu.

41. Zmiana odzieży i mycie przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

42. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.

43. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości są następujące:

1) klasa D: włosy na głowie i brodzie powinny być zakryte; należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy; należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;

2) klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte; należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty; odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;

3) klasa A lub B: nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodzie i wąsy; nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek; należy nosić wyjałowione, niepokryte talkiem rękawice gumowe lub z tworzyw sztucznych i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie; nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice; odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała pracownika.

44. Odzież zewnętrzna nie jest wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio odkażona) jest dostarczana każdemu pracownikowi w klasie A lub B na każdą sesję produkcyjną. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice są zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy w pomieszczeniach tej klasy.

45. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych jest prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. Te czynności przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami. Pranie tej odzieży odbywa się w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjaławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

Pomieszczenia

46. W pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.

47. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi są niewskazane.

48. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

49. Rury i kanały wentylacyjne oraz inne media należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

50. W obszarach o klasie czystości A lub B, w których prowadzone jest wytwarzanie aseptyczne, umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem są zainstalowane przerwy powietrzne. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie są zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.

51. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy powietrzne, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. W ostatniej części przebieralni klasa czystości w stanie spoczynku powinna być tej samej klasy co pomieszczenia, do którego przebieralnia prowadzi. Niekiedy wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie znajdują się wyłącznie w przebieralniach na pierwszym etapie zmiany odzieży.

52. Drzwi śluzy nie otwierają się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych zabezpiecza przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

53. Filtrowane powietrze jest dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych. Jest zapewniona skuteczna wymiana powietrza w czystym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza wynosi 10-15 Pa (wartości zalecane). Szczególną uwagę zwraca się na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty, które mają kontakt z produktem. Różne wymagania dotyczące dostarczanego

powietrza i różnic ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na zapobieganie rozprzestrzenianiu się niektórych materiałów, np. patogenicznych, wysoce toksycznych, radioaktywnych lub żywych kultur wirusowych i bakteryjnych. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.

54. Wykazuje się, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu; np. zapewnia się, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.

55. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Montuje się wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie różnice te są istotne. Wartości różnicy ciśnień są regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

Wypożyczenie

56. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, z wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjąłowany w sposób ciągły (np. w tunelu sterylizacyjnym).

57. Urządzenia, armatura i sposób obsługi, w miarę możliwości, są zaprojektowane i zainstalowane tak, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, przeprowadza się ją po powtórnym, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.

58. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie obszaru czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, obszar ten powinien zostać wyczyszczony, zdezynfekowany, a tam gdzie jest to konieczne, wysterylizowany przed wznowieniem produkcji.

59. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji są zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie powinny one działać poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do wstrzykiwań jest produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70 °C.

60. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry oddechowe i filtry gazowe, systemy uzdatniania, wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody są walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem; ich włączenie do ponownego użycia powinno być zatwierdzane.

Utrzymanie czystości

61. Szczególnie ważne jest utrzymanie czystości w obszarach czystych, które powinny być dokładnie czyszczone zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych należy używać więcej niż jednego ich rodzaju. Należy prowadzić regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.

62. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów jest monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory są przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony i określony czas, jeżeli nie były wyjałowione. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B są sterylizowane przed użyciem.

63. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana dezynfekcja gazowa (fumigacja).

Przetwarzanie

64. Podczas każdego etapu produkcji, włączając etapy przed sterylizacją, są podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.

65. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie nimi pojemników nie jest wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji, szczepionki zawierające zabite drobnoustroje lub ich ekstrakty mogą być napełniane w tych samych pomieszczeniach, co inne sterylne produkty lecznicze.

66. Walidacja procesu aseptycznego obejmuje symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki powinien być dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki.

67. Badanie symulacyjne procesu naśladuje, tak dokładnie, jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmuje wszystkie krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Bierze się również pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku).

68. Badania symulacyjne procesu są wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla każdej zmiany pracowników. Próby symulacyjne procesu są powtarzane w określonych odstępach czasu i po każdej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Próby symulacyjne procesu są powtarzane dwa razy w roku dla każdej zmiany pracowników i każdego procesu.

69. Liczba pojemników napełnionych pożywką jest wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych pożywką jest przynajmniej równa wielkości serii. Celem jest osiągnięcie zerowego wzrostu; należy zastosować następującą procedurę, gdy napełniane jest:

1) mniej niż 5.000 jednostek - nie wykrywa się ani jednej zakażonej jednostki;

2) od 5.000 do 10.000 jednostek:

a) jedna (1) zakażona jednostka powoduje wszczęcie postępowania wyjaśniającego, łącznie z rozważeniem powtórnego przeprowadzenia testu napełniania pożywką,

b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego;

3) więcej niż 10.000 jednostek:

a) jedna (1) zakażona jednostka powoduje wszczęcie postępowania wyjaśniającego,

b) dwie (2) zakażone jednostki są powodem do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego.

70. Dla każdej wielkości testu napełniania pożywką już sporadyczne przypadki zanieczyszczenia mikrobiologicznego mogą wskazywać na obecność niewielkiego skażenia, którego źródło powinno być wyjaśnione. Postępowanie wyjaśniające w przypadku znaczących niepowodzeń w tym teście obejmuje analizę potencjalnego wpływu na zapewnienie sterylności wszystkich serii wyprodukowanych od czasu ostatniego pomyślnie zakończonego testu napełniania pożywką.

71. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.

72. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda są regularnie monitorowane pod względem zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych i, jeżeli ma to zastosowanie, endotoksyn. Przechowuje się dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.

73. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, są ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników odbywa się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i drobnoustrojów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie może być nadmiernie wysoka ze względu na rodzaj noszonej odzieży.

74. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne materiałów wyjściowych powinno być minimalne. Specyfikacje zawierają wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeżeli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.

75. W czystych pomieszczeniach należy zmniejszyć do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.

76. Gdy ma to zastosowanie, podejmuje się środki w celu zminimalizowania zanieczyszczenia produktu gotowego cząstkami.

77. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia postępuje się z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ich ponownego zanieczyszczenia.

78. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem są możliwie krótkie. Jest ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.

79. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry zatrzymujące drobnoustroje powinien być jak najkrótszy. Należy określić maksymalny dopuszczalny limit czasu dla każdego produktu leczniczego, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.

80. Obciążenie mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją jest monitorowane. Ustala się robocze granice poziomów zanieczyszczeń bezpośrednio przed sterylizacją, związane ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Dla każdej serii wykonywane jest oznaczenie obciążenia mikrobiologicznego, zarówno dla produktów napełnianych aseptycznie, jak i końcowo sterylizowanych. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo, gdy parametry sterylizacji są ustalone na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów ("overkill"), obciążenie mikrobiologiczne może być tylko monitorowane w odpowiednio wyznaczonych odstępach czasowych. W systemach zwalniania parametrycznego badanie obciążenia mikrobiologicznego jest wykonywane dla każdej serii

jako badanie międzyoperacyjne. Kiedy ma to zastosowanie, jest monitorowany poziom endotoksyn. Wszystkie roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości, są przesączone przez filtry zatrzymujące drobnoustroje umieszczone, jeżeli to możliwe bezpośrednio przed napełnianiem.

81. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, są sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez przelotowe sterylizatory wmontowane w ścianę albo przy zastosowaniu procedur zapewniających osiągnięcie tego samego celu - niewprowadzania zanieczyszczeń. Niepalne gazy powinny być filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.

82. Skuteczność każdej nowej procedury jest walidowana, a walidacja podlega weryfikacji w ustalonych odstępach czasu w oparciu o dane historyczne lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

Sterylizacja

83. Wszystkie procesy sterylizacji są zwalidowane. Szczególną uwagę zwraca się na metody sterylizacji nieopisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów niebędących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, stosuje sterylizację termiczną. W każdej sytuacji sterylizacja musi przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwolenia na wytwarzanie lub import.

84. Przed zastosowaniem każdego procesu sterylizacji należy wykazać jego przydatność dla danego produktu leczniczego i jego skuteczność na podstawie osiągnięcia pożądanych warunków sterylizujących we wszystkich częściach sterylizowanego załadunku przy wszystkich sposobach załadunku, jakie mogą być prowadzone, przez pomiary parametrów fizycznych i, gdzie ma to zastosowanie, przez biologiczne wskaźniki. Walidację procesu weryfikuje się w ustalonych przedziałach czasowych przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzania istotnych zmian. Zapisy są przechowywane.

85. Aby proces sterylizacji był skuteczny, ma być zaprojektowany w taki sposób, aby umożliwić poddanie całego materiału przewidzianego do sterylizacji wymagany działaniom.

86. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych należy ustalić walidowane konfiguracje załadunku.

87. Stosowanie wskaźników biologicznych traktuje się jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Są one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość jest sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych. Jeśli są używane wskaźniki biologiczne, stosuje się specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzania zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.

88. Powinny istnieć czytelne sposoby odróżnienia produktów, które nie były sterylizowane, od tych, które były poddane temu procesowi. Każdy koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, posiada wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki takie, jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria

(część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.

89. Zapisy dotyczące sterylizacji są dostępne dla każdego cyklu sterylizacyjnego. Są one zatwierdzane jako część procedury zwalniania serii.

Sterylizacja termiczna

90. Każdy cykl sterylizacji termicznej powinien być zapisany w postaci wykresu przebiegu temperatury w czasie, w odpowiedniej skali, albo za pomocą innego urządzenia o odpowiedniej dokładności i precyzji. Usytuowanie czujników temperatury zastosowanych do kontroli lub zapisów powinno być określone podczas walidacji i, tam gdzie ma to zastosowanie, porównane z drugim niezależnym czujnikiem temperatury umieszczonym w tym samym miejscu.

91. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie powinny zastępować pomiarów fizycznych.

92. Mierzenie czasu sterylizacji rozpoczyna się po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego ładunku. Czas ten musi być ustalony dla każdego typu sterylizowanego ładunku.

93. W czasie chłodzenia, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, podejmuje się środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia, kontaktujący się z produktem, powinien być wysterylizowany, chyba że wykazane zostanie, że nieszczelne pojemniki nie będą dopuszczane do użytku.

Sterylizacja wilgotnym ciepłem

94. Podczas procesu sterylizacji zarówno temperatura, jak i ciśnienie są monitorowane. Oprzyrządowanie systemu regulacji jest niezależne od oprzyrządowań systemów monitorujących, a także rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być zwalidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji. Usterki w systemie i błędy w cyklu są przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury są rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Należy sprawdzać z odpowiednią częstotliwością szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji jest prowadzona w podciśnieniu.

95. Materiały przeznaczone do sterylizacji, inne niż produkty znajdujące się w szczelnych pojemnikach, są opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego ładunku powinny mieć kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu w wymaganej temperaturze.

96. Zapewnia się, że para stosowana do sterylizacji jest odpowiedniej jakości i nie zawiera domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

Sterylizacja suchym, gorącym powietrzem

97. Urządzenia do sterylizacji termicznej na sucho powinny mieć obieg powietrza wewnątrz komory i utrzymują nadciśnienie, aby zapobiegać dopływowi do komory sterylizacyjnej niesterylizowanego powietrza z otoczenia. Powietrze dopływające do komory przepływa przez filtry HEPA. Jeżeli proces sterylizacji suchym, gorącym powietrzem ma na celu usunięcia pyrogenów, jako badania walidacyjne, wymagane są testy kontrolne z użyciem endotoksyn.

Sterylizacja radiacyjna

98. Sterylizacja radiacyjna jest używana głównie w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczalnego potwierdzenia braku szkodliwych skutków. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.

99. Podczas sterylizacji jest mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych są używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry są umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w zasięgu źródła promieniowania. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Zaabsorbowana dawka zostaje odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.

100. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.

101. Procedury walidacji powinny zapewniać, że badano wpływ zmian gęstości załadunku na skuteczność sterylizacji.

102. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi powinny zabezpieczać przed pomieszaniem materiałów napromienionych i nienapromienionych. Każde opakowanie jest opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienieniu.

103. Całkowita dawka promieniowania powinna być wprowadzona w ciągu określonego wcześniej przedziału czasowego.

Sterylizacja tlenkiem etylenu

104. Sterylizacja tlenkiem etylenu jest stosowana tylko wówczas, gdy inne metody nie są możliwe do zastosowania. Walidacja procesu musi wykazać, że gaz nie działa szkodliwie na produkt, a warunki i czas odgazowywania pozwalają na usunięcie pozostałości gazu oraz produktów reakcji do ustalonych, dopuszczalnych limitów dla danego materiału lub produktu.

105. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.

106. Przed ekspozycją na gaz materiały są doprowadzone do równowagi względem wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Optymalizuje się czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.

107. Każdy cykl sterylizacji jest kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym załadunku. Uzyskane wyniki stanowią część raportu serii.

108. Dla każdego cyklu sterylizacyjnego prowadzi się zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura są rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te stanowią część zapisów wytwarzania serii.

109. Po sterylizacji załadunek komory jest przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości tlenu i produktów reakcji do określonego poziomu. Proces ten jest zwalidowany.

Filtracja produktów leczniczych, które nie mogą być sterylizowane w swoich końcowych pojemnikach

110. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli jest możliwa sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych jest preferowana sterylizacja parą. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w opakowaniu końcowym, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o nominalnej wielkości porów 0,22 μm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i pleśni, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Rozważa się zastosowanie w pewnym stopniu procesów obróbki termicznej jako uzupełnienia filtracji.

111. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa filtracja sterylna jest przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.

112. Odszczepianie włókien przez filtry powinno być minimalne.

113. Integralność filtra sterylizującego jest sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po każdym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji określa się czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Każde znaczące odstępstwo stwierdzone podczas prowadzenia rutynowego procesu wytwarzania jest zapisane i zbadane. Wyniki kontroli są rejestrowane i dołączane do zapisów wytwarzania serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych jest potwierdzana po użyciu, a integralność innych filtrów jest potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.

114. Ten sam filtr nie jest stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.

115. Filtr nie oddziałuje na produkt przez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.

Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych

116. Częściowo zakorkowane fiołki z produktem leczniczym poddanym liofilizacji powinny znajdować się w warunkach klasy A do momentu pełnego zakorkowania.

117. Pojemniki powinny być zamykane według odpowiednich, zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiania, np. szklane lub plastikowe ampułki, są w 100 % poddawane badaniom na szczelność. Szczelność próbek innych pojemników jest sprawdzana zgodnie z odpowiednimi procedurami.

118. System zamknięcia aseptycznie napełnianych fiolek nie jest w pełni integralny do momentu, gdy zakorkowana fiołka zamknięta jest aluminiowym kapsłem. Dlatego też nakładanie kapsli powinno mieć miejsce najszybciej, jak to jest możliwe po zakorkowaniu.

119. Jako że urządzenia stosowane do kapslowania fiolek są źródłem dużych ilości cząstek mechanicznych, są usytuowane na osobnych stanowiskach wyposażonych w skuteczny odciąg powietrza.

120. Kapslowanie fiolek może mieć miejsce jako proces aseptyczny z użyciem wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz strefy aseptycznej. W drugim przypadku fiołki są chronione poprzez warunki klasy A do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego, później zakorkowane fiołki są chronione nawiewem powietrza klasy A do momentu założenia kapsla.

121. Fiołki, w których brakuje korków lub zostały nieprawidłowo zakorkowane, są odrzucone przed kapslowaniem. Gdy stacja kapslowania wymaga interwencji ze strony pracowników, jest zastosowana właściwa technologia, by zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z fiołkami w celu zminimalizowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

122. Bariery ograniczające dostęp lub izolatory mogą mieć korzystny wpływ na zapewnienie wymaganych warunków i zminimalizowanie bezpośrednich interwencji pracowników w operację kapslowania.

123. W pojemnikach zamykanych próżniowo kontroluje się utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.

124. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego są badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne wykonuje się w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej mają zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces jest zwalidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w określonych odstępach czasu. Wyniki są zapisywane.

Kontrola jakości

125. Badanie jałowości produktu końcowego stanowi jedynie jeden z wielu środków kontroli będących podstawą do oceny jałowości.

126. W przypadkach gdy jest zatwierdzone zwalnianie parametryczne, zwraca się uwagę na walidację i monitorowane całego procesu wytwarzania.

127. Próby pobierane do badania jałowości są reprezentatywne dla całej serii. W szczególności zawierają próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem, np.:

- 1) w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby powinny zawierać pojemniki napełniane na początku, jak i na końcu serii i po każdej poważnej interwencji;
- 2) w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, pobiera się próby z miejsc o potencjalnie najniższej temperaturze.

ANEKS 2 WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO STOSOWANIA U LUDZI

Użyte w Aneksie 2 określenia oznaczają:

- 1) adiuwant - substancja chemiczna lub biologiczna wzmacniająca reakcję immunologiczną na antygen;
- 2) antygeny - substancje (np. toksyny, obce białka, bakterie, komórki tkanek) zdolne do wywoływania specyficznych odpowiedzi immunologicznych;
- 3) bank komórek - zbiór odpowiednich pojemników, których zawartość ma jednorodny skład, przechowywanych w określonych warunkach, przy czym w każdym pojemniku znajduje się podwielokrotność, rozdzielona z jednej puli komórek;
- 4) biologiczny produkt leczniczy - produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna, przy czym substancją biologiczną jest substancja wytwarzana lub pozyskiwana z materiału biologicznego, której jakość jest określona przez badania fizyko-chemiczno-biologiczne, proces wytwarzania i kontrolę procesu wytwarzania; za biologiczne produkty lecznicze uznaje się:
 - a) produkty immunologiczne,
 - b) produkty krwiopochodne,
 - c) produkty lecznicze opracowane za pomocą jednego z następujących procesów biotechnologicznych: technologia rekombinacji DNA, kontrolowana ekspresja genów kodujących białka aktywne biologicznie u prokariotów i eukariotów, w tym transformowane komórki ssaków, metodami hybrydomy i przeciwciał monoklonalnych,
 - d) weterynaryjne produkty lecznicze, w tym produkty nie pochodzące z biotechnologii, przeznaczone głównie do stosowania jako środki zwiększające wydajność w celu pobudzenia wzrostu lub zwiększenia wydajności leczonych zwierząt,
 - e) produkty lecznicze terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121, Dz. Urz. UE L 87 z 31.03.2009, str. 174 oraz Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, str. 1) obejmujące produkty lecznicze terapii genowej, produkty lecznicze somatycznej terapii komórkowej i produkty inżynierii tkankowej;
- 5) gen - sekwencja DNA kodująca jedno (lub więcej) białek;
- 6) hybrydoma - nieśmiertelna linia komórkowa, która wytwarza pożądane przeciwciała monoklonalne i zazwyczaj jest uzyskiwana w wyniku fuzji limfocytów B z komórkami nowotworowymi;
- 7) komórki odżywcze - komórki wykorzystywane w równoległej hodowli w celu utrzymania pluripotencjalnych komórek macierzystych. Typowe warstwy komórek odżywczych do

hodowli ludzkich embrionalnych komórek macierzystych zawierają fibroblasty uzyskane z mysich embrionów lub z ludzkich embrionów przetworzonych w sposób zapobiegający podziałowi;

8) macierzysty bank komórek (MCB) - część z pojedynczej puli komórek przygotowanych w określonych warunkach z wybranego klonu komórki, rozdzielona do kilku pojemników i przechowywana w określonych warunkach, która jest podstawą do utworzenia wszystkich roboczych banków komórek;

9) macierzysty bank komórek transgenicznych - część z pojedynczej puli komórek transgenicznych przygotowanych w określonych warunkach z wybranego klonu komórki transgenicznej (w odniesieniu do roślin lub zwierząt transgenicznych), rozdzielona do kilku pojemników i przechowywana w określonych warunkach, która jest podstawą do utworzenia wszystkich roboczych banków komórek;

10) materiał wolny od specyficznych patogenów - materiał pochodzenia zwierzęcego (np. kurczęta, embriony, hodowle komórkowe) używany w procesie wytwarzania lub kontroli jakości biologicznych produktów leczniczych otrzymanych z grup zwierząt (np. stad bydła albo gromad ptaków) wolny od specyficznych patogenów, przy czym takie stada lub gromady tworzą zwierzęta mające wspólne środowisko i mające własnych opiekunów, którzy nie mają kontaktu z grupami spoza stada lub gromady;

11) materiały wyjściowe - każda substancja pochodzenia biologicznego, taka jak mikroorganizmy, narządy i tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (w tym krew lub osocze) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego oraz biotechnologiczne konstrukty komórkowe (substraty komórkowe, niezależnie od tego, czy są rekombinowane, czy nie, w tym komórki macierzyste);

12) obciążenie biologiczne (tzw. bioburden) - poziom i rodzaj (dozwolony lub nie) mikroorganizmów obecnych w materiałach wyjściowych, podłożach, substancjach biologicznych, produktach pośrednich lub produktach. Jeżeli poziom lub rodzaj wykracza poza specyfikację, obciążenie biologiczne uznawane jest za zanieczyszczenie;

13) obszar - określona grupa pomieszczeń w budynku związanych z wytwarzaniem jednego lub wielu produktów, obsługiwany przez wspólną centralę wentylacyjną;

14) organizm genetycznie zmodyfikowany (GMO) - organizm inny niż ludzki, w którym materiał genetyczny został zmieniony w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji, w szczególności przy zastosowaniu następujących technik:

a) rekombinacji kwasów nukleinowych obejmujących formowanie nowych kombinacji materiału genetycznego przez włączenie cząsteczek kwasu nukleinowego otrzymanego w dowolny sposób poza organizmem do wirusa, plazmidu bakterii lub wektora oraz ich przenoszenie do biorcy, w którym nie występują w warunkach naturalnych, ale w którym są zdolne do ciągłego powielania,

b) bezpośredniego włączenia materiału genetycznego przygotowanego poza organizmem, w tym mikroiniekcji, makroiniekcji lub mikrokapsułkowania,

c) łączenia komórek, w tym fuzji protoplastów, lub technik hybrydyzacji, w wyniku których drogą fuzji dwóch lub większej liczby komórek tworzy się żywe komórki o nowej kombinacji dziedzicznego materiału genetycznego;

- 15) organizm transgeniczny - organizm zawierający obcy gen we własnym genomie w celu ekspresji biologicznych materiałów farmaceutycznych;
- 16) Osoba Odpowiedzialna w banku tkanek i komórek - osoba, która posiada:
- a) dyplom, świadectwo lub inne dowody formalnych kwalifikacji w dziedzinie nauk medycznych lub biologicznych, zdobyte na podstawie ukończenia studiów uniwersyteckich lub szkolenia uznanego przez dane państwo członkowskie za równorzędne,
 - b) przynajmniej dwuletnie doświadczenie zawodowe w pokrewnych dziedzinach;
- 17) poziom bezpieczeństwa biologicznego - standard zabezpieczeń wymagany do zapewnienia bezpiecznej pracy z organizmami o różnym stopniu zagrożenia, począwszy od BSL1 (najniższe ryzyko, mało prawdopodobne wywołanie choroby ludzi) po BSL4 (najwyższe ryzyko, możliwość wywołania ciężkiej choroby, która może rozprzestrzenić się, brak skutecznej profilaktyki lub leczenia);
- 18) produkt pośredni - materiał uzyskany podczas etapów produkcji substancji czynnej, który ulega dalszym przemianom cząsteczkowym lub oczyszczaniu, zanim stanie się substancją czynną; produkty pośrednie mogą być wydzielane albo nie - wymagania odnoszą się tylko do tych produktów pośrednich, które są wytwarzane od etapu, który wytwórca substancji czynnej zdefiniował jako początek jej wytwarzania;
- 19) przeciwciała - białka wytwarzane przez limfocyty B wiążące się ze specyficznymi antygenami; przeciwciała można podzielić na dwa główne typy na podstawie kluczowych różnic w ich metodach wytwarzania:
- a) przeciwciała monoklonalne - jednorodna populacja przeciwciał uzyskana z jednego klonu limfocytów albo metodą rekombinacji i wiążąca się z pojedynczym epitopem,
 - b) przeciwciała poliklonalne - przeciwciała pochodzące z wielu klonów limfocytów, wytwarzane w organizmach ludzi i zwierząt w odpowiedzi na epitopy w większości molekuł innych niż własne;
- 20) roboczy bank komórek - jednorodna pula mikroorganizmów lub komórek, które są równomiernie rozłożone w określonej liczbie pojemników otrzymanych z macierzystej serii komórek, przechowywane w taki sposób, aby zapewnić ich stabilność i możliwość wykorzystania w procesie wytwarzania, możliwe jest utworzenie roboczego banku komórek wirusowej serii siewnej oraz roboczego banku komórek transgenicznych;
- 21) system zamknięty - system, w którym podczas wytwarzania substancja lub produkt leczniczy nie są wystawiane na bezpośrednie działanie otoczenia;
- 22) zbiór komórek - komórki pierwotne, których liczba została powielona do określonej liczby komórek, w celu podzielenia na części i wykorzystania jako materiał wyjściowy do produkcji ograniczonej liczby serii produktu leczniczego bazującego na tych komórkach.

Zakres

Metody wytwarzania biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych do stosowania u ludzi są kluczowym czynnikiem w kształtowaniu właściwej kontroli regulacyjnej. W związku z tym biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze można zdefiniować głównie w odniesieniu do ich metody wytwarzania. Aneks przedstawia wymagania odnoszące się do wszystkich substancji czynnych i produktów leczniczych określanych mianem biologicznych, z wyjątkiem produktów leczniczych terapii

zaawansowanej, zwanych dalej "ATMP". ATMP nie są ujęte w niniejszym Aneksie. Wytwórcy ATMP powinni odnosić się do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania specyficznych dla ATMP, określonych w załączniku nr 6 do rozporządzenia.

Aneks składa się z dwóch części:

- 1) część A zawiera uzupełniające wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, począwszy od kontroli serii siewnych i banków komórek do czynności końcowych i badania;
- 2) część B zawiera dalsze wymagania dotyczące wybranych rodzajów biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych.

Niniejszy Aneks wraz z innymi Aneksami tego załącznika przedstawia wymagania, które uzupełniają wymagania określone w załącznikach nr 2 i 3 do rozporządzenia. Zakres Aneksu obejmuje dwa zagadnienia:

- 1) etap wytwarzania - załącznik nr 3 do rozporządzenia zawiera wymagania dotyczące wytwarzania biologicznych substancji czynnych do momentu poprzedzającego wyjaławianie, a wymagania dotyczące kolejnych etapów wytwarzania produktów biologicznych zostały przedstawione w załączniku nr 2 do rozporządzenia;
- 2) rodzaj produktu - niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące wszystkich produktów leczniczych określanych jako produkty biologiczne, z wyjątkiem ATMP.

Powyższe zagadnienia przedstawiono w tabeli 1. Tabela ma charakter wyłącznie przykładowy i nie ma na celu przedstawiania dokładnego zakresu tych zagadnień. Pomimo że zgodnie z odpowiednią tabelą zawartą w załączniku nr 3 do rozporządzenia poziom szczegółowości dobrych praktyk wytwarzania wzrasta wraz z postępem wytwarzania biologicznych substancji czynnych, to wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być zawsze przestrzegane. Objęcie niektórych wczesnych etapów wytwarzania zakresem niniejszego Aneksu nie oznacza, że stosowne organy będą poddawać te etapy rutynowym inspekcjom.

Antybiotyki nie są zdefiniowane jako biologiczne produkty lecznicze, jednak tam, gdzie występują biologiczne etapy produkcji, można zastosować wymagania niniejszego Aneksu.

Wymagania dotyczące produktów leczniczych uzyskiwanych z frakcjonowanej krwi lub osocza ludzkiego zostały określone w Aneksie 14 niniejszego załącznika, a dla nietransgenicznych produktów roślinnych - w Aneksie 7 niniejszego załącznika.

W niektórych przypadkach do materiałów wyjściowych mają zastosowanie inne przepisy. W szczególności:

- 1) w przypadku tkanek i komórek wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do produktów leczniczych są to przepisy dotyczące ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich oraz przepisy dotyczące niektórych wymagań technicznych dotyczących dawstwa, pobierania oraz badania tkanek i komórek ludzkich. Takie tkanki i komórki mogą dostarczać substancji czynnych dla niektórych biologicznych produktów leczniczych objętych zakresem niniejszego Aneksu, w którym to przypadku obowiązują wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz mają zastosowanie inne przepisy dotyczące produktów leczniczych;
- 2) w przypadku krwi i składników krwi wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do produktów leczniczych zastosowanie mają wymagania dotyczące kwalifikacji dawców,

pobierania oraz badania krwi i składników krwi przedstawione w odpowiednich przepisach ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie pobierania, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników krwi ludzkiej.

Dodatkowo wytwarzanie i kontrola GMO powinny spełniać wymagania ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o mikroorganizmach i organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. z 2019 r. poz. 706 oraz z 2020 r. poz. 322). W szczególności stosuje się odpowiednie zabezpieczenia i inne środki ochrony. Należy ustanowić i utrzymywać odpowiedni poziom bezpieczeństwa biologicznego. Nie dopuszcza się do sprzeczności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. W przypadku wytwarzania produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w innym kraju należy zapewnić, że wytwarzanie i kontrola GMO spełniają przepisy kraju przeznaczenia.

Tabela 1. Przykładowy przewodnik po czynnościach wytwórczych objętych zakresem Aneksu 2

Rodzaj i źródło materiału	Przykładowy produkt	Zastosowanie przewodnika po etapach wytwarzania zaznaczone na szaro			
1. Pochodzenie zwierzęce lub roślinne: nietransgeniczne	Heparyny, insulina, enzymy, białka, ekstrakty alergenów, surowice odpornościowe	Zestaw roślin, organów, tkanek lub płyn (zobacz zakres zastosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (patrz pkt B1 niniejszego Aneksu))	Cięcie, mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, napełnianie
2. Wirus lub bakteria lub fermentacja lub hodowla komórek	Szczepionki wirusowe lub bakteryjne; enzymy, białka	Przygotowanie i utrzymanie, MCB (patrz pkt "Seriowa i siewna system bankowania komórek"), WCB, MVS, WVS	Hodowla komórek lub fermentacja	Inaktywacja, jeżeli to właściwe, izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, napełnianie
3. Biotechnologia - fermentacja lub hodowla komórek	Produkty rekombinowane, MAb, alergeny, szczepionki	Przygotowanie i utrzymanie, MCB, WCB, MSL, WSL	Hodowla komórek lub fermentacja	Izolacja, oczyszczanie, modyfikacja	Przygotowanie, napełnianie

4. Pochodzenia zwierzęcego: transgeniczne	Białka rekombinowane	Bank macierzysty i roboczy komórek transgenicznych	Pobranie, i cięcie, mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Przygotowanie, i napełnianie
5. Pochodzenia roślinnego: transgeniczne	Białka rekombinowane, szczepionki, alergeny	Bank macierzysty i roboczy komórek transgenicznych	Hodowla, zbieranie (wytyczne HMPC dotyczące dobrych praktyk rolniczych EMEAQ/HMPC/246816/2005)	Ekstrakcja, izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Przygotowanie, i napełnianie
6. Pochodzenia ludzkiego	Enzymy otrzymywane z moczu, hormony	Zbiór płynu (mają zastosowanie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, patrz wyjaśnienie w punkcie "Zakres")	Mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, i napełnianie
7. Pochodzenia ludzkiego	Produkty pochodzące z komórek tkankowych	Oddawanie, pobieranie i testowanie tkanek lub komórek. Ludzkie tkanki i komórki muszą być zgodne z dyrektywą 2004/23/WE i dyrektywami zmieniającymi w zakresie tych etapów	Przetwarzanie wstępne, izolacja i oczyszczanie	Izolacja komórek, oczyszczenie hodowli, i połączenie z elementami innymi niż komórkowe	Formowanie, połączenie, napełnianie

Reguła

Wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych wymaga rozważenia kwestii dotyczących natury produktów i procesów. Sposoby wytwarzania, nadzorowania i podawania biologicznych produktów leczniczych wymagają podjęcia określonych środków ostrożności.

W przeciwieństwie do tradycyjnych produktów leczniczych, które wytwarza się metodami chemicznymi i fizycznymi, zapewniającymi wysoki stopień powtarzalności, wytwarzanie biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych obejmuje biologiczne procesy i materiały, takie jak hodowla komórek albo ich ekstrakcja z organizmów żywych. Takie procesy mogą wykazywać specyficzną zmienność, więc zakres i rodzaje produktów ubocznych mogą być różne. W związku z tym zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości są szczególnie ważne dla tej klasy materiałów i powinny zostać wykorzystane do opracowania strategii kontroli na wszystkich etapach wytwarzania, tak aby zminimalizować zmienność i ograniczyć możliwość zanieczyszczenia i zanieczyszczenia krzyżowego.

Ponieważ materiały i warunki wytwarzania stosowane podczas procesu hodowli są zaprojektowane tak, aby zapewniać warunki do wzrostu określonych komórek i mikroorganizmów, stwarzają one również możliwość wzrostu innych zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Ponadto niektóre produkty mają ograniczoną wytrzymałość na oczyszczanie, w szczególności na metody zaprojektowane z myślą o inaktywacji lub usuwaniu ubocznego zanieczyszczenia wirusowego. Kluczowymi czynnikami minimalizującymi prawdopodobieństwo wystąpienia zanieczyszczenia są odpowiednio zaprojektowane procesy, wyposażenie, pomieszczenia, systemy pomocnicze, warunki przygotowywania i dodawania buforów oraz odczynników, pobieranie prób, szkolenie operatorów.

Specyfikacje dotyczące produktów (takie jak zawarte w monografiach farmakopealnych, pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego) zawierają informacje dotyczące tego, czy i do jakiego etapu substancje i materiały mogą posiadać określony poziom obciążenia biologicznego lub czy mają one być jałowe. Wytwarzanie ma być również zgodne z innymi specyfikacjami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych (np. liczba generacji (podwajanie, pasaż) między serią siewną lub bankiem komórek).

W przypadku materiałów biologicznych, których nie można poddać sterylizacji (przez np. filtrację), prowadzenie procesu musi być wykonywane w sposób aseptyczny, co pozwoli ograniczyć wprowadzenie zanieczyszczeń. W takim przypadku walidacja konkretnych metod wytwarzania, np. inaktywacji lub usuwania wirusów, powinna uwzględniać wytyczne Komitetu do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dotyczące walidacji. Stosowanie odpowiedniej kontroli i monitoringu środowiska tam, gdzie jest to możliwe, czyszczenie w miejscu i stosowanie sterylizacji w miejscu, wraz z wykorzystaniem systemów zamkniętych, może w dużym stopniu ograniczyć ryzyko wystąpienia przypadkowego zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

Kontrola obejmuje zazwyczaj stosowanie biologicznych technik analitycznych, które zwykle mają większą zmienność niż oznaczenia fizyko-chemiczne. Dlatego ważny jest odporny na niewielkie, niezamierzone zmiany proces wytwarzania, a kontrole wewnątrzprocesowe mają kluczowe znaczenie w wytwarzaniu biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych.

Biologiczne produkty lecznicze zawierające tkanki lub komórki pochodzenia ludzkiego muszą spełniać wymagania określone w odrębnych przepisach dotyczących możliwości śledzenia, powiadamiania o poważnych i niepożądanych reakcjach i zdarzeniach oraz niektórych wymagań technicznych dotyczących kodowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich. Tkanki i komórki mają być pobierane i badane zgodnie ze odpowiednim systemem jakości, dla którego wymagania przedstawiono w niniejszym Aneksie.

Biologiczne substancje czynne i produkty lecznicze mają być zgodne z aktualną wersją Wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej (TSE) przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze.

CZĘŚĆ A. WYMAGANIA OGÓLNE

Personel (dotyczy pracowników zatrudnionych oraz osób wykonujących obowiązki na innej podstawie prawnej)

1. Personel (w tym personel sprzątający, techniczny i kontroli jakości) zatrudniony w obszarach wytwarzania i badania biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych jest przeszkolony oraz przechodzi szkolenia okresowe, odpowiednie dla zakresu wytwarzanych produktów. Szkolenia obejmują środki ochrony produktu, personelu i środowiska.
2. Mając na względzie bezpieczeństwo produktu należy wziąć pod uwagę stan zdrowia personelu. Jeżeli jest to konieczne, personel zaangażowany w wytwarzanie, konserwację, badania i opiekę nad zwierzętami (oraz przeprowadzający audyty wewnętrzne) powinien mieć odpowiednie szczepienia i powinien przechodzić regularne badania kontrolne.
3. Wszelkie zmiany stanu zdrowia personelu, które mogłyby mieć negatywny wpływ na jakość produktu, skutkują odsunięciem od pracy w obszarze wytwarzania i są odpowiednio rejestrowane. Personel pracujący przy wytwarzaniu szczepionki przeciwgruźliczej (BCG) oraz produktów tuberkulinowych powinien być poddawany regularnym badaniom kontrolnym pod kątem immunologicznym albo regularnie poddawać się badaniu rentgenowskiemu (RTG) klatki piersiowej. Kontrola zdrowia personelu ma być współmierna do ryzyka. W przypadku personelu pracującego z niebezpiecznymi organizmami należy zasięgnąć porady lekarza.
4. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy wprowadzić ograniczenia ruchu dla całego personelu (w tym personelu kontroli jakości, personelu technicznego i sprzątającego) i prowadzić kontrole zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości. Co do zasady personel nie może przechodzić z obszaru, gdzie jest narażony na działanie mikroorganizmów żywych, GMO, toksyn lub zwierząt, do obszaru, w którym pracuje się z innymi produktami, produktami inaktywowanymi lub innymi

organizmami. Jeżeli jednak przejście z jednego obszaru do drugiego jest nieuniknione, należy zastosować środki kontroli zanieczyszczenia oparte na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości.

Pomieszczenia i wyposażenie

5. Elementem strategii kontroli jest dostosowanie poziomu kontroli środowiska produkcyjnego w zakresie zanieczyszczeń mechanicznych i mikrobiologicznych odpowiednio do wytwarzanej substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu końcowego oraz do etapu produkcji, z uwzględnieniem potencjalnego poziomu zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i ryzyka związanego z produktem. Program monitoringu środowiska powinien zostać uzupełniony o metody wykrywania obecności określonych mikroorganizmów (żywciciela, drożdży, pleśni, beztlenowców itd.), zgodnie ze wskazaniami procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości.

6. Pomieszczenia, w których jest prowadzone wytwarzanie, oraz pomieszczenia służące do przechowywania, procesy i klasyfikacja środowiska są zaprojektowane w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu produktów czynnikami zewnętrznymi. Zapobieganie wystąpieniu zanieczyszczenia jest lepszą praktyką niż wykrywanie i usuwanie zanieczyszczenia, pomimo że podczas procesów fermentacji i hodowli komórkowej pojawienie się takich zanieczyszczeń jest możliwe. Jeżeli procesy nie są zamknięte i produkt jest narażony na działanie bezpośredniego otoczenia (np. podczas dodawania substancji odżywczych, podłoży, buforów, gazów), należy stosować odpowiednie środki kontroli, w tym kontroli procesu i środowiska, zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości. Przy wyborze poziomu klasy środowiska i odpowiadającej mu kontroli zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości uwzględniają wymagania przedstawione w stosownych punktach Aneksu 1 niniejszego załącznika. (Chociaż Aneks 1 odnosi się do wytwarzania sterylnych produktów leczniczych, intencją tego Aneksu nie jest wymaganie wytworzenia sterylnego produktu na etapie, na którym jest właściwe i dozwolone niskie obciążenie biologiczne. Aneks 1 jest stosowany jako źródło wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla wszystkich sklasyfikowanych obszarów produkcyjnych, w tym klas niższych D i C).

7. Praca z żywymi komórkami mającymi zdolność przetrwania w środowisku wytwarzania jest prowadzona w przeznaczonym do tego celu obszarze produkcji. Wytwarzanie organizmów patogennych (o poziomie bezpieczeństwa biologicznego 3 lub 4) należy prowadzić w przeznaczonych do tego obszarach produkcji.

8. Wytwarzanie w wytwórni wieloproduktowej (wytwórni, w której wytwarzane są jednocześnie lub kampanijnie różne biologiczne substancje i produkty lecznicze i w której linia produkcyjna lub linie produkcyjne mogą być przeznaczone dla specyficznych substancji lub produktów) jest dopuszczalne, jeżeli są zastosowane rozwiązania i środki wymienione w lit. a-g lub rozwiązania i środki równoważne (odpowiednie do rodzaju wytwarzanego produktu) i są one częścią skutecznej strategii kontroli w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym:

a) znajomość kluczowych cech komórek, organizmów i wszelkich czynników ubocznych występujących w tym samym obszarze, jak np. patogeniczność, wykrywalność, odporność, podatność na inaktywację,

- b) akceptacja równoległych prac dla procesu wytwarzania obejmującego wiele małych serii wytwarzanych z różnych materiałów wyjściowych jest rozważona podczas opracowywania strategii kontroli i po uwzględnieniu takich czynników jak stan zdrowia dawców oraz ryzyko całkowitej utraty produktu od lub dla określonego pacjenta,
- c) określenie wszystkich potencjalnych dróg wprowadzenia zanieczyszczenia krzyżowego, stosowanie elementów jednorazowego użytku i odpowiednich rozwiązań technicznych, np. systemów zamkniętych, w celu zapobieżenia wniknięciu organizmów żywych i spor poza wyznaczone (niezwiązane z wytwarzaniem) obszary i wyposażenie,
- d) stosowanie środków kontroli mających na celu usunięcie organizmów i spor przed rozpoczęciem wytwarzania innego produktu, kontrola obejmuje również system wentylacyjno-klimatyzacyjny. Czyszczenie i dekontaminacja powinny zostać zwalidowane w odniesieniu do organizmów i spor,
- e) monitoring środowiska odpowiedni dla mikroorganizmów wykorzystywanych w procesie wytwarzania, jeśli mikroorganizmy te są zdolne do przeżycia w środowisku wytwarzania i są dostępne odpowiednie metody, monitoring jest przeprowadzany w przyległych obszarach podczas wytwarzania oraz po zakończeniu czyszczenia i dekontaminacji. Zwraca się szczególną uwagę na ryzyko związane z zastosowaniem sprzętu monitorującego (np. podczas monitoringu cząsteczek w powietrzu) w obszarach pracy z żywymi lub wytwarzającymi spory organizmami,
- f) produkty, sprzęt, sprzęt pomocniczy (np. służący do kalibracji i walidacji) oraz przedmioty jednorazowego użytku mogą być przenoszone tylko na terenie danego obszaru oraz usuwane z takiego obszaru w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu innych obszarów, produktów oraz różnych etapów wytwarzania (np. w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu produktów inaktywowanych lub toksoidów produktami nieinaktywowanymi),
- g) wytwarzanie kampanijne, tj. wytwarzanie kilku serii tego samego produktu jedna po drugiej w ustalonym czasie, w warunkach ścisłego przestrzegania przyjętych środków kontrolnych zabezpieczających przed przeniesieniem do innego produktu. Produkty nie są wytwarzane w tym samym czasie, ale mogą być wytwarzane przy użyciu tego samego wyposażenia.

9. Konieczność zapewnienia pomieszczeń przeznaczonych do operacji końcowych (formulacja, napełnianie i pakowanie) zależy od wspomnianych wyżej czynników oraz od takich kwestii jak specjalne wymagania dla biologicznych produktów leczniczych oraz od właściwości innych produktów, w tym produktów innych niż biologiczne, wytwarzanych w tym samym obiekcie. Inne środki kontroli operacji końcowych mogą obejmować konieczność określenia kolejności dodawania, prędkości mieszania, kontroli czasu i temperatury, limitów dotyczących ekspozycji na działanie światła oraz procedur zapewnienia ochrony i procedur czyszczenia na wypadek rozlania.

10. Środki i procedury niezbędne do zapewnienia ochrony (operatora i środowiska) nie powinny być sprzeczne z tymi dotyczącymi zapewnienia jakości produktu.

11. Centrale wentylacyjne powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w sposób minimalizujący ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego między różnymi obszarami wytwarzania i mogą podlegać specyficznym wymaganiom dla obszaru. W oparciu o zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości należy rozważyć potrzebę użycia instalacji wentylacyjnej bez wykorzystania systemu recyrkulacji powietrza.

12. W procesach wytwarzania produktów sterylnych powinny być zapewnione obszary, w których panuje nadciśnienie. Jednak, w celu zapewnienia ochrony, w określonych obszarach związanych z ekspozycją na patogeny dopuszcza się występowanie podciśnienia. Jeżeli do aseptycznego przetwarzania materiałów, z którymi wiąże się określone ryzyko (np. patogenów), wykorzystywane są obszary, gdzie panuje podciśnienie, lub stosowane są komory bezpieczeństwa biologicznego, należy je otoczyć czystą strefą nadciśnienia o odpowiedniej klasie. Różnice ciśnień powinny być jasno określone i podlegać ciągłemu monitoringowi z odpowiednio ustawionymi progami alarmowymi.
13. Sprzęt wykorzystywany podczas pracy z żywymi organizmami i komórkami, w tym sprzęt do pobierania prób, jest zaprojektowany tak, aby zapobiegać wystąpieniu jakiegokolwiek zanieczyszczenia podczas wykonywania takich czynności.
14. Opracowuje się system zabezpieczeń przed wydostawaniem się czynnika biologicznego do bezpośredniego środowiska pracy, obejmujący stosowanie zamkniętych pojemników lub komór bezpieczeństwa biologicznego wraz z procedurami z zakresu bezpieczeństwa. System zabezpieczeń jest poddawany okresowym kontrolom, czy zapewnia ochronę przed przedostaniem się czynników biologicznych do bezpośredniego środowiska pracy.
15. Jeżeli jest to możliwe, należy stosować systemy czyszczenia w miejscu (CIP - Cleaning In Place) i sterylizacji w miejscu (SIP - Sterilization In Place). Zawory w naczyniach fermentacyjnych powinny mieć możliwość całkowitej sterylizacji parą.
16. Filtry powietrza powinny być hydrofobowe i walidowane w całym okresie użytkowania w oparciu o testy integralności prowadzone w odpowiednich odstępach czasu ustalonych na podstawie zasad Zarządzania Ryzykiem Jakości.
17. Systemy odwadniania muszą być zaprojektowane w sposób pozwalający na skuteczną neutralizację lub odkażenie ścieków w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego. Muszą być przestrzegane przepisy ochrony środowiska w celu redukcji ryzyka zanieczyszczenia środowiska zewnętrznego, które to ryzyko jest związane z zagrożeniem biologicznym wynikającym z charakteru odpadów.
18. Z uwagi na zmienność produktów biologicznych lub procesów wytwórczych istotne lub krytyczne surowce (takie jak pożywki i bufony) muszą być mierzone lub ważone w trakcie procesu produkcyjnego. W takich przypadkach niewielkie zapasy tych surowców mogą być przechowywane w obszarze produkcji przez określony czas w oparciu o określone kryteria, takie jak czas trwania produkcji serii lub kampanii.

Zwierzęta

19. W procesie wytwarzania biologicznych produktów leczniczych wykorzystuje się wiele gatunków zwierząt. Zwierzęta te można podzielić na dwie ogólne grupy źródłowe:
- a) grupy żywe, stada, gromady: przykłady to szczepionka przeciwko polio (małpy), surowice odpornościowe przeciwko jadom węży i tężcowi (konie, owce i kozy), alergeny (koty), szczepionka przeciwko wściekliźnie (króliki, myszy i chomiki), produkty transgeniczne (kozy, bydło),
- b) tkanki i komórki zwierzęce uzyskane pośmiertnie oraz w takich obiektach, jak ubojnie: przykłady to enzymy, antykoagulanty i hormony pochodzące z ubojni (owce i świnię).

Ponadto zwierzęta mogą być wykorzystywane w kontroli jakości zarówno w ogólnych badaniach: na przykład obecność pirogenów, jak i specyficznych badaniach aktywności: na przykład szczepionka przeciwko krztuścowi (myszy), obecności pirogenów (króliki) i szczepionka przeciwgruźlicza BCG (kawia domowa).

20. Poza zapewnieniem zgodności z przepisami dotyczącymi zwalczania TSE, w ramach ciągłych programów zdrowotnych, są monitorowane i rejestrowane również inne czynniki przypadkowe (choroby odzwierzęce, choroby zwierząt źródłowych). W celu opracowania takich programów należy zasięgnąć porady eksperta. Przypadki wystąpienia złego stanu zdrowia zwierząt źródłowych lub dawców są badane pod kątem możliwości dalszego wykorzystywania chorych zwierząt oraz zwierząt mających kontakt ze zwierzętami chorymi (w procesie wytwarzania jako źródło materiałów wyjściowych i surowców, w kontroli jakości i badaniach bezpieczeństwa). Podejmowane decyzje muszą być dokumentowane. Należy opracować procedurę wstecznej identyfikacji (udokumentowaną procedurę pozwalającą na śledzenie historii biologicznych substancji leczniczych lub produktów, na które może niekorzystnie wpłynąć użycie lub włączenie materiałów zwierzęcych lub ludzkich, w przypadku gdy te materiały uzyskały negatywne wyniki badań zwolnieniowych ze względu na obecność czynnika(-ków) zanieczyszczających lub w przypadku wystąpienia niepokojących objawów u dawcy zwierzęcego lub ludzkiego), która pozwoli uzyskać informacje niezbędne do podjęcia decyzji dotyczącej odpowiedniości biologicznej substancji czynnej lub produktu leczniczego, do których produkcji wykorzystano materiały wyjściowe lub surowce pochodzenia zwierzęcego. Proces podejmowania decyzji może obejmować ponowne przeprowadzenie badań przechowywanych prób z poprzedniego poboru pochodzących od tego samego dawcy zwierzęcego (jeżeli jest to właściwe) w celu określenia ostatecznej negatywnej donacji. Okres karencji czynników terapeutycznych stosowanych w procesie leczenia zwierzęcia lub dawcy zwierzęcego musi być udokumentowany, a na jego podstawie należy ustalić okresy, na jakie zwierzęta zostaną usunięte z programu.

21. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie i monitorowanie infekcji zwierząt źródłowych. Środki ochrony obejmują pozyskiwanie zwierząt, obiekty, hodowle, procedury zapewnienia bezpieczeństwa biologicznego, systemy badań, kontrolę ściółek i paszy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zwierząt wolnych od specyficznych patogenów, dla których wymogi monografii farmakopealnej są spełnione. Jest opracowany monitoring miejsc, w których są trzymane zwierzęta, i monitoring zdrowia innych kategorii zwierząt (np. zdrowych stad lub gromad).

22. W przypadku produktów wytwarzanych ze zwierząt transgenicznych zapewnia się możliwość prześledzenia procesu stworzenia tych zwierząt ze zwierząt źródłowych.

23. Należy przestrzegać przepisów ustawy z dnia 15 stycznia 2015 r. o ochronie zwierząt wykorzystywanych do celów naukowych lub edukacyjnych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1392). Obszary, w jakich są trzymane zwierzęta wykorzystywane do produkcji i kontroli biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, są oddzielone od obszarów produkcji i kontroli.

24. Kluczowe kryteria dla różnych gatunków zwierząt powinny być zdefiniowane, monitorowane i rejestrowane. Kryteria te mogą obejmować wiek, wagę i stan zdrowia zwierzęcia.

25. Zwierzęta, czynniki biologiczne oraz wykonywane badania są objęte systemem identyfikacji w celu uniknięcia pomyłek oraz w celu kontroli zidentyfikowanych zagrożeń.

Dokumentacja

26. Materiały wyjściowe i surowce mogą wymagać dodatkowej dokumentacji dotyczącej źródła, pochodzenia, łańcucha dystrybucji, metody wytwarzania i stosowanej kontroli w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu kontroli, w tym kontroli jakości mikrobiologicznej.

27. Niektóre rodzaje produktów wymagają zdefiniowania materiałów stanowiących serię, w szczególności komórki. W przypadku przeszczepów autologicznych oraz zgodnego dawcy wytworzony produkt jest traktowany jak seria.

28. Jeżeli wykorzystywane są komórki lub tkanki pochodzenia ludzkiego, wymagana jest pełna identyfikowalność wszystkich substancji, które miały styczność z komórkami lub tkankami, począwszy od materiałów wyjściowych i surowców po potwierdzenie otrzymania produktów w miejscu ich wykorzystywania, przy zachowaniu ochrony danych osobowych i poufności informacji dotyczących zdrowia. Dane umożliwiające identyfikowalność są przechowywane przez okres 30 lat po upływie daty ważności produktu leczniczego. Należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie możliwości identyfikowalności produktów leczniczych o specjalnym przeznaczeniu, np. komórek od zgodnego dawcy. W zakresie składników krwi, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania produktów leczniczych jako materiały wyjściowe, zastosowanie mają przepisy dotyczące identyfikowalności krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach.

Produkcja

29. Mając na uwadze dziedziczną zmienność charakteryzującą wiele biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych, podczas Przeglądu Jakości Produktu są oceniane działania mające na celu zwiększenie odporności procesu na zmiany i tym samym zmniejszenie zmienności procesu i zwiększenie odtwarzalności na różnych etapach życia produktu, jak np. projektowania procesu.

30. Ponieważ warunki hodowli, podłoża oraz odczynniki przyczyniają się do wzrostu komórek i organizmów mikrobiologicznych zwykle w przypadku kultury aksenicznej, tj. takiej, która nie zawiera niepożądanych organizmów, w strategii kontroli zwraca się szczególną uwagę na zapobieganie lub minimalizację wystąpienia nieoczekiwanego obciążenia biologicznego i związanych z nim metabolitów oraz endotoksyn. W przypadku produktów leczniczych opartych na komórkach i tkankach, gdzie serie produkcyjne są często niewielkie, ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego między przygotowanymi komórkami pochodzącymi od różnych dawców o różnym stanie zdrowia powinno być kontrolowane zgodnie z określonymi procedurami i wymaganiami.

Materiały wyjściowe i surowce

31. Źródło, pochodzenie i przydatność biologicznych materiałów wyjściowych i surowców (np. krioprotektantów, komórek odżywczych, odczynników, pożywek, buforów, surowic, enzymów, cytokin, czynników wzrostu) jest jasno określone. W przypadku gdy niezbędne badania są długotrwałe, dopuszcza się rozpoczęcie procesu produkcyjnego przed uzyskaniem

wyników badań, a ryzyko wykorzystania potencjalnie wadliwych materiałów i ich ewentualny wpływ na inne serie powinny być dokładnie poznane i poddane ocenie zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest uzależnione od uzyskania zadowalających wyników badań. Identyfikacja wszystkich materiałów wyjściowych jest zgodna z wymaganiami stawianymi na danym etapie wytwarzania.

Dalsze wymagania dla biologicznych produktów leczniczych przedstawiono w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz Aneksie 8 do niniejszego załącznika, natomiast dla biologicznych substancji czynnych - w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

32. Ryzyko zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i surowców podczas realizacji łańcucha dostaw musi być oceniane ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka przeniesienia TSE. Należy również uwzględnić materiały mające bezpośredni kontakt z wyposażeniem produkcyjnym lub produktem (np. pożywka wykorzystywana w badaniach symulacyjnych procesów i smary mogące mieć styczność z produktem).

33. Mając na uwadze fakt, że ryzyko wprowadzenia zanieczyszczenia i wpływ takiego zanieczyszczenia na produkt końcowy jest takie samo na każdym etapie wytwarzania, opracowanie strategii kontroli mającej na celu ochronę produktu, przygotowanie roztworów, buforów i innych dodatków powinno opierać się na zasadach i wymaganiach przedstawionych w stosownych punktach Aneksu 1 do niniejszego załącznika. Strategia kontroli wymagana dla zapewnienia jakości materiałów wyjściowych i surowców oraz aseptycznego procesu wytwarzania ma większe znaczenie w przypadku produktów, dla których końcowa sterylizacja nie jest możliwa. W przypadkach gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego określa dozwolony rodzaj lub poziom obciążenia biologicznego, np. na etapie kontroli substancji czynnej, strategia kontroli powinna uwzględniać środki pozwalające na utrzymanie takiego skażenia w określonych limitach.

34. Jeżeli wymagana jest sterylizacja materiałów wyjściowych i surowców, stosuje się, jeżeli jest to możliwe, sterylizację termiczną. Gdy jest to konieczne, mogą być również stosowane inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (np. sterylizacja radiacyjna i filtracja).

35. Redukcja obciążenia biologicznego związanego z poborem żywych komórek i tkanek może wymagać zastosowania na wczesnych etapach wytwarzania takich środków jak antybiotyki. Należy unikać takich środków, jednak jeżeli ich zastosowanie okaże się konieczne, to powinno być uzasadnione i powinny one zostać usunięte z procesu wytwarzania na etapie określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

36. Oddawanie, pobieranie i testowanie ludzkich tkanek i komórek stosowanych jako materiały wyjściowe lub surowce powinny być zgodne z przepisami dotyczącymi komórek krwiopochodnych oraz przepisami w zakresie dawstwa, pobierania i testowania.

Identyfikowalność ludzkich tkanek i komórek wykorzystywanych jako materiał wyjściowy do wytwarzania biologicznych produktów leczniczych powinna być zachowana od dawcy do serii końcowego produktu leczniczego. Powinny być zawarte odpowiednie umowy między wytwórcą a dostawcą tkanek i komórek w zakresie przekazywania informacji o zdrowiu dawcy, które mogą być dostępne po dostarczeniu materiału wyjściowego i które mogą mieć

wpływ na jakość lub bezpieczeństwo wytwarzanego z tego materiału produktu leczniczego. W zależności od działalności stosuje się następujące przepisy:

- a) pobieranie, oddawanie i testowanie jest uregulowane w Unii Europejskiej dyrektywą 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. w sprawie ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich (Dz. Urz. UE L 102 z 07.04.2004, str. 48) i dyrektywami wykonawczymi Komisji. Dostawcy z Unii Europejskiej muszą posiadać odpowiednie zezwolenia wydawane przez krajowe organy kompetentne na mocy powyższej dyrektywy, które powinny być weryfikowane w ramach zarządzania dostawcami materiałów wyjściowych,
- b) jeżeli komórki lub tkanki ludzkie są importowane z państw trzecich, muszą one spełniać standardy w zakresie jakości i bezpieczeństwa równoważne ze standardami określonymi w dyrektywie 2004/23/WE. Wymagania dotyczące identyfikowalności i powiadamiania o poważnych działaniach niepożądanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych są określone w dyrektywie 2006/86/WE,
- c) w niektórych przypadkach przetwarzanie komórek i tkanek wykorzystywanych jako materiały wyjściowe do biologicznych produktów leczniczych może odbywać się w bankach tkanek lub komórek. Takie etapy przetwarzania, np. zamrażanie, są objęte przepisami dyrektywy 2004/23/WE, które zastrzegają konieczność zatrudnienia Osoby Odpowiedzialnej,
- d) przed transportem do wytwórcy produktów leczniczych tkanki i komórki są zwalniane przez Osobę Odpowiedzialną w banku tkanek lub komórek. Po dostawie zastosowanie mają wymagania normalnej kontroli materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów leczniczych. Wyniki badań wszystkich dostarczonych przez bank tkanek lub komórek powinny być dostępne dla wytwórcy produktu leczniczego. Te informacje muszą być wykorzystane w celu odpowiedniej segregacji materiału oraz podjęcia stosownych decyzji dotyczących przechowywania. Jeżeli istnieje konieczność rozpoczęcia wytwarzania przed otrzymaniem wyników badań z banku tkanek i komórek, komórki lub tkanki mogą być wysłane do wytwórcy produktu leczniczego pod warunkiem, że zapewniona zostanie odpowiednia kontrola zapobiegająca wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego z tkankami i komórkami i że zostały zwolnione przez Osobę Odpowiedzialną w banku tkanek i komórek,
- e) transport ludzkich komórek i tkanek do miejsca wytwarzania jest uregulowany w pisemnej umowie zawartej między odpowiedzialnymi stronami. W miejscu wytwarzania powinny być dostępne dokumenty dowodzące przestrzegania określonych warunków przechowywania i transportu,
- f) utrzymuje się zdolność śledzenia historii tkanek lub komórek od banku tkanek i komórek do odbiorcy (odbiorców) i na odwrót, uwzględniając materiały mające kontakt z komórkami lub tkankami,
- g) strony odpowiedzialne (np. wytwórcy, banki tkanek i komórek, sponsorzy, podmioty odpowiedzialne) zawierają umowę określającą zadania każdej ze stron, w tym Osoby Odpowiedzialnej i Osoby Wykwalifikowanej.

37. Dodatkowe wymagania dla materiałów wyjściowych i surowców stosowanych do wytwarzania biologicznych substancji czynnych zostały opisane w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

38. Jeżeli w procesie wytwarzania funkcję komórek odżywczych pełnią komórki ludzkie lub zwierzęce, należy wprowadzić odpowiednie kontrole źródła, badania, transportu i przechowywania, w tym kontrolę zgodności ze standardami oddawania, pobierania i badania równoważnymi z tymi, które zostały określone w przepisach dyrektywy 2004/23/WE.

Seria siewna i system bankowania komórek

39. W celu zapobiegania niepożądanym zmianom właściwości mogącym wynikać z wielokrotnych hodowli i powielania pokoleń, produkcja biologicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych z hodowli drobnoustrojów, hodowli komórek lub namnażania w zarodkach i w zwierzętach jest oparta na systemie macierzystych i roboczych serii siewnych lub systemie zbankowanych komórek.

40. Liczba generacji (podwojeń, pasaży) między serią siewną, zbankowanymi komórkami, biologiczną substancją czynną a produktem końcowym jest zgodna ze specyfikacją przedstawioną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych.

41. W ramach zarządzania cyklem życia produktu tworzenie serii siewnych oraz banków komórek, w tym generacji macierzystych i roboczych, jest prowadzone w odpowiednich i możliwych do udowodnienia warunkach. Warunki te obejmują odpowiednio kontrolowane środowisko zapewniające ochronę serii siewnych i banku komórek oraz personelu z nimi pracującego. Podczas zakładania serii siewnej i banku komórek żaden inny żywy lub zakaźny materiał (np. wirusy, linie komórkowe lub szczepy komórkowe) nie powinien być równocześnie przygotowywany przez te same osoby lub w tym samym obszarze. Dla etapów poprzedzających przygotowanie hodowli macierzystej lub banku komórek, gdzie zastosowanie mają wyłącznie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, zapewniona jest dostępność dokumentacji w celu wsparcia identyfikowalności, w tym kwestii dotyczących składników zastosowanych podczas rozwoju wraz z ich potencjalnym wpływem na bezpieczeństwo produktu (np. odczynniki pochodzenia biologicznego), począwszy od pierwotnego źródła i rozwoju genetycznego, jeżeli jest to właściwe. W przypadku szczepionek mają zastosowanie wymagania monografii Farmakopei Europejskiej 2005: 153 "Szczepionki do stosowania u ludzi".

42. Po stworzeniu macierzystych banków komórek, roboczych banków komórek, macierzystych serii siewnych i roboczych serii siewnych postępuje się zgodnie z procedurami dotyczącymi kwarantanny i zwalniania tych materiałów. Zawierają one odpowiednią charakterystykę i testy na obecność zanieczyszczeń. Ciągła przydatność do użycia jest udowadniana przez zgodność charakterystyki i jakości kolejnych serii produktu. Dowody stabilności i odzysku materiału siewnego i zbankowanego są dokumentowane, a rejestr jest prowadzony w sposób umożliwiający przeprowadzenie oceny trendów.

43. Serie siewne oraz banki komórek są przechowywane i używane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia zanieczyszczenia (np. przechowywane w parach ciekłego azotu w uszczelnionych pojemnikach) lub zmian. Środki kontroli stosowane w zakresie przechowywania różnych hodowli lub komórek w tym samym obszarze lub sprzęcie powinny zapobiegać pomieszaniu i uwzględniać zakaźny charakter materiałów w celu zapobieżenia wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego.

45. Pojemniki do przechowywania powinny być uszczelnione, opatrzone wyraźnymi etykietami i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Ewidencja musi być prowadzona. Temperaturę przechowywania rejestruje się w sposób ciągły, a poziom ciekłego azotu, jeżeli jest stosowany, jest monitorowany. Odchylenia od założonych limitów oraz podjęte działania korygujące i zapobiegawcze powinny być rejestrowane.

46. Zaleca się rozdzielanie materiałów (serii siewnych i banków komórek) i przechowywanie uzyskanych w ten sposób części w różnych miejscach w celu zminimalizowania ryzyka całkowitej utraty materiałów. Kontrole prowadzone w takich lokalizacjach zapewniają spełnienie wymagań określonych w powyższych punktach.

47. Warunki przechowywania i przetwarzania materiałów (serii siewnych i banków komórek) podlegają tym samym procedurom i parametrom. Jeżeli jakiś pojemnik zostanie usunięty z systemu zarządzania serią siewną lub zbankowanymi komórkami, nie może on ponownie zostać dołączony do zapasów.

Zasady postępowania

48. Zarządzanie zmianami powinno okresowo uwzględnić wpływ zmian, w tym skutki skumulowanych zmian (np. modyfikacji procesu), na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu końcowego.

49. Krytyczne parametry operacyjne (procesowe) lub inne parametry wejściowe, które mają wpływ na jakość produktu, należy zidentyfikować, zwalidować, dokumentować oraz wykazać ich utrzymywanie w wymaganym zakresie.

50. Strategia kontroli wprowadzania wyposażenia i materiałów do obszarów produkcji jest oparta na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości. W przypadku procesów aseptycznych wyposażenie i materiały, które są odporne na temperaturę, są wprowadzane do obszaru czystego lub obszaru czystego chronionego (tzn. obszaru zbudowanego i użytkowanego w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru chronionego) przez autoklaw przelotowy lub piec. Pozostałe wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez służę z wzajemnie połączonym systemem drzwi, gdzie poddane zostaną skutecznym procedurom sanityzacji powierzchni. Dopuszcza się sterylizację wyposażenia i materiałów w innych miejscach, jeżeli zapewnione zostaną wielokrotne opakowania, w liczbie odpowiedniej do liczby etapów wprowadzania do obszaru czystego, oraz wprowadzane będą przez służę z zastosowaniem odpowiednich środków sanityzacji powierzchni.

51. Wykazuje się, że podłoża wzrostowe są odpowiednie do zamierzonego zastosowania przez udowodnienie ich przydatności do wzrostu hodowli. Jeżeli jest to możliwe, podłoża wzrostowe powinny być wyjaławiane na miejscu (in situ). Tam, gdzie jest to możliwe, dodawanie gazów, podłoży wzrostowych, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie itd. do fermentorów powinno odbywać się w linii przez filtry sterylizujące.

52. Dodawanie materiałów lub hodowli do fermentorów lub innych naczyń, jak również pobieranie prób powinno być prowadzone w ściśle kontrolowanych warunkach, aby zapobiec ich zanieczyszczeniu. Należy się upewnić, że naczynia są prawidłowo połączone w momencie dodawania materiałów lub pobierania prób.

53. W przypadku niektórych procesów produkcyjnych (np. fermentacji) konieczny może okazać się ciągły monitoring. Dane uzyskane z takiego monitoringu są dołączane do raportów

serii. Jeżeli wykorzystywane są hodowle ciągłe, należy zwrócić szczególną uwagę na wymagania kontroli jakości wynikające z tego typu metody produkcji.

54. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozolu. Ochrona tych operacji jest konieczna, aby zminimalizować zanieczyszczenia krzyżowe.

55. Przypadkowe wycieki, szczególnie w przypadku organizmów żywych, muszą być usuwane szybko i bezpiecznie. Dla każdego organizmu lub grup organizmów pokrewnych powinny być dostępne kwalifikowane środki odkażające. Jeżeli zdarzenie dotyczy różnych szczepów jednego gatunku bakterii lub bardzo podobnych wirusów, proces odkażania może być zwalidowany na podstawie szczepu reprezentatywnego, chyba że istnieją uzasadnione powody, aby sądzić, że mogą występować znaczące różnice w oporności na stosowane środki.

56. W sytuacji oczywistego skażenia, takiego jak wycieki lub rozpylenie, lub jeżeli takie zdarzenie dotyczy potencjalnie niebezpiecznego organizmu, konieczne jest odpowiednie odkażenie materiałów produkcyjnych i kontrolnych, w tym również odkażenie dokumentacji lub przeniesienie informacji za pomocą innych środków.

57. Gdy proces usuwania lub inaktywacji wirusów prowadzony jest podczas wytwarzania, należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć ryzyka ponownego zanieczyszczenia produktów inaktywowanych produktami, które nie zostały poddane procesowi inaktywacji.

58. Jeżeli produkty są inaktywowane za pomocą odczynnika (np. mikroorganizmy w procesie wytwarzania szczepionek), proces ten zapewnia całkowitą inaktywację organizmów żywych. Dodatkowo poza dokładnym wymieszaniem hodowli z czynnikiem inaktywującym zwraca się uwagę na styczność wszystkich powierzchni, które mają kontakt z produktem i są narażone na działanie żywych hodowli oraz, jeżeli jest to wymagane w procesie, na przeniesienie do drugiego naczynia.

59. Do badań chromatograficznych stosuje się różnorodny sprzęt. Zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości stosuje się do opracowania strategii kontroli wypełnień kolumn, osłon i powiązanego sprzętu, jeżeli jest on wykorzystywany w kampanii produkcyjnej i w środowiskach, gdzie wytwarza się wiele produktów. Nie zaleca się ponownego wykorzystywania tego samego wypełnienia na różnych etapach przetwarzania. Kryteria akceptacji, warunki operacyjne, metody regeneracji, żywotność oraz metody sanityzacji lub sterylizacji kolumn powinny być określone.

60. W przypadku stosowania sprzętu lub materiałów napromieniowanych stosuje się przepisy Aneksu 12 niniejszego załącznika.

61. Jeżeli produkty końcowe lub produkty pośrednie stwarzają wyjątkowe ryzyko, opracowuje się system zapewniający szczelne zamknięcie napełnionych pojemników, jak również procedury postępowania w przypadku wycieków lub rozlania. Napełnianie i pakowanie są objęte procedurami pozwalającymi na utrzymanie produktu w określonych limitach, np. czasu lub temperatury.

62. Działania dotyczące fiolek zawierających żywe czynniki biologiczne są wykonywane w sposób zapobiegający skażeniu innych produktów lub przedostaniu się żywych organizmów do środowiska pracy lub środowiska zewnętrznego. Żywotność takich organizmów oraz ich klasyfikacja biologiczna są uwzględniane jako element zarządzania takim ryzykiem.

63. Należy zwracać szczególną uwagę na przygotowanie, drukowanie, przechowywanie i naklejanie etykiet, w tym na treść zamieszczoną na bezpośrednim i zewnętrznym opakowaniu produktu leczniczego, przygotowanego dla określonego pacjenta.

W przypadku autologicznych produktów leczniczych indywidualny numer pacjenta i oświadczenie "wyłącznie do użytku autologicznego" znajduje się na opakowaniu zewnętrznym lub jeżeli nie ma opakowania zewnętrznego - na opakowaniu bezpośrednim.

64. Należy potwierdzić wytrzymałość etykiet na bardzo niskie temperatury, jeżeli takie są stosowane.

65. Jeżeli informacje o zdrowiu dawcy (ludzkiego bądź zwierzęcego) zostaną udostępnione po pobraniu, a mają wpływ na jakość produktu, powinny zostać uwzględnione w procedurze wycofania.

Kontrola Jakości

66. Kontrole w trakcie procesu mają większe znaczenie w zakresie zapewniania powtarzalnej jakości biologicznych substancji czynnych i produktów leczniczych niż w przypadku produktów tradycyjnych. Kontrole w trakcie procesu są wykonywane na odpowiednich etapach produkcji tak, aby warunki mające wpływ na jakość produktu końcowego były kontrolowane.

67. Jeżeli istnieje możliwość przechowywania produktów pośrednich przez dłuższe okresy (dni, tygodnie lub dłużej), należy wziąć pod uwagę włączenie serii produktu końcowego wytworzonego z materiałów przechowywanych przez maksymalne okresy międzyoperacyjne do bieżącego programu ciągłego badania stabilności.

68. Określone rodzaje komórek (np. komórki autologiczne) mogą być dostępne w ograniczonych ilościach i jeżeli jest to zatwierdzone w dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; można opracować i udokumentować zmodyfikowaną strategię badań oraz archiwizację prób.

69. Dla produktów komórkowych badania jałowości powinny być prowadzone na hodowlach komórek wolnych od antybiotyków lub bankach komórek w celu udowodnienia braku zanieczyszczenia bakteryjnego i grzybiczego oraz, jeżeli dotyczy, umożliwienia wykrycia organizmów o specyficznych wymaganiach.

70. Musi być dostępna odpowiednia strategia kontroli biologicznych produktów leczniczych o krótkim okresie ważności, który dla celów niniejszego Aneksu oznacza okres 14 dni lub krótszy, oraz wymagających certyfikacji serii przed zakończeniem wszystkich badań produktu końcowego w ramach kontroli jakości (np. badania jałowości). Strategia kontroli jest oparta na pełnej znajomości produktu i przebiegu procesu oraz uwzględnia kontrole i właściwości materiałów wyjściowych i surowców. Dokładny i szczegółowy opis całej procedury zwalniania biologicznego produktu leczniczego, w tym opis obowiązków wszystkich osób zaangażowanych w ocenę wytwarzania i danych analitycznych, jest kluczowy. Zapewnia się ciągłość oceny skuteczności systemu zapewnienia jakości, w tym prowadzenie zapisów w sposób umożliwiający ocenę trendów.

Jeżeli badania produktu końcowego są niedostępne z uwagi na jego krótki okres ważności, należy wziąć pod uwagę alternatywne metody pozyskiwania równoważnych danych (np. szybkie metody badań mikrobiologicznych) w celu umożliwienia wstępnej certyfikacji serii. Procedura certyfikacji serii i jej zwolnienia może być prowadzona w co najmniej 2 etapach:

a) ocena zapisów wytwarzania serii, wyników monitoringu środowiska wytwarzania obejmującego warunki produkcji, jeżeli są dostępne, wszystkich odchyłeń od standardowych

procedur oraz dostępne wyniki analityczne do przeglądu wykonana przez wyznaczoną osobę lub wyznaczone osoby w ramach przygotowań do wstępnej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną,

b) ocena końcowych badań analitycznych i innych dostępnych informacji w celu końcowej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Jest opracowana procedura opisująca działania (w tym współpracę z personelem medycznym), które należy podjąć w przypadku uzyskania wyników poza specyfikacją. Tego typu zdarzenia są w pełni zbadane oraz są podjęte i udokumentowane właściwe działania korygujące i zapobiegawcze w celu uniknięcia takich zdarzeń w przyszłości.

CZĘŚĆ B. SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE WYBRANYCH RODZAJÓW PRODUKTÓW

B1. PRODUKTY POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO

(patrz także wymagania Farmakopei Europejskiej, monografia 0333)

Niniejsza część ma zastosowanie do materiałów pochodzenia zwierzęcego, w tym materiałów uzyskanych w takich obiektach jak ubojnie. Z uwagi na to, że łańcuchy dostaw mogą być obszerne i złożone, stosowany jest nadzór oparty na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości. Ponadto są przestrzegane wymagania monografii Farmakopei Europejskiej, z uwzględnieniem potrzeby przeprowadzenia specyficznych badań na określonych etapach. Zapewnia się dostępność dokumentacji umożliwiającej prześledzenie łańcucha dostaw (rozdział 5 załącznika nr 2 do rozporządzenia) oraz określającej jasny podział ról jednostek tworzących taki łańcuch, zazwyczaj z uwzględnieniem odpowiednio szczegółowego i aktualnego schematu procesu.

1. Dostępny jest program monitorowania chorób zwierzęcych, które mają znaczenie dla zdrowia ludzkiego.

Organizacje oceniające czynniki i redukcję ryzyka biorą pod uwagę raporty na temat częstotliwości występowania chorób w kraju uzyskane z wiarygodnych źródeł. Do takich organizacji należy Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE). Powyższe działania powinny być uzupełnione danymi z monitoringu i programów kontroli zdrowia na poziomie krajowym i lokalnym. Programy kontroli zdrowia zwierząt obejmują miejsce ich pochodzenia (np. gospodarstwa i pastwiska) oraz środki kontroli podczas transportu do ubojni.

2. Należy udowodnić zgodność działania ubojni, z których pochodzą tkanki zwierzęce, z wymaganiami równoważnymi do tych stosowanych w Unii Europejskiej. Należy brać pod uwagę raporty organizacji takich jak Biuro ds. Żywności i Weterynarii (FVO), które weryfikują zgodność z wymaganiami w zakresie bezpieczeństwa i jakości żywności oraz przepisami prawa dotyczącymi zdrowia zwierząt i roślin w Unii Europejskiej oraz państwach trzecich eksportujących do państw członkowskich Unii Europejskiej.

3. Środki kontroli materiałów wyjściowych i surowców w obiektach takich jak ubojnie powinny obejmować odpowiednie elementy Systemu Zarządzania Jakością w celu zapewnienia zadowalającego poziomu wyszkolenia operatorów, identyfikowalności materiałów, kontroli i powtarzalności. Takie środki mogą opierać się na innych źródłach niż Dobra Praktyka Wytwarzania, ale powinno być wykazane, że zapewniają równoważny poziom kontroli.

4. Zapewnia się środki kontroli materiałów wyjściowych i surowców w celu uniknięcia ingerencji mogących wpłynąć na jakość materiałów lub przynajmniej zapewnia się rejestrację

zaistniałych ingerencji podczas wytwarzania i łańcucha dostaw. Powyższe obejmuje transport materiału między miejscem początkowego pobrania, częściowego i końcowego oczyszczania, miejscami przechowywania, specjalistycznymi ośrodkami, dystrybutorami i pośrednikami. Szczegółowe ustalenia są udokumentowane w systemie zapewniającym identyfikowalność, a wszelkie przypadki naruszenia ustaleń są zapisane, zbadane oraz objęte odpowiednimi działaniami.

5. Powinny być prowadzone regularne audyty dostawców materiałów wyjściowych i surowców potwierdzające odpowiednią kontrolę materiałów na różnych etapach wytwarzania. Wszystkie kwestie muszą być rozpatrywane w stopniu zależnym od ich wagi, a pełna dokumentacja z wykonanych czynności powinna być dostępna. Są dostępne systemy gwarantujące podjęcie skutecznych czynności korygujących i zapobiegawczych.

B2. ALERGENY

Materiały mogą być wytwarzane przez ekstrakcję z naturalnych źródeł lub metodą rekombinacji DNA.

1. Materiały źródłowe powinny być opisane w sposób szczegółowy w celu zapewnienia powtarzalności dostaw. Opis uwzględnia w szczególności nazwę zwyczajową i naukową, pochodzenie, charakter, limity zanieczyszczeń, metodę poboru. Materiały pochodzenia zwierzęcego powinny być uzyskiwane ze zdrowych osobników. Są stosowane odpowiednie kontrole bezpieczeństwa biologicznego kolonii (np. roztoczy, zwierząt) wykorzystywanych do ekstrakcji alergenów. Alergeny są przechowywane w określonych warunkach minimalizujących ryzyko pogorszenia jakości.
2. Są szczegółowo opisane i zwalidowane etapy procesu produkcji obejmujące przetwarzanie wstępne, ekstrakcję, filtrację, dializę, zagęszczanie lub liofilizację.
3. Procesy modyfikacji wykorzystywane do wytwarzania zmodyfikowanych ekstraktów alergenów (np. koniugatów albo alergoidów, tj. chemicznie zmodyfikowanych alergenów redukujących reaktywność IgE) są opisane. Produkty pośrednie powstające w procesie wytwarzania powinny być określone i kontrolowane.
4. Mieszaniny ekstraktów alergenów powinny być przygotowywane z pojedynczych ekstraktów pochodzących z jednego materiału źródłowego. Każdy ekstrakt powinien być traktowany jako jedna substancja czynna.

B3. SUROWICE ODPORNOŚCIOWE POCHODZENIA ZWIERZĘCEGO

1. Kontrola antygenów pochodzenia biologicznego jest prowadzona ze szczególną dokładnością w celu zapewnienia jakości, powtarzalności oraz braku czynników nieoczekiwanych. Przygotowanie materiałów wykorzystywanych do immunizacji zwierząt źródłowych (np. antygenów, adiuwantów, stabilizatorów, nośników haptenu, tj. cząsteczek o małej masie cząsteczkowej, które, jeżeli nie zostały połączone z cząsteczką będącą nośnikiem, same w sobie nie mają właściwości antygenowych) oraz przechowywanie takich materiałów tuż przed dokonaniem immunizacji powinno być zgodne z udokumentowanymi procedurami.
2. Harmonogramy immunizacji, badania krwi i skrwawiania powinny być zgodne z harmonogramami zatwierdzonymi w pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych lub pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
3. Warunki wytwarzania w zakresie przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab lub F(ab')₂) oraz wszelkie inne modyfikacje muszą być zgodne ze zwalidowanymi i

zatwierdzonymi parametrami. W przypadku gdy enzymy składają się z kilku elementów, należy zapewnić ich powtarzalność.

B4. SZCZEPIONKI

1. Jeżeli w procesie wytwarzania wykorzystywane są jaja, należy zapewnić, że stan zdrowia stad źródłowych wykorzystywanych do produkcji jaj jest odpowiedni (stada wolne od specyficznych patogenów lub zdrowe).
2. Integralność pojemników służących do przechowywania produktów pośrednich oraz czas ich przechowywania powinny być zwalidowane.
3. Naczynia produkcyjne zawierające produkty inaktywowane nie powinny być otwierane lub próby nie powinny być z nich pobierane w obszarach, w których znajdują się żywe czynniki biologiczne.
4. Kolejność dodawania składników czynnych, adiuwantów i substancji pomocniczych podczas wytwarzania produktu pośredniego lub produktu końcowego musi być zgodna ze specyfikacją.
5. Jeżeli w produkcji lub badaniach wykorzystywane są organizmy o podwyższonym poziomie bezpieczeństwa biologicznego (np. pandemiczne szczepy do wytwarzania szczepionek), należy zapewnić odpowiednie środki ochrony przed skażeniem środowiska. Środki te muszą być zatwierdzone przez właściwe organy państwowe, a dokumenty to potwierdzające są dostępne do weryfikacji.

B5. PRODUKTY REKOMBINOWANE

1. Warunki procesu podczas wzrostu komórek, ekspresji białek oraz oczyszczania muszą być utrzymywane w zwalidowanych parametrach w celu zapewnienia powtarzalności produktu w zakresie określonych limitów zanieczyszczeń, które są osiągalne w ramach zdolności procesu do redukcji zanieczyszczeń do akceptowalnych poziomów. Niektóre rodzaje komórek wykorzystywanych w procesie wytwarzania wymagają wzmożonych środków, które zapewnią, że komórki te są wolne od wirusów. W przypadku wytwarzania obejmującego wielokrotny zbiór okres prowadzenia hodowli ciągłej mieści się w określonym limicie.
2. Proces oczyszczania z niepożądanych białek żywiciela, kwasów nukleinowych, węglowodanów, wirusów i innych zanieczyszczeń mieści się w zwalidowanych limitach.

B6. PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

1. Przeciwciała monoklonalne mogą być wytwarzane z hybryd mysich, hybryd ludzkich lub metodą rekombinacji DNA. Powinny być stosowane środki kontroli odpowiednie dla różnych rodzajów komórek źródłowych (w tym komórek odżywczych, jeżeli są wykorzystywane) oraz materiałów stosowanych do stworzenia hybrydy lub linii komórkowej w celu zapewnienia bezpieczeństwa i odpowiedniej jakości. Powinno być sprawdzone, czy mieszczą się one w zatwierdzonych limitach. Szczególną uwagę zwraca się na potwierdzenie nieobecności wirusów. Należy zaznaczyć, że do potwierdzenia odpowiedniości środków kontroli można zaakceptować dane dotyczące wytwarzania produktów z zastosowaniem tej samej technologii.
2. Sprawdza się, czy kryteria, które należy monitorować na końcu procesu wytwarzania oraz z wcześniejszej zakończonych cykli produkcyjnych, mieszczą się w zatwierdzonych limitach.
3. Warunki wytwarzania stosowane do przygotowania fragmentów przeciwciał (np. Fab, F(ab')₂, scFv) oraz wszelkie inne modyfikacje (np. radioznakowanie, koniugacja, łączenie chemiczne) muszą być zgodne ze zwalidowanymi parametrami.

B7. PRODUKTY POCHODZĄCE OD ZWIERZĄT TRANSGENICZNYCH

Powtarzalność materiałów wyjściowych pochodzących ze źródła transgenicznego jest trudniejsza do zapewnienia niż w przypadku nietransgenicznych źródeł biotechnologicznych. Z tego powodu wymagania dotyczące zapewnienia powtarzalności kolejnych serii produktu zostały zaostrzone.

1. Do wytwarzania biologicznych produktów leczniczych można stosować wiele gatunków, które można poddać ekspresji w płynach ustrojowych (np. mleku) w celu namnożenia i oczyszczenia. Zwierzęta powinny być oznakowane w wyraźny i jednoznaczny sposób. Należy opracować awaryjny plan działania na wypadek utraty bezpośredniego oznakowania.
2. Warunki hodowli i opieki nad zwierzętami są określone w celu zminimalizowania narażenia zwierząt na działanie czynników patogenicznych oraz zminimalizowania narażenia na działanie czynników zoonotycznych (na choroby zwierząt, które mogą być przenoszone na ludzi). Powinny być ustalone odpowiednie środki ochrony środowiska zewnętrznego. Ponadto należy opracować program monitorowania zdrowia i dokumentować wszystkie wyniki. Wszystkie incydenty powinny być badane oraz powinien zostać określony ich wpływ na dalsze wykorzystanie zwierzęcia oraz na poprzednie serie produktu. Należy zapewnić, że produkty terapeutyczne wykorzystane do leczenia zwierząt nie zanieczyszczają produktu.
3. Genealogia zwierząt założycieli musi być udokumentowana do poziomu zwierząt produkcyjnych. Nie należy mieszać materiałów z różnych linii transgenicznych, ponieważ z jednego zwierzęcia założyciela genetycznego uzyskiwana będzie linia transgeniczna.
4. Warunki, w jakich jest prowadzony etap zbierania wytworzonego materiału (zbieranie), są zgodne z warunkami wymienionymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych. Harmonogram zbierania i warunki, przy których zwierzęta mogą być usunięte z produkcji, powinny być zgodne z zatwierdzonymi procedurami i limitami akceptacji.

B8. PRODUKTY POCHODZĄCE OD ROŚLIN TRANSGENICZNYCH

Powtarzalność materiałów wyjściowych pochodzących z transgenicznego źródła jest trudniejsza do zapewnienia niż w przypadku nietransgenicznych źródeł biotechnologicznych. W związku z tym wymogi w zakresie udowadniania powtarzalności serii produktu zostały zaostrzone.

1. Poza środkami zapobiegawczymi wymienionymi w części A konieczne mogą okazać się dodatkowe środki zapobiegające zanieczyszczeniu macierzystych i roboczych banków transgenicznych obcym materiałem roślinnym i innymi czynnikami. Stabilność genu na przestrzeni danej generacji jest monitorowana.
2. Rośliny są znakowane w sposób jednoznaczny. Przez cały okres uprawy, w określonych odstępach czasu, są sprawdzane kluczowe właściwości rośliny, w tym stan zdrowia w celu zapewnienia powtarzalności plonów na przestrzeni całego zbioru.
3. Środki bezpieczeństwa w celu ochrony zbiorów są zapewnione w taki sposób, aby, jeżeli jest to możliwe, zminimalizować narażenie na zanieczyszczenie czynnikami mikrobiologicznymi oraz zapobiec wystąpieniu zanieczyszczenia krzyżowego roślinami niezwiązanymi. Należy zapewnić właściwe środki pozwalające zapobiec wystąpieniu zanieczyszczenia wywołanego takimi środkami, jak pestycydy czy nawozy. Ponadto jest opracowany program monitorowania zdrowia. Wszystkie uzyskane wyniki są

dokumentowane, wszystkie zdarzenia są badane oraz jest określany ich wpływ na kontynuację uprawy.

4. Warunki, w jakich zezwala się na usunięcie roślin z produkcji oraz limity akceptacji dla materiałów (np. białek żywiciela), które mogą mieć wpływ na proces oczyszczania, są określone. Należy również sprawdzać, czy wyniki mieszczą się w zatwierdzonych limitach.

5. Warunki środowiskowe (temperatura, deszcz), które mogą mieć wpływ na jakość oraz plon białka rekombinowanego, są dokumentowane w okresie od zasadzenia przez uprawę aż po zbiory oraz przechowywanie zebranych materiałów. Opracowując tego typu kryteria, należy także brać pod uwagę wytyczne przedstawione w takich dokumentach jak "Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin" wydane przez Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych (EMEA/HMPC/246816/2005).

ANEKS 3 WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Użyte w Aneksie 3 określenia oznaczają:

- 1) komora gorąca - chronione miejsce przeznaczone do wytwarzania i manipulowania materiałami radioaktywnymi, która może być zaprojektowana jako izolator;
- 2) obszar kontrolowany - obszar zbudowany i użytkowany w taki sposób, że próby wprowadzenia potencjalnych zanieczyszczeń (o parametrach zbliżonych dla klasy czystości D) i skutki przypadkowego wydostania się żywych mikroorganizmów do otoczenia pozostają pod kontrolą, a poziom wykonywanych kontroli odzwierciedla naturę organizmów występujących w procesie, zgodnie z minimalnym założeniem, obszar ten jest utrzymywany w ujemnym ciśnieniu w stosunku do bezpośredniego zewnętrznego otoczenia i pozwala na wydajne usuwanie małych ilości zanieczyszczeń;
- 3) przygotowywanie - postępowanie z zestawami z radionuklidami wyeluowanymi z generatorów lub prekursorami radioaktywnymi w szpitalach oraz ich radioetykietowanie.

Reguła

Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych jest prowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (załączniki nr 1 i 2 do rozporządzenia). Aneks ten odnosi się w szczególności do określonych praktyk, które mogą być specyficzne dla produktów radiofarmaceutycznych.

Uwaga 1

Niniejszy Aneks nie obejmuje przygotowywania produktów radiofarmaceutycznych w pracowniach radiofarmaceutycznych (szpitalnych czy aptecznych) przy użyciu generatorów i zestawów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Uwaga 2

Zgodnie z przepisami ochrony radiologicznej zapewnia się, aby każde zastosowanie medyczne było prowadzone pod nadzorem lekarskim. W przypadku zastosowania diagnostyki lub terapii z wykorzystaniem medycyny nuklearnej powinien być obecny ekspert z zakresu fizyki medycznej.

Uwaga 3

Niniejszy Aneks ma zastosowanie również w przypadku produktów radiofarmaceutycznych używanych do badań klinicznych.

Uwaga 4

Transport produktów radiofarmaceutycznych regulują przepisy Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA - The International Atomic Energy Agency), wymagania ochrony radiologicznej oraz krajowe przepisy dotyczące przechowywania towarów niebezpiecznych klasy 7.

Uwaga 5

Uznaje się, że istnieją inne niż opisane w tym Aneksie dopuszczalne metody prowadzące do spełnienia wymagań Zapewnienia Jakości. Metody te są zwalidowane i zapewniają poziom Zapewnienia Jakości co najmniej równorzędny do poziomu wprowadzonego tym Aneksem.

Wprowadzenie

1. Wytwarzanie i późniejsze dalsze postępowanie z produktami radiofarmaceutycznymi jest potencjalnie niebezpieczne. Poziom ryzyka zależy w szczególności od typu promieniowania, energii promieniowania i okresu połowicznego rozpadu radioaktywnych izotopów. Zwraca się szczególną uwagę na zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem krzyżowym, pozostałościami radionuklidów i usuwanie odpadów.
2. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne, z powodu krótkiego okresu trwałości zawartych w nich radionuklidów, mogą być zwalniane przed ukończeniem pełnych badań jakościowych. W takim przypadku, bardzo ważny jest szczegółowy opis całości procedury zwalniania łącznie z odpowiedzialnością zaangażowanego personelu oraz stała ocena skuteczności systemu zapewnienia jakości.
3. Niniejsze przepisy mają zastosowanie w procedurach wytwarzania używanych przez wytwórców przemysłowych, instytuty lub centra nuklearne oraz centra PET przy produkcji i kontroli jakości następujących typów produktów:
 - 1) radiofarmaceutycznych;
 - 2) radiofarmaceutycznych emisji pozytonowej (PET - Positron Emission Tomography);
 - 3) radioaktywnych prekursorów dla produktów radiofarmaceutycznych;
 - 4) generatorów radionuklidowych.

Typ wytwarzania	Nie GMP*	GMP załącznik nr 2 i 3 (wzrastająco) włącznie z odpowiednimi Aneksami			
produkty radiofarmaceutyczne lub produkty radiofarmaceutyczne PET lub prekursorzy radioaktywne	produkcja w reaktorach lub cyklotronach	synteza chemiczna	etapy oczyszczania	przetwarzanie, formowanie i dozowanie	wytwarzanie w warunkach aseptycznych lub końcowa sterylizacja
generatory radionuklidowe	produkcja w reaktorach lub cyklotronach	przetwarzanie			

* Materiał tarczowy oraz układ przenoszenia (transportu) materiału tarczowego z cyklotronu do modułu syntezy (instalacji syntezy, urządzenia do syntezy) może być uważany za pierwszy etap wytwarzania substancji czynnej.

4. Wytwórca produktów radiofarmaceutycznych opisuje i uzasadnia etapy wytwarzania substancji aktywnych oraz gotowego produktu leczniczego zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (załącznik nr 1 i 2) mającymi zastosowanie w specyficznych etapach wytwarzania lub procesu.

5. Przygotowanie produktów radiofarmaceutycznych wymaga zastosowania przepisów ochrony radiologicznej.

6. Produkty radiofarmaceutyczne do podawania pozajelitowego spełniają wymagania sterylności dla produktów podawanych pozajelitowo, a tam gdzie jest to konieczne, zapewnia się aseptyczne warunki pracy, takie jak podczas wytwarzania produktów sterylnych (Aneks 1).

7. Specyfikacje i procedury badań kontroli jakości dla najpowszechniej używanych produktów radiofarmaceutycznych są określone w Farmakopei Europejskiej lub w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Badania kliniczne

8. Produkty radiofarmaceutyczne przeznaczone do badań klinicznych jako badane produkty lecznicze powinny być dodatkowo wytwarzane zgodnie z wymaganiami zawartymi w Aneksie 13.

Zapewnienie jakości

9. Zapewnienie jakości ma szczególne znaczenie podczas wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych, z uwagi na ich specjalny charakter, małą ilość i niekiedy konieczność podania pacjentowi przed zakończeniem wszystkich badań.

10. Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, produkt radiofarmaceutyczny ma być starannie chroniony przed skażeniem i zanieczyszczeniem krzyżowym. Dodatkowo, zarówno środowisko, jak i pracownicy muszą podlegać ochronie radiologicznej. Oznacza to, że rola skutecznego systemu zapewnienia jakości ma najwyższą wagę.

11. Jest bardzo ważne, aby dane otrzymywane w wyniku monitorowania pomieszczeń i procesu były dokładnie zapisywane i oceniane jako proces zwalniania.

12. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych są stosowane wymagania dotyczące kwalifikacji i walidacji, a do określenia ich zakresu należy zastosować zarządzanie ryzykiem, żeby dotrzymać zarówno wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, jak i ochrony radiologicznej.

Personel

13. Wszystkie operacje wytwórcze są przeprowadzane pod kontrolą personelu posiadającego dodatkowe kompetencje w zakresie ochrony radiologicznej. Personel zaangażowany w produkcję, kontrolę analityczną i zwalnianie produktów radiofarmaceutycznych jest właściwie przeszkolony w zakresie specyficznych aspektów systemu zarządzania jakością

produktów radiofarmaceutycznych. Osoba Wykwalifikowana ponosi całkowitą odpowiedzialność za zwolnienie produktów.

14. Pracownicy, w tym osoby zajmujące się sprzątaniami i konserwacją, zatrudnieni w obszarach, gdzie są wytwarzane produkty promieniotwórcze, przechodzą odpowiednie dodatkowe szkolenia.

15. Tam, gdzie pomieszczenia i urządzenia produkcyjne są używane również przez podmioty prowadzące badania naukowe - personel naukowy ma być odpowiednio przeszkolony z zakresu przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania, a Zapewnienie Jakości ma zweryfikować i zatwierdzić przeprowadzanie badań naukowych tak, aby zapewnić, że nie stanowią one żadnego zagrożenia dla wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych.

Pomieszczenia i wyposażenie

Ogólnie

16. Produkty promieniotwórcze są wytwarzane w obszarach kontrolowanych (środowiskowo i radiologicznie). Wszystkie etapy wytwarzania odbywają się w całkowicie wydzielonych obiektach przeznaczonych do produktów radiofarmaceutycznych.

17. Ustanawia się i wdraża środki w celu przeciwdziałania zanieczyszczeniom krzyżowym, w szczególności przez personel, materiały, radionuklidy. Zamknięte lub wydzielone urządzenia są używane tam, gdzie jest to właściwe. W momencie gdy są używane otwarte urządzenia lub gdy są one otwierane, podejmuje się wszelkie środki ostrożności mające na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń. Ocena ryzyka powinna wykazywać, że zaproponowany poziom czystości środowiska jest odpowiedni do typu wytwarzanego produktu.

18. Dostęp do obszaru wytwarzania odbywa się poprzez przebieralnie i jest dozwolony tylko dla upoważnionego personelu.

19. Stanowiska pracy i ich środowisko są monitorowane pod kątem promieniowania, zanieczyszczenia cząstkami mechanicznymi oraz jakości mikrobiologicznej, według wymagań ustalonych podczas przeprowadzania kwalifikacji (PQ - process qualification).

20. Istnieją programy konserwacji, kalibracji i kwalifikacji zapewniające, że wszystkie obiekty oraz urządzenia użyte w procesie wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych są odpowiednie i kwalifikowane. Czynności te są przeprowadzane przez kompetentny personel, a rejestry i zapisy są przechowywane.

21. Powinny być powzięte środki ostrożności w celu zapobieżenia radioaktywnemu zanieczyszczeniu wewnątrz obiektów. Właściwe kontrole powinny mieć miejsce, w celu wykrycia jakiegokolwiek radioaktywnego zanieczyszczenia, zarówno bezpośrednio, używając detektorów promieniowania, bądź pośrednio przez technikę wymazową.

22. Urządzenia są tak skonstruowane, żeby powierzchnie, które mają kontakt z produktem radiofarmaceutycznym, nie wchodziły z nim w reakcje, nie zanieczyszczały go lub go nie adsorbowały, zmieniając jakość tego produktu.

23. Unika się recyrkulacji powietrza usuwanego z obszaru, gdzie prowadzi się operacje z produktami radioaktywnymi, chyba że jest ona uzasadniona. Wywiewy powietrza są zaprojektowane w taki sposób, aby zminimalizować zanieczyszczenie środowiska przez

cząstki radioaktywne i gazy. Należy podjąć odpowiednie środki w celu ochrony obszaru kontrolowanego przed zanieczyszczeniem cząstkami mechanicznymi i przed stężeniem promieniotwórczym.

24. W celu ograniczenia rozprzestrzeniania się cząstek radioaktywnych, może okazać się konieczne, aby ciśnienie powietrza było niższe tam, gdzie produkty są ekspozowane, w stosunku do obszarów otaczających. Produkt jest chroniony w sposób ciągły przed zanieczyszczeniami środowiska. Można to osiągnąć np. przez zastosowanie technologii bariery lub śluz, działających jak wyciąg.

Produkcja sterylna

25. Sterylne produkty radiofarmaceutyczne mogą być wytwarzane aseptycznie lub z zastosowaniem sterylizacji końcowej. Obszary pracy są utrzymywane w stopniu czystości odpowiednim do typu przeprowadzanych czynności. Podczas wytwarzania produktów sterylnych w miejscach gdzie produkty lub pojemniki mogą mieć bezpośredni kontakt ze środowiskiem, należy zastosować wymagania czystości zgodne z wymaganiami opisanymi w Aneksie 1.

26. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych można zastosować analizę ryzyka w celu ustalenia odpowiednich różnic ciśnienia, kierunku przepływu powietrza i jakości powietrza.

27. W przypadku użycia zamkniętych i zautomatyzowanych systemów (syntezy chemicznej, oczyszczania, filtracji sterylnej na linii) odpowiednie będzie otoczenie o klasie C (zwykle komora gorąca). Komory gorąca, gdy są zamknięte, spełniają wymagania wysokiego stopnia czystości powietrza, z filtrowanym powietrzem zasilającym. Czynności aseptyczne muszą być wykonywane w obszarze klasy A.

28. Przed rozpoczęciem wytwarzania, montaż sterylnych urządzeń i materiałów eksploatacyjnych (rurek, sterylnych filtrów i sterylnie zamykanych i uszczelnianych fiolek) ma zostać przeprowadzony w warunkach sterylnych.

Dokumentacja

29. Wszystkie dokumenty dotyczące wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych są przygotowane, zweryfikowane, zatwierdzone i rozdyskrebowane zgodnie z pisemnymi procedurami.

30. Są ustanowione i udokumentowane specyfikacje dla materiałów wyjściowych, etykiet, materiałów opakowaniowych, krytycznych produktów pośrednich i gotowych produktów radiofarmaceutycznych. Istnieją także specyfikacje dla innych istotnych elementów używanych w procesie wytwarzania, takich jak pomoce procesowe, uszczelki, sterylne zestawy filtrujące, które mogą mieć krytyczny wpływ na jakość.

31. Są ustanowione kryteria akceptacji dla produktów radiofarmaceutycznych włącznie z kryteriami dla specyfikacji zwolnieniowej oraz specyfikacji w okresie ważności (przykłady: tożsamość chemiczna izotopu, stężenie promieniotwórcze, czystość i aktywność właściwa).

32. Zapisy dotyczące użycia podstawowych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji oraz konserwacji zawierają, gdy jest to konieczne, nazwę produktu i numer serii oraz datę, godzinę i podpis osoby wykonującej te czynności.

33. Zapisy są przechowywane przynajmniej przez 3 lata.

Produkcja

34. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych lub pomieszania, unika się wytwarzania różnych produktów radioaktywnych w tym samym obszarze pracy (komora gorąca, komora laminarna) i w tym samym czasie.

35. Szczególną uwagę zwraca się na walidację, włączając w to walidacje systemów skomputeryzowanych, które są przeprowadzane zgodnie z Anekssem 11. Nowe procesy wytwarzania są walidowane prospektywnie.

36. Parametry krytyczne są zidentyfikowane przed lub w trakcie walidacji, a zakres konieczny do działań odtwórczych jest zdefiniowany.

37. Testy integralności filtrów są przeprowadzane dla produktów napełnianych sterylnie, biorąc pod uwagę konieczność ochrony radiologicznej i zachowanie sterylności filtrów.

38. Z uwagi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące, akceptuje się, że większość etapów etykietowania pojemników bezpośrednich jest wykonywana przed wytwarzaniem. Sterylne, puste, zamknięte fiolki mogą być częściowo etykietowane przed napełnianiem, przy zapewnieniu, że procedura ta nie wpływa ujemnie na sterylność lub nie uniemożliwi kontroli wizualnej pełnych fiolek.

Kontrola jakości

39. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne muszą być rozprowadzone i użyte na podstawie oceny dokumentacji serii przed zakończeniem wszystkich badań chemicznych i mikrobiologicznych. Zwolnienie produktów radiofarmaceutycznych może być przeprowadzane w dwóch lub więcej etapach, przed i po pełnych badaniach analitycznych:

1) ocena przez wyznaczoną osobę zapisów dotyczących wytwarzania serii, które obejmują warunki produkcji i badania analityczne przeprowadzone w możliwie jak największym zakresie, przed zezwoleniem na transport produktów radiofarmaceutycznych o statusie kwarantanny do działu klinicznego;

2) ocena ostatecznych danych analitycznych zapewniająca, że wszystkie odchylenia od normalnej procedury są udokumentowane, wyjaśnione i zatwierdzone, ma być wykonana przed formalną certyfikacją serii przez Osobę Wykwalifikowaną; gdy niektóre wyniki badań są niedostępne przed użyciem produktu, Osoba Wykwalifikowana warunkowo certyfikuje produkt przed użyciem, a ostateczna certyfikacja produktu jest wykonana po uzyskaniu wszystkich wyników badań.

40. Większość produktów radiofarmaceutycznych jest przeznaczona do użytku w krótkim czasie, dlatego okres ich ważności ma być jasno ustalony, biorąc pod uwagę ich trwałość.

41. Produkty radiofarmaceutyczne mające radionuklidy o długim okresie połowicznego rozpadu są badane, aby wykazać, że odpowiadają stosownym kryteriom akceptacji przed zwolnieniem i certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną.

42. Przed przeprowadzeniem badań próbki mogą być przechowywane, aby umożliwić odpowiedni rozpad radioaktywności. Wszystkie badania, włącznie z badaniami sterylności, są przeprowadzane tak szybko, jak jest to tylko możliwe.

43. Istnieją i są stosowane pisemne procedury dotyczące szczegółowej oceny produkcji i danych analitycznych przed zwolnieniem serii.
44. Produkt, który nie spełnia kryteriów akceptacji, powinien zostać odrzucony. Jeżeli materiał jest ponownie przetwarzany, należy przestrzegać wcześniej ustalonych procedur, a gotowy produkt spełnia kryteria akceptacji przed zwolnieniem. Zwrócone produkty nie mogą być ponownie przetwarzane i muszą być przechowywane jako odpady radioaktywne.
45. Istnieje procedura opisująca środki, jakie podejmuje Osoba Wykwalifikowana w przypadku uzyskania niewłaściwych wyników badań (poza specyfikacją) po wysłaniu produktu, ale przed upływem terminu ważności. Bada się takie zdarzenia, aby w przyszłości móc podejmować właściwe działania korygujące i zapobiegawcze. Proces ten musi być dokumentowany.
46. W razie konieczności przekazuje się informacje osobie odpowiedzialnej za nadzór nad stosowaniem produktu radiofarmaceutycznego. Aby móc to wykonać, powinien być wdrożony system identyfikacji odbiorców.
47. Istnieje system weryfikacji jakości materiałów wyjściowych. Zatwierdzenie dostawcy zawiera ocenę, która zapewni we właściwy sposób, że materiały wyjściowe są zgodne ze specyfikacjami. Materiały wyjściowe, materiały opakowaniowe i krytyczne materiały pomocnicze są nabywane od zatwierdzonych dostawców.

Próby referencyjne i archiwalne

48. Dla produktów radiofarmaceutycznych, próby w odpowiedniej ilości, dla każdej serii produktu luzem, są przechowywane przez co najmniej sześć miesięcy po terminie ważności gotowego produktu leczniczego, chyba że w ramach zarządzania ryzykiem ustanowiono inny czas.
49. Próby materiałów wyjściowych innych niż rozpuszczalnik, gazy i woda używana w procesie wytwarzania są przechowywane przez co najmniej 2 lata po zwolnieniu produktu. Okres ten może być skrócony, jeżeli stabilność tych materiałów wskazana w odpowiednich specyfikacjach jest krótsza.
50. Inne warunki mogą być zdefiniowane przez porozumienie z organem kompetentnym dla pobierania i przechowywania prób materiałów wyjściowych oraz produktów wytwarzanych indywidualnie lub w małych ilościach lub gdy ich składowanie może stanowić specjalne problemy.

Dystrybucja

51. Dla produktów radiofarmaceutycznych jest dopuszczalna dystrybucja gotowego produktu w warunkach kontrolowanych, zanim będą dostępne odpowiednie wyniki badań, pod warunkiem że produkt nie zostanie zastosowany przez odbierający go zakład aż do momentu uzyskania satysfakcjonujących wyników badań i ich oceny przez wyznaczoną osobę.

ANEKS 4 WYTWARZANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH NIEBĘDĄCYCH IMMUNOLOGICZNYMI WETERYNARYJNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI

Użyte w Aneksie 4 określenie:

pasza lecznicza - oznacza paszę leczniczą, o której mowa w art. 4 pkt 9 ustawy z dnia 22 lipca 2006 r. o paszach (Dz. U. z 2019 r. poz. 269);

Uwaga:

Niniejsza część odnosi się do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, które są przedmiotem innej części tego załącznika.

Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych

1. Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych wymaga użycia dużej ilości składników pochodzenia roślinnego, które przyciągają owady i gryzonie. Budynki są zaprojektowane, wyposażone i użytkowane w sposób zmniejszający to ryzyko (pkt 3.4 załącznika nr 2 do rozporządzenia) i objęte programem regularnej ochrony przed szkodnikami.
2. Z powodu powstawania intensywnego pylenia w trakcie produkcji luzem materiałów przeznaczonych do premiksu zwraca się szczególną uwagę na konieczność zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym i łatwość czyszczenia (pkt 3.14 załącznika nr 2 do rozporządzenia) przez zainstalowanie tam, gdzie jest to możliwe, hermetycznych systemów transportowych i systemów odpylających. Instalacja takich systemów nie zwalnia jednak od obowiązku regularnego czyszczenia obszarów produkcyjnych.
3. Etapy procesu technologicznego mogące mieć znaczący, negatywny wpływ na stabilność substancji czynnej (np. stosowanie pary w trakcie peletkowania), są prowadzone w sposób gwarantujący powtarzalność wyników dla każdej serii.
4. Tam gdzie jest to możliwe, wytwarza się premiksy w obszarach wyłącznie do tego przeznaczonych, najlepiej w osobnym budynku. W przeciwnym wypadku obszary te powinny być otoczone strefą buforową, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia innych obszarów produkcyjnych.

Wytwarzanie środków do zwalczania ektopasożytów

5. W przeciwieństwie do pkt 3.6 w załączniku nr 2 do rozporządzenia środki zwalczania ektopasożytów do stosowania zewnętrznego, będące weterynaryjnymi produktami leczniczymi i podlegające dopuszczeniu do obrotu, mogą być produkowane i rozdozowywane metodą kampanijną w specjalnych obszarach przeznaczonych do produkcji pestycydów. W tych samych obszarach nie wolno wytwarzać innych weterynaryjnych produktów leczniczych.
6. Stosuje się odpowiednio zwalidowane procedury czyszczenia w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym, a także podejmuje się odpowiednie środki w celu bezpiecznego magazynowania tego typu preparatów weterynaryjnych, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych zwierających penicyliny

7. Użycie penicylin w medycynie weterynaryjnej nie wywołuje takiego samego ryzyka nadwrażliwości u zwierząt jakie wywołuje u ludzi. Pomimo, iż czasem odnotowuje się przypadki nadwrażliwości u koni i psów, istnieją inne materiały, które są toksyczne dla pewnych gatunków, takich jak antybiotyki jonoforowe dla koni. Pomimo, iż zaleca się aby

takie produkty były wytwarzane, wyłącznie w przeznaczonych do tych procesów, chronionych pomieszczeniach (pkt 3.6), jednak nie jest to wymagane w przypadku, gdy są to pomieszczenia przeznaczone wyłącznie do wytwarzania leczniczych produktów weterynaryjnych. Należy jednak podjąć wszystkie niezbędne środki pozwalające uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i jakiegokolwiek zagrożenia dla operatora. Z tego powodu preparaty zawierające penicyliny powinny być wytwarzane metodą kampanijną i zgodnie z odpowiednimi zwalidowanymi procedurami czyszczenia i odkażania.

Przechowywanie prób (pkt 1.9 ppkt 8 w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia oraz przepisy Aneksu 19)

8. W przypadku dużych opakowań końcowych niektórych produktów weterynaryjnych, w szczególności premiksów, może być niemożliwe zachowywanie przez wytwórcę prób każdej serii w oryginalnych opakowaniach jednostkowych. Wytwórcy zapewniają zachowanie i archiwizowanie, wystarczającej do badań, reprezentatywnej próby każdej serii w warunkach zgodnych z przepisami.

9. We wszystkich przypadkach opakowanie stosowane do przechowywania prób jest wykonane z tego samego materiału co opakowanie bezpośrednie, w którym weterynaryjny produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu.

Sterylnie weterynaryjne produkty lecznicze

10. W przypadkach gdy zostało to zaakceptowane przez odpowiednie władze, weterynaryjne produkty lecznicze poddawane końcowej sterylizacji mogą być wytwarzane w pomieszczeniach czystych, o stopniu czystości niższym niż wymagany w Aneksie 1, ale co najmniej w klasie czystości D.

ANEKS 5 WYTWARZANIE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w Aneksie 5 określenia oznaczają:

- 1) biogenerator - system zamknięty, taki jak fermentor, do którego wprowadzane są czynniki biologiczne wraz z innymi materiałami po to, aby wpłynąć na ich powielanie się lub wytworzenie przez nie innych substancji poprzez reakcję z tymi materiałami (biogeneratory są zwykle zaopatrzone w urządzenia służące do regulacji, kontroli, łączenia, dodawania materiałów lub usuwania materiałów);
- 2) czynniki biologiczne - mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe, oraz pasożyty jelitowe i wewnątrzkomórkowe, zarówno patogenne, jak i niepatogenne;
- 3) obszar czysty (pomieszczenia czyste) - obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 4) obszar chroniony - obszar zbudowany i użytkowany w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz obszaru, wyposażony w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza wylotowego;

- 5) obszar czysty chroniony - obszar zbudowany i użytkowany w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru zabezpieczonego;
- 6) organizm (czynnik) egzotyczny - czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym państwie lub obszarze geograficznym albo chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowite wyeliminowanie w danym państwie lub obszarze geograficznym;
- 7) seria posiewowa:
- a) system serii posiewowych - system, w którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej macierzystej serii posiewowej przy danym poziomie pasażu, przy czym do rutynowej produkcji posiewowa seria robocza jest przygotowywana z macierzystej serii posiewowej, a końcowy produkt pochodzi z posiewowej serii roboczej i nie przeszedł więcej pasaży z macierzystej serii posiewowej niż szczepionka użyta w badaniach klinicznych, wykazana jako zadowalająca w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności, pochodzenie i historia pasażu macierzystej serii posiewowej i roboczej serii posiewowej są rejestrowane (patrz macierzysta seria posiewowa i robocza seria posiewowa);
- b) macierzysta seria posiewowa (MSL - Master Seed Lot)- hodowla mikroorganizmów dystrybuowana z pojedynczej hodowli luzem w pojedynczej operacji w sposób zapewniający jednorodność, chroniący przed zanieczyszczeniem i zapewniający stabilność (macierzysta seria posiewowa w postaci płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze poniżej minus 70°C, a liofilizowana macierzysta seria posiewowa jest przechowywana w temperaturze zapewniającej stabilność);
- c) robocza seria posiewowa - (WSL - Working Seed Lot) szczep mikroorganizmów pochodzący z hodowli macierzystej przeznaczony do użycia w produkcji, który jest rozdzielany do pojemników i przechowywany tak jak w przypadku hodowli macierzystej;
- 8) zakażenie - zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się.

Reguła

Wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych jest bardzo specyficzne i specyfikę tę uwzględnia się przy wprowadzaniu i ocenie systemu zapewnienia jakości.

Ze względu na dużą liczbę gatunków zwierząt i związane z nią czynniki patogenne, często na niewielkim obszarze wytwarzane są różnorodne produkty w niewielkich seriach i powszechna jest produkcja kampanijna. Ponadto, ze względu na charakter produkcji (np. etapy hodowli, brak końcowej sterylizacji), produkty muszą być szczególnie starannie chronione przed skażeniami i zanieczyszczeniami krzyżowymi. Środowisko ma być chronione, zwłaszcza w przypadku stosowania w produkcji patogennych albo egzotycznych czynników biologicznych, a pracownicy muszą być szczególnie dokładnie zabezpieczeni w przypadku istnienia czynników patogennych dla ludzi.

Powyższe czynniki, a także właściwa immunologicznym weterynaryjnym produktom leczniczym zmienność i ograniczony zakres możliwych do przeprowadzenia badań jakościowych produktu końcowego mogących dostarczyć wymaganych informacji sprawiają, że najważniejszą rolę w produkcji produktów, o których mowa w niniejszym Aneksie, spełnia

system zapewnienia jakości. W szczególności istotne jest, aby informacje uzyskiwane z monitorowania parametrów określonych w Dobrej Praktyce Wytwarzania (np. urządzeń, pomieszczeń, produktu) były rygorystycznie oceniane i na tej podstawie podejmowane były odpowiednie udokumentowane decyzje i działania.

Personel

1. Pracownicy, w tym zajmujący się sprzątaniami i konserwacją zatrudnieni w obszarach, w których wytwarzane są produkty immunologiczne, są przeszkoleni w zakresie higieny i mikrobiologii. Dodatkowe szkolenie powinno dotyczyć charakterystyki wytwarzanych produktów.
2. Osoby odpowiedzialne mają udokumentowane szkolenia ze wszystkich lub wybranych dziedzin, takich jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, immunologia, medycyna, parazytologia, farmacja, farmakologia, wirusologia, weterynaria, oraz posiadają odpowiednią wiedzę dotyczącą badań parametrów ochrony środowiska.
3. Pracownicy są chronieni przed możliwością zanieczyszczenia czynnikami biologicznymi stosowanymi w produkcji. W przypadku czynników biologicznych mogących wywoływać choroby u ludzi, podejmuje się odpowiednie środki zapobiegające infekcji przy pracy z tymi czynnikami albo ze zwierzętami doświadczalnymi. W przypadku, gdy zachodzi potrzeba, pracownicy są szczepieni i poddawani odpowiednim badaniom lekarskim.
4. Podejmuje się odpowiednie środki zapobiegawcze, powodujące, że poza strefą produkcyjną pracownicy nie staną się źródłem zanieczyszczenia. W zależności od typu czynnika biologicznego środki takie mogą obejmować całkowitą zmianę odzieży i obowiązkowe korzystanie z prysznica przed opuszczeniem pomieszczeń produkcyjnych.
5. W przypadku produktów immunologicznych ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego przez personel jest szczególnie ważne. Zapobieganie zanieczyszczeniom produktów przez pracowników jest realizowane przez stosowanie zestawu odpowiednich zabezpieczeń oraz procedur zapewniających, że na różnych etapach procesu technologicznego będzie używana właściwa odzież ochronna. Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez pracowników zatrudnionych przy produkcji polega na wdrożeniu zabezpieczeń i procedur zapewniających, że pracownicy nie przemieszczają się pomiędzy różnymi obszarami produkcyjnymi, bez zastosowania skutecznych środków eliminujących ryzyko zanieczyszczenia. Podczas dnia pracy pracownicy nie mogą przemieszczać się z obszarów, w których prawdopodobne jest zanieczyszczenie żywymi drobnoustrojami lub w których przebywają zwierzęta, do zabudowań, w których prowadzone są prace z innymi produktami lub organizmami. Jeżeli nie można tego uniknąć, pracownicy postępują zgodnie z określonymi procedurami odkażania, obejmującymi zmianę odzieży i obuwia, a także, gdy jest to konieczne, korzystanie z prysznica. Pracownicy wchodzący do pomieszczeń chronionych, w których drobnoustroje nie kontaktowały się ze środowiskiem w ciągu ostatnich 12 godzin, w celu sprawdzenia hodowli komórkowych prowadzonych w zamkniętych, odkażonych powierzchniowo naczyniach nie są uważani za narażonych na ryzyko zakażenia, chyba że te drobnoustroje są zaliczane do egzotycznych.

Pomieszczenia

6. Pomieszczenia są zaprojektowane w sposób umożliwiający kontrolowanie ryzyka związanego z produktem i środowiskiem. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie obszarów chronionych, czystych, czystych chronionych lub kontrolowanych.

7. Praca z żywymi czynnikami biologicznymi jest prowadzona w obszarach chronionych. Poziom ochrony jest zależny od chorobotwórczości drobnoustrojów i od tego, czy zostały one sklasyfikowane jako egzotyczne (zastosowanie mają także inne odpowiednie regulacje prawne dotyczące organizmów zmodyfikowanych genetycznie).

8. Praca z inaktywowanymi czynnikami biologicznymi odbywa się w pomieszczeniach czystych. Praca z niezakażonymi komórkami, izolowanymi z organizmów wielokomórkowych i w niektórych przypadkach z pożywkami sterylizowanymi przez filtrację, odbywa się również w obszarach czystych.

9. Operacje, podczas których produkty lub składniki niepoddawane następnie sterylizacji mają kontakt z otoczeniem, są prowadzone pod nawiewem laminarnym (klasa A) w otoczeniu klasy B.

10. Jeżeli w tym samym budynku prowadzi się produkcję oraz inne prace, podczas których możliwy jest kontakt z żywymi czynnikami biologicznymi (np. kontrola jakości, badania naukowe, diagnostyka), są one wykonywane w odpowiednio chronionych i izolowanych, wydzielonych strefach. Poziom ochrony zależy od patogenności czynnika biologicznego i od tego, czy został on określony jako egzotyczny. Podczas prowadzenia badań diagnostycznych istnieje ryzyko wprowadzenia do środowiska organizmów silnie chorobotwórczych, poziom ochrony jest odpowiedni do istniejącego zagrożenia. Wprowadzenie ochrony może być wymagane także w tych przypadkach, gdy kontrola jakości lub inne czynności są wykonywane w budynkach znajdujących się w pobliżu miejsca produkcji.

11. Pomieszczenia chronione są łatwe do dezynfekcji oraz spełniają następujące wymagania:

a) brak bezpośredniego wylotu powietrza na zewnątrz;

b) posiadają wentylację zapewniającą podciśnienie. Powietrze jest wywiewane przez filtry HEPA i może recyrkulować tylko do tego samego obszaru pod warunkiem ponownej filtracji przez filtry HEPA (zwykle ten warunek jest spełniany przez podłączenie instalacji recyrkulującego powietrza do instalacji nawiewnej powietrza, w której znajdują się filtry HEPA). Recyrkulacja powietrza pomiędzy obszarami jest dopuszczalna wyłącznie pod warunkiem, że przechodzi ono przez zainstalowane na wywiewie dwa filtry HEPA, przy czym integralność pierwszego z nich ma być monitorowana w sposób ciągły oraz muszą być prowadzone odpowiednie pomiary potwierdzające czystość powietrza wywiewanego, na wypadek uszkodzenia lub spadku wydajności filtra;

c) powietrze z pomieszczeń produkcyjnych, w których pracuje się z organizmami egzotycznymi, jest filtrowane przez dwa kolejne zestawy filtrów HEPA i nie może podlegać recyrkulacji;

d) posiadają system zbierania i dezynfekcji wypływów zawierających zakażone kondensaty, np. ze sterylizatorów, biogeneratorów. Odpady stałe, w tym także resztki zwierząt, są odkażane, sterylizowane lub spalane, w zależności od wymagań. Zanieczyszczone filtry są usuwane w bezpieczny sposób;

e) przebiegalnie zaprojektowane i używane jako służby są wyposażone w umywalki i prysznice, w zależności od potrzeb. Różnice ciśnień są takie, aby nie istniał przepływ

zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyko zanieczyszczenia odzieży zewnętrznej noszonej poza obszarem produkcyjnym;

f) śluzy materiałowe do transportowania wyposażenia są tak skonstruowane, aby nie było przepływu zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyka zanieczyszczenia wyposażenia w obrębie śluzy. Śluza ma wielkość umożliwiającą skuteczne odkażanie powierzchni przechodzących przez nią materiałów. Należy rozważyć zainstalowanie automatu czasowego sprzężonego z zamkiem wewnętrznych drzwi śluzy w celu zapewnienia odpowiedniego czasu dla skutecznej dekontaminacji;

g) w szczególnych przypadkach posiadają autoklaw przelotowy do bezpiecznego usuwania odpadów i wprowadzania materiałów sterylnych.

12. Śluzy materiałowe oraz śluzy osobowe posiadają mechanizm blokujący lub inny odpowiedni system uniemożliwiający jednoczesne otwarcie więcej niż jednej pary drzwi. Śluzy osobowe są zaopatrywane w powietrze takiej samej czystości jak powietrze obszarów produkcyjnych, posiadają także system wymiany powietrza zapewniający cyrkulację powietrza niezależną od występującej w pomieszczeniach produkcyjnych. Śluzy materiałowe są wentylowane w ten sam sposób, choć mogą być stosowane śluzy niewentylowane lub wyposażone jedynie w wentylację nawiewną.

13. Czynności produkcyjne, w szczególności prowadzenie hodowli komórkowych, przygotowanie pożywek, namnażanie wirusów, mogące powodować zanieczyszczenie, są wykonywane w wydzielonych pomieszczeniach. Przy pracy ze zwierzętami i produktami od nich pochodzącymi są stosowane odpowiednie środki ostrożności.

14. Pomieszczenia produkcyjne, w których pracuje się z czynnikami biologicznymi szczególnie opornymi na środki dezynfekujące (np. bakterie wytwarzające przetrwalniki), są wydzielone i używane wyłącznie do tych celów, aż do momentu, w którym czynniki biologiczne zostaną unieczynnione.

15. W tym samym pomieszczeniu nie należy pracować jednocześnie z więcej niż jednym czynnikiem biologicznym. Wyjątek stanowi mieszanie składników i następujące zaraz po nim napełnianie pojemników.

16. Pomieszczenia używane do produkcji są zaprojektowane tak, aby umożliwić odkażanie pomiędzy kampaniami, z zastosowaniem zwalidowanych metod.

17. Wytwarzanie materiałów biologicznych może przebiegać w obszarach kontrolowanych pod warunkiem, że jest prowadzone w urządzeniach hermetycznych i dających się sterylizować termicznie, wszystkie połączenia muszą podlegać sterylizacji termicznej przed rozpoczęciem i po zakończeniu cyklu produkcji. Możliwe jest także łączenie części aparatury pod nawiewem laminarnym pod warunkiem, że złączy tych jest niewiele, stosowane są techniki pracy aseptycznej i nie istnieje ryzyko wycieku. Parametry sterylizacji stosowanej przed demontażem aparatury muszą być zwalidowane dla organizmów stosowanych do produkcji. Różne produkty mogą być umieszczane w różnych biogeneratorach w obrębie tego samego obszaru, w sposób uniemożliwiający powstanie przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. Organizmy wymagające specjalnych warunków ochrony znajdują się w obszarach przygotowanych do takich produktów.

18. Zwierzętarnie, w których znajdują się zwierzęta przeznaczone lub używane do produkcji, posiadają odpowiedni stopień ochrony lub sposób kontroli właściwy dla obszarów czystych, a także są oddzielone od innych pomieszczeń dla zwierząt. Zwierzętarnie, w których trzymane

są zwierzęta stosowane w kontroli jakości, w których stosowane są chorobotwórcze czynniki biologiczne, są odpowiednio zabezpieczone.

19. Wstęp do pomieszczeń produkcyjnych mają wyłącznie osoby upoważnione. Tam, gdzie ma to zastosowanie, są umieszczone jasne i zwięzłe pisemne procedury.

20. Dokumentacja dotycząca zabudowań powinna znajdować się w dokumentacji głównej miejsca prowadzenia działalności i być łatwo dostępna.

Miejsce wytwarzania oraz budynki są przedstawione wystarczająco szczegółowo (w formie planów z opisami) tak, aby przeznaczenie, warunki użytkowania wszystkich pomieszczeń i stosowane tam czynniki biologiczne były jednoznacznie zidentyfikowane. Czytelnie oznakowuje się drogi przemieszczania się pracowników i produktu. Należy zidentyfikować gatunki zwierząt przebywające zarówno w zwierzętarni, jak i poza nią na terenie wytwórni. Jest odnotowana inna działalność prowadzona w pobliżu miejsca wytwarzania. Plany pomieszczeń chronionych lub czystych zawierają opis systemu wentylacji, z zaznaczeniem miejsc nawiewu i wywiewu powietrza, filtrów i ich specyfikacji, liczby wymian powietrza na godzinę i różnicy ciśnień. Na planach są zaznaczone pomieszczenia, w których przy pomocy manometrów monitoruje się różnice ciśnień.

Urządzenia

21. Stosowane urządzenia są zaprojektowane i skonstruowane tak, aby odpowiadały szczególnym wymaganiom dotyczącym wytwarzania danego produktu. Przed rozpoczęciem użytkowania, urządzenia podlegają kwalifikacji i walidacji, a w trakcie użytkowania są regularnie konserwowane i podlegają walidacji.

22. Urządzenia zapewniają odpowiedni stopień bezpośredniej ochrony materiału biologicznego, tam gdzie znajduje to zastosowanie. Urządzenia są zaprojektowane i skonstruowane w sposób umożliwiający łatwe i skuteczne odkażanie lub sterylizację, tam gdzie znajduje to zastosowanie.

23. Urządzenia zamknięte, stosowane do ochrony bezpośredniej czynników biologicznych, są zaprojektowane i skonstruowane tak, aby zapobiegać jakimkolwiek wyciekom lub tworzeniu się kropli i aerozoli. Doprowadzenia i odprowadzenia gazów są odpowiednio zabezpieczone w celu zapewnienia ochrony, np. przez stosowanie sterylizujących filtrów hydrofobowych. Wprowadzanie lub usuwanie materiału odbywa się przez system zamknięty, możliwy do wysterylizowania albo pod odpowiednim nawiewem laminarnym.

24. W razie konieczności, urządzenia są odpowiednio sterylizowane przed użyciem, najlepiej za pomocą suchej pary pod ciśnieniem. Można też stosować inne metody, jeżeli sterylizacja parą nie może być stosowana ze względu na rodzaj urządzenia. Ważne jest, aby nie zostały pominięte takie pojedyncze przedmioty, jak: wirówki czy łaźnie wodne. Urządzenia do oczyszczania, rozdzielania lub koncentracji są sterylizowane lub dezynfekowane przynajmniej pomiędzy ich stosowaniem do różnych produktów. Jest badany wpływ metod sterylizacji na skuteczność i sprawność aparatury w celu ustalenia okresu przydatności urządzeń do stosowania. Wszystkie procedury sterylizacji są zwalidowane.

25. Urządzenia są zaprojektowane tak, aby zapobiegać pomieszaniu różnych organizmów i produktów. Przewody, zawory i filtry są oznakowane zgodnie z przeznaczeniem. Dla pojemników z materiałem zakaźnym i niezakaźnym, a także dla różnych organizmów i

komórek są używane oddzielne cieplarki. Inkubatory zawierające więcej niż jeden typ drobnoustrojów lub komórek mogą być akceptowane tylko wówczas, gdy stosowane są odpowiednie środki zapewniające szczelność, odkażanie powierzchni i segregację pojemników. Pojemniki do prowadzenia hodowli itp., są indywidualnie oznakowane. Czyszczenie i dezynfekcja tych urządzeń może być dość trudna i wymaga specjalnej uwagi. Urządzenia stosowane do przechowywania materiałów biologicznych lub produktów są zaprojektowane i używane w sposób zapobiegający wszelkim pomyłkom. Wszystkie przechowywane materiały są jasno i jednoznacznie oznakowane oraz umieszczone w pojemnikach zabezpieczonych przed wyciekiem. Materiały, takie jak komórki, szczepy macierzyste i robocze są przechowywane w urządzeniach wyłącznie do tego przeznaczonych.

26. Odpowiednie urządzenia wymagające kontroli temperatury, są wyposażone w system rejestracji lub alarmowania. Aby uniknąć awarii urządzenia w trakcie trwania procesu produkcyjnego, wprowadza się system konserwacji prewencyjnej i przeglądów oraz analizę tendencji zmian zapisanych danych.

27. Załadunek liofilizatorów wymaga odpowiednich obszarów czystych chronionych. Rozładowywanie liofilizatorów powoduje zanieczyszczenie bezpośredniego otoczenia. Dlatego też w przypadku liofilizatorów jednostronnych, pomieszczenie czyste odkaża się, zanim wprowadzi się do niego następną serię, chyba że zawiera ona te same organizmy. Liofilizatory przelotowe są sterylizowane po każdym cyklu, jeżeli nie są otwierane po stronie pomieszczenia czystego. Sterylizacja liofilizatorów przebiega zgodnie z przepisem pkt 24. W przypadku produkcji kampanijnej powinny być one sterylizowane przynajmniej po każdej kampanii.

Zwierzęta i zwierzętarnie

28. Podstawowe wymagania dla pomieszczeń, w których przebywają zwierzęta, zalecenia co do pielęgnacji i kwarantanny regulują przepisy o ochronie zwierząt.

29. Zwierzętarnie są odpowiednio zaprojektowane i oddzielone od innych zabudowań produkcyjnych.

30. Warunki sanitarne, w jakich przebywają zwierzęta wykorzystywane do produkcji są określone, monitorowane i rejestrowane. Z niektórymi zwierzętami postępuje się w sposób opisany w specjalnych monografiach (np. stada wolne od specyficznych patogenów).

31. Zwierzęta, materiały biologiczne i przeprowadzane badania podlegają systemowi identyfikacji, aby zapobiec pomyłkom i kontrolować możliwe zagrożenia.

Dezynfekcja - usuwanie odpadów

32. Dezynfekcja lub usuwanie odpadów i ścieków może być szczególnie ważna w przypadku wytwarzania produktów immunologicznych. Zwraca się szczególną uwagę na procedury i urządzenia pozwalające na uniknięcie zanieczyszczenia środowiska, jak również na ich walidację lub kwalifikację.

Produkcja

33. Ze względu na dużą różnorodność produktów, wieloetapową produkcję przy wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych i charakter procesów

biologicznych należy zwracać uwagę na postępowanie zgodne ze zwalidowanymi procedurami operacyjnymi oraz na ciągle monitorowanie wszystkich etapów i kontrolę procesu produkcji. Zwraca się szczególną uwagę na materiały wyjściowe, pożywki i stosowany system serii posiewowych.

Materiały wyjściowe

34. Wymagania dotyczące materiałów wyjściowych są jasno zdefiniowane w pisemnych specyfikacjach. Zawierają one szczegółowe informacje dotyczące dostawcy, metody wytwarzania, rejonu geograficznego i gatunku zwierząt, od którego pochodzi materiał. Zawierają też metody i kryteria akceptacji badań kontrolnych materiałów wyjściowych. Szczególnie ważne są kontrole mikrobiologiczne.

35. Wyniki badań materiałów wyjściowych muszą odpowiadać wymaganiom specyfikacji. W przypadku, gdy badania trwają długo (np. jaja ze stad SPF, Specific Pathogens Free flocks), konieczne może być rozpoczęcie procesu obróbki surowców, zanim dostępne będą wyniki kontroli analitycznej. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest uzależnione od otrzymania zadowalających wyników badań materiałów wyjściowych.

36. Szczególną uwagę zwraca się na informacje dotyczące systemu zapewnienia jakości stosowanego przez dostawcę przy jego kwalifikacji i określaniu zakresu wymaganych badań materiałów wyjściowych.

37. Stosuje się sterylizację termiczną jako metodę sterylizacji materiałów wyjściowych, tam gdzie jest to możliwe. Jeżeli jest to konieczne mogą być stosowane również inne zwalidowane metody, takie jak sterylizacja radiacyjna.

Pożywki

38. Zdolność pożywki do zapewnienia odpowiedniego rozwoju pożądanych mikroorganizmów powinna być odpowiednio zwalidowana we właściwy sposób, zanim przystąpi się do właściwych badań.

39. Pożywki są sterylizowane, na miejscu lub w linii technologicznej. Ogrzewanie jest najlepszą metodą. Gazy, pożywki, kwasy, zasady, związki przeciwpienne i inne materiały wprowadzane do sterylnych biogeneratorów są również sterylne.

System serii posiewowej i banku komórkowego

40. W celu zapobieżenia niepożądanym zmianom właściwości, wynikających z powtarzających się posiewów lub wielokrotnego pasażowania, wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych uzyskiwanych z komórek drobnoustrojów lub hodowli tkankowych albo przez namnażanie w zarodkach lub zwierzętach jest oparte na systemie serii posiewowych lub banków komórkowych.

41. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a końcowym produktem jest zgodna z deklarowaną w dokumentacji dopuszczenia do obrotu.

42. Serie posiewowe i banki komórkowe są odpowiednio scharakteryzowane i przebadane pod kątem występujących zanieczyszczeń. Dla nowych serii posiewowych powinny być ustalone kryteria akceptacji. Serie posiewowe i banki komórkowe są zakładane,

przechowywane i używane w sposób ograniczający ryzyko zanieczyszczenia lub zmiany. Podczas zakładania serii posiewowej czy banku komórkowego nie mogą być równocześnie wykonywane w tym samym obszarze albo przez tę samą osobę żadne czynności z innym żywym albo zakaźnym materiałem (np. wirusy albo linie komórkowe).

43. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego jest prowadzone w odpowiednim środowisku, zabezpieczającym serię posiewową, bank komórkowy i, jeśli ma to zastosowanie, pracowników i środowisko zewnętrzne.

44. Pochodzenie, sposób i warunki przechowywania materiału posiewowego są w pełni opisane. Prowadzi się ewidencję stabilności i odzyskiwania materiału posiewowego i komórkowego. Pojemniki służące do przechowywania są hermetycznie zamknięte, jasno oznakowane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Warunki przechowywania należy prawidłowo monitorować. Jest prowadzona ewidencja wszystkich pojemników.

45. Z materiałem mogą pracować wyłącznie osoby upoważnione, a praca ta przebiega pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe należy przechowywać w sposób uniemożliwiający ich pomylenie lub zanieczyszczenie krzyżowe. Wskazane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych i przechowywanie każdej części w innym miejscu, tak aby zminimalizować ryzyko całkowitej utraty serii lub banku.

Zasady postępowania

46. Podczas procesów wytwarzania należy unikać lub ograniczać tworzenie się kropli i piany. Wirowanie i mieszanie, podczas których może występować rozpryskiwanie kropelek płynu, prowadzi się w odpowiednich obszarach chronionych lub obszarach czystych chronionych, aby zapobiec przenoszeniu żywych organizmów.

47. Przypadkowo wylane ciecze, zwłaszcza zawierające żywe organizmy, muszą być usuwane lub neutralizowane szybko i bezpiecznie. Dla każdego drobnoustroju istnieją zwalidowane metody odkażania. Gdy w procesie są używane różne szczepy tego samego gatunku bakterii lub bardzo podobne wirusy, jeżeli nie ma podstaw przypuszczać, że mogą one różnić się znacząco opornością na stosowane czynniki, proces waliduje się tylko w stosunku do jednego z nich.

48. Jeżeli jest to możliwe, czynności związane z przenoszeniem materiałów, takich jak sterylne pożywki, hodowle lub produkty, są prowadzone we wcześniej wysterylizowanych systemach zamkniętych. W pozostałych przypadkach operacje te muszą być chronione przez boksy z laminarnym przepływem powietrza.

49. Wprowadzanie pożywek lub hodowli do biogeneratorów i innych zbiorników jest prowadzone w dokładnie kontrolowanych warunkach zapewniających, że nie wprowadza się zanieczyszczeń. Zapewnia się prawidłowe połączenie zbiorników w trakcie wprowadzania hodowli.

50. W przypadku, gdy jest to konieczne (dwa lub więcej fermentorów znajduje się na jednym obszarze), otwory służące do pobierania prób i dodawania odczynników, a także łączniki (po połączeniu, przed przepływem produktu, przed ponownym rozłączeniem) są sterylizowane parą. Możliwe jest również zaakceptowanie chemicznej dezynfekcji otworów otwieranych pod osłoną nawiewu laminarnego.

51. Urządzenia, szkło, powierzchnie zewnętrzne pojemników na produkt przed wyniesieniem z obszaru chronionego muszą być zdezynfekowane, z zastosowaniem zwalidowanych metod (pkt 47). Dokumentacja serii może stanowić szczególnie problem. Jedynie minimalna liczba dokumentów, niezbędna do przeprowadzenia operacji zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, może być wprowadzana do pomieszczenia chronionego i z niego wynoszona. Jeżeli dokumentacja jest zanieczyszczona przez substancje rozlane lub aerozole lub jeżeli pracowano z drobnoustrojami należącymi do egzotycznych, to dokumenty muszą zostać odpowiednio zdezynfekowane w miejscu, gdzie dezynfekuje się urządzenia, lub dane są przekazywane za pomocą fotokopiarki lub faksu.

52. Odpady płynne lub stałe, a w szczególności skorupki jaj, jednorazowe butelki służące do przechowywania hodowli, nienadające się do użycia hodowle lub materiały biologiczne, najlepiej jest sterylizować lub dezynfekować przed wyniesieniem z obszaru chronionego. W niektórych przypadkach mogą być dopuszczalne rozwiązania alternatywne, takie jak zamykane szczelnie pojemniki lub rurociągi.

53. Do pomieszczeń produkcyjnych wprowadza się wyłącznie artykuły i materiały, w tym także dokumentację, związane ściśle z wykonywanymi operacjami. Istnieje system kontroli zapewniający, że po zakończeniu operacji wszystkie zbędne materiały zostaną usunięte z pomieszczeń.

54. Termostabilne artykuły i materiały są wprowadzane do obszarów czystych lub czystych chronionych przez autoklaw przelotowy lub suszarkę. Materiały i artykuły termolabilne są wprowadzane przez służę z blokowanymi drzwiami, w której są dezynfekowane. Sterylizacja materiałów poza obszarem produkcyjnym może być zaakceptowana pod warunkiem, że są one w opakowaniu dwuwarstwowym i wprowadzane przez służę z zachowaniem odpowiednich środków bezpieczeństwa.

55. Należy stosować środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniom lub pomyłkom w trakcie inkubacji. Istnieje procedura mycia i dezynfekcji inkubatorów. Pojemniki w inkubatorach muszą być starannie i jednoznacznie oznakowane.

56. Z wyjątkiem mieszania składników i następującego bezpośrednio po nim rozlewu (lub gdy stosuje się systemy hermetyczne) w pomieszczeniu produkcyjnym mogą być równocześnie prowadzone prace tylko z jednym żywym czynnikiem biologicznym. Pomieszczenia produkcyjne muszą być skutecznie dezynfekowane przed rozpoczęciem prac z kolejnym żywym czynnikiem biologicznym.

57. Produkty są inaktywowane przez dodatek inaktywatora i stosowanie odpowiedniego wytrząsania. Mieszanina powinna być następnie przeniesiona do kolejnego sterylnego naczynia, chyba że pojemnik pierwotny ma takie rozmiary i kształt, że łatwo może być obrócony i wstrząsany tak, aby wszystkie wewnętrzne powierzchnie zostały zwilżone końcową mieszaniną kultury lub inaktywatora.

58. Nie wolno otwierać naczyń ani pobierać prób z naczyń zawierających inaktywowane (unieczynnione) produkty w otoczeniu zawierającym żywe czynniki biologiczne. Dalsze przetwarzanie inaktywowanych produktów odbywa się w pomieszczeniach czystych klasy A - B lub w zamkniętych urządzeniach przeznaczonych wyłącznie dla produktów inaktywowanych.

59. Metody sterylizacji, dezynfekcji, usuwania wirusów i inaktywacji powinny być szczególnie starannie zwalidowane.

60. Rozlew następuje jak najszybciej po ukończeniu produkcji. Pojemniki zawierające produkt luzem przed rozlewem powinny być szczelnie zamknięte, odpowiednio zaetykietowane i przechowywane w określonej temperaturze.
61. Istnieje system zapewniający integralność zamknięcia i szczelność pojemników po rozlewie.
62. Kapslowanie fiolek zawierających żywy materiał biologiczny ma odbywać się w sposób zapewniający, że nie nastąpi zanieczyszczenie innych produktów lub rozprzestrzenianie się żywych czynników do innych obszarów i do środowiska zewnętrznego.
63. Opracowuje się procedury dotyczące postępowania z napełnionymi pojemnikami nieposiadającymi etykiet zapobiegające pomyłkom i zapewniające odpowiednie warunki przechowywania, gdy pomiędzy procesem rozlewu do opakowań bezpośrednich a ich etykietowaniem i pakowaniem występuje opóźnienie. Zwraca się szczególną uwagę na przechowywanie produktów wrażliwych na ciepło lub światło. Ma być wyspecyfikowana temperatura ich przechowywania.
64. Na każdym etapie produkcji ilość produktu otrzymywanego jest porównana ze spodziewaną w tym procesie wydajnością. Wszystkie znaczące rozbieżności należy zbadać.

Kontrola Jakości

65. Kontrola procesu odgrywa szczególnie ważną rolę w zapewnieniu stałej jakości biologicznych produktów leczniczych. Wytwórca ma prowadzić kontrolę kluczowych etapów procesu, których wynik nie może być oceniony przez badanie produktu końcowego (np. etap usuwania wirusów).
66. Wytwórca ma określić, czy konieczne jest przechowywanie prób produktów pośrednich do przeprowadzenia powtórnego badania potwierdzającego wyniki kontroli serii.
67. Wytwórca ma określić, czy konieczne jest prowadzenie ciągłego monitorowania parametrów procesu produkcji, takich jak monitorowanie parametrów fizycznych podczas fermentacji.
68. Powszechną praktyką jest stosowanie ciągłej hodowli i zwraca się specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości wynikające z takiej metody produkcji.

ANEKS 6 WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

Użyte w Aneksie 6 określenia oznaczają:

- 1) butla gazowa - zbiornik ciśnieniowy, zwykle kształtu cylindrycznego, przeznaczony dla sprężonych, ciekłych lub rozpuszczonych gazów, dający się transportować, wyposażony w urządzenie do regulacji spontanicznego wypływu gazu przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze pokojowej;
- 2) cysterna - zbiornik ciśnieniowy zamocowany na pojeździe do transportu gazów skroplonych lub kriogenicznych;
- 3) domowe zbiorniki kriogeniczne - przenośne zbiorniki kriogeniczne przeznaczone do przechowywania ciekłego tlenu i dawkujące tlen gazowy w domu pacjenta;
- 4) gaz - substancja lub mieszanina substancji, która pozostaje całkowicie w fazie gazowej pod ciśnieniem 1.013 bara w temperaturze plus 20 °C lub ma prężność pary przekraczającą 3 bary w temperaturze plus 50 °C;

- 5) gaz medyczny - gaz lub mieszanina gazów, które zostały zakwalifikowane jako produkt leczniczy w rozumieniu art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne;
- 6) gaz sprężony - gaz, który celem transportu, wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem, pozostaje całkowicie w stanie gazowym, w temperaturze minus 50 °C;
- 7) hydrauliczna próba ciśnieniowa - badanie wykonywane ze względów bezpieczeństwa, wymagane przez obowiązujące przepisy, potwierdzające, że butle lub zbiorniki wytrzymują wysokie ciśnienie;
- 8) maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie - zanieczyszczenie gazowe, które pozostaje po procesie wstępnego oczyszczania butli przed napełnieniem; obliczenie maksymalnego teoretycznego zanieczyszczenia jest istotne jedynie dla gazów sprężonych i zakłada, że gazy zachowują się jak gazy doskonałe;
- 9) opakowanie - naczynie kriogeniczne, zbiornik, cysternę, butlę, wiązkę butli lub inne opakowanie mające bezpośredni kontakt z gazem medycznym;
- 10) panel rozdzielczy - urządzenie lub aparat zaprojektowane w celu równoczesnego opróżniania lub napełniania więcej niż jednego zbiornika ciśnieniowego gazu;
- 11) przenośne zbiorniki kriogeniczne - pojemniki przenośne, termicznie izolowane w celu utrzymania zawartości w stanie płynnym; w niniejszym Aneksie termin ten nie odnosi się do cystern;
- 12) przepłukiwanie - usuwanie pozostałości gazu ze zbiornika lub układu poprzez napełnienie danym gazem, a następnie ponowne rozgazowanie gazu wykorzystywanego do przepłukiwania do 1.013 bara;
- 13) zawór - urządzenie do otwierania i zamykania zbiorników;
- 14) zawór zwrotny - zawór pozwalający na przepływ wyłącznie w jednym kierunku;
- 15) zbiornik - statyczny termicznie izolowany zbiornik przeznaczony do magazynowania gazu płynnego lub kriogenicznego.

Reguła

Gazy spełniające definicję produktu leczniczego, określoną w art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (gazy medyczne) są przedmiotem wymagań dotyczących wytwarzania. Niniejszy Aneks dotyczy wytwarzania substancji czynnych gazów i wytwarzania gazów medycznych.

W dokumentacji opracowywanej w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinno zostać jasno określone wytwarzanie substancji czynnej i wytwarzanie produktu leczniczego. Zazwyczaj produkcja i etapy oczyszczania gazu przebiegają w obszarze wytwarzania substancji czynnych. W obszarze produkcji farmaceutycznej gaz znajduje się od pierwszego przechowywania w celu dalszego użycia jako gaz medyczny.

Wytwarzanie substancji czynnych gazów prowadzi się zgodnie z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

Wytwarzanie gazów medycznych prowadzi się zgodnie z załącznikiem nr 2 do rozporządzenia i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

W wyjątkowych przypadkach ciągłych procesów, w których brak jest pośredniego przechowywania gazu między produkcją substancji czynnej gazu a produkcją produktu leczniczego, cały proces (od materiałów wyjściowych substancji czynnej do produktu leczniczego końcowego) powinien być traktowany jako należący do obszaru wytwarzania gazów medycznych. Powinno być to jasno określone w dokumentacji rejestracyjnej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Niniejszy Aneks nie obejmuje wytwarzania i stosowania gazów medycznych w szpitalach, chyba że zostanie to uznane za wytwarzanie przemysłowe. Jednak odpowiednie przepisy niniejszego Aneksu mogą być wykorzystane jako zasady prowadzenia takiej działalności.

Wytwarzanie substancji czynnych gazów

Substancje czynne gazów mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej lub pozyskiwane ze źródeł naturalnych i, jeżeli jest to konieczne, oczyszczane (stacja separacji powietrza).

1. Procesy odpowiadające tym dwu metodom produkcji substancji czynnych gazów powinny być zgodne z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia. Jednak:

1) wymagań dotyczących materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnej (załącznik nr 3 do rozporządzenia pkt 7) nie stosuje się do produkcji substancji czynnej gazów z powietrza poprzez separację (jakkolwiek, wytwórca zapewnia, że jakość powietrza otoczenia jest odpowiednia dla ustalonego procesu i wszelkie zmiany jakości powietrza otoczenia pozostaną bez wpływu na jakość substancji czynnej gazu);

2) wymagań dotyczących ciągłego badania stabilności (załącznik nr 3 do rozporządzenia pkt 11.5), które mają potwierdzić warunki przechowywania i terminy ważności lub powtórnego badania (załącznik nr 3 do rozporządzenia pkt 11.6), nie stosuje się, w przypadku gdy wstępne badania trwałości zostały zastąpione danymi literaturowymi (Guidance CPMP/QWP/1719/00);

3) wymagań dotyczących przechowywania próbek archiwalnych (załącznik nr 3 do rozporządzenia pkt 11.7) nie stosuje się do substancji czynnych gazów, chyba że ustalono inaczej.

2. Wytwarzanie substancji czynnych gazów w procesie ciągłym (np. separacja powietrza) jest w sposób ciągły monitorowane pod kątem jakości. Wyniki tej kontroli są przechowywane w sposób pozwalający na ocenę trendów.

3. Ponadto:

1) transport i dostawy substancji aktywnych gazów luzem spełniają takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów leczniczych (pkt 19-21 niniejszego Aneksu);

2) napełnianie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych substancjami czynnymi gazów spełnia takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów medycznych (pkt 22-37 niniejszego Aneksu), jak również załącznik nr 3 do rozporządzenia pkt 9 .

Wytwarzanie gazów medycznych

Gazy medyczne są zwykle wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Dlatego ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne. Istnieje natomiast ryzyko

zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami szczególnie w związku z ponownym stosowaniem opakowań.

4. Wymagania odnoszące się do butli stosuje się także do wiązki butli (tj. zestawu butli umocowanych razem w ramie oraz połączonych rurociągiem panelu rozdzielczego, transportowanych i używanych jako całość) - z wyjątkiem składowania i transportu krytego.

Personel

5. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu i dystrybucji gazów medycznych uczestniczą w odpowiednich szkoleniach z wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczących tego rodzaju produktów. Powinni oni zdawać sobie sprawę z niezwykle ważnych aspektów i potencjalnych zagrożeń wynikających dla pacjentów stosujących powyższe produkty. Programy szkoleniowe obejmują kierowców cystern.

6. Pracownicy podwykonawców, którzy mogliby mieć wpływ na jakość gazów medycznych (np. pracownicy odpowiedzialni za utrzymanie butli lub zaworów), są odpowiednio przeszkoleni.

Pomieszczenia i urządzenia

Pomieszczenia

7. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne są sprawdzane, przygotowywane, napełniane i magazynowane w obszarach oddzielonych od obszarów przeznaczonych dla gazów innych niż medyczne, jak również nie powinno dochodzić do wymiany butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych pomiędzy tymi obszarami. Jednak można zaakceptować sprawdzanie, przygotowanie, napełnianie i magazynowanie innych gazów w tych samych obszarach, o ile są one zgodne ze specyfikacjami gazów medycznych i czynności produkcyjne są wykonywane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

8. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania, badania i magazynowania gazów medycznych są wystarczająco duże, aby uniknąć ryzyka pomylenia zbiorników ciśnieniowych. Pomieszczenia są zaprojektowane tak, aby zapewnić:

- 1) oddzielne, oznakowane obszary dla różnych gazów,
- 2) jednoznaczną identyfikację i rozdzielenie butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych na różnych etapach procesu technologicznego (np. "przed sprawdzeniem", "gotowe do napełniania", "podczas kwarantanny", "certyfikowane", "odrzucone", "kompletacja dostawy")

- metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od istoty, zakresu i stopnia złożoności całej operacji. Są stosowane pola odkładcze oznaczone na podłodze, przepierzenia, barierki, oznakowania lub inne właściwe sposoby.

9. Puste butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne po sortowaniu lub konserwacji oraz napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne są przechowywane pod zadaszeniem chroniącym przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. Napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne są przechowywane w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone w stanie czystym, zgodnym ze środowiskiem, w którym będą stosowane.

10. Szczególne warunki magazynowania należy zapewnić zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (np. w przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w warunkach zamrażania).

Urządzenia

11. Urządzenia są zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić napełnianie właściwym gazem odpowiedniego pojemnika. Zwykle nie powinny występować wzajemne połączenia między rurociągami do przesyłania różnych gazów. Jeżeli poprzeczne połączenia są niezbędne (np. napełnianie mieszaniny gazów), przeprowadza się kwalifikację, która zapewnia, że nie wystąpi ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy różnymi gazami. Ponadto panele rozdzielcze są wyposażone we właściwe złączki, które mogą być zgodne z normami krajowymi lub międzynarodowymi. Stosowanie złązek zgodnych z różnymi normami w tej samej napełnialni powinno być dokładnie kontrolowane, tak jak stosowanie złązek koniecznych w niektórych przypadkach do ominięcia właściwych układów napełniających.

12. Zbiorniki oraz cysterny są przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak gazy medyczne mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach lub pojemnikach używanych do pośredniego przechowywania lub magazynowania, jak takie same gazy inne niż medyczne, pod warunkiem, że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazów medycznych, oraz że zostały spełnione wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach, zarządzanie ryzykiem jakości powinno być wprowadzone i udokumentowane.

13. Wspólny układ dostarczania gazu do medycznego i do niemedycznego panelu rozdzielczego jest akceptowalny jedynie w przypadku zwalidowanej metody zapobiegania przepływowi wstecznemu z linii dostarczających gaz inny niż medyczny do linii gazu medycznego.

14. Panele rozdzielcze są dedykowane do pojedynczego gazu medycznego lub do otrzymywania mieszaniny gazów medycznych. W wyjątkowych przypadkach, napełnianie gazami wykorzystywanymi do innych celów niż medyczne za pomocą paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych może być dopuszczalne, jeżeli jest uzasadnione i wykonywane pod kontrolą. Wyjątki od tej zasady mogą być zaakceptowane, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazu medycznego, i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Napełnianie wówczas przebiega w sposób kampanijny.

15. Naprawa i konserwacja (włączając sprzątanie i czyszczenie) sprzętu nie może negatywnie wpływać na jakość gazu medycznego. W szczególności należy opracować procedury opisujące działania, jakie podejmuje się po naprawie i pracach konserwacyjnych dotyczących naruszenia integralności układu. W szczególności, przed dopuszczeniem do użytku, należy wykazać, że sprzęt jest wolny od wszelkich zanieczyszczeń, które mogą niekorzystnie wpływać na jakość gotowego produktu. Zapisy z tych czynności są przechowywane.

16. Procedura opisuje działania, jakie podejmuje się, w przypadku gdy cysterna jest przeznaczona ponownie do transportu gazu medycznego (po przetransportowaniu

niemedycznego gazu w warunkach wymienionych w pkt 12 lub po operacji konserwacji).
Działania obejmują badania analityczne.

Dokumentacja

17. Dane zawarte w zapisach wytwarzania każdej serii napełnionych butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych muszą zapewniać możliwość odtworzenia istotnych okoliczności dotyczących ważnych etapów procesu napełniania każdej butli i każdego zbiornika kriogenicznego. W tym celu rejestruje się następujące dane:

- 1) nazwę produktu;
- 2) numer serii;
- 3) datę i czas napełniania;
- 4) inicjały operatora wykonującego wszystkie istotne operacje (np. czyszczenie instalacji, przygotowanie przed napełnianiem, napełnianie itp.);
- 5) pozostałe serie gazu używanego do napełniania, o których mowa w pkt 22, w tym ich status;
- 6) dane identyfikacyjne użytych urządzeń (np. panelu rozdzielczego);
- 7) liczbę butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i pojemnością;
- 8) operacje wykonane przed napełnianiem (pkt 30);
- 9) wartości parametrów krytycznych potrzebne do zapewnienia prawidłowego napełnienia butli w normalnie przebiegającym procesie;
- 10) wyniki odpowiednich testów potwierdzających, że butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne zostały napełnione;
- 11) wzór etykiety z numerem serii;
- 12) specyfikację produktu końcowego wraz z wynikami badań kontroli jakości (zawierającymi dane o statusie kalibracji aparatury kontrolnej);
- 13) liczbę odrzuconych butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i przyczyną odrzucenia;
- 14) szczegółowy opis wszystkich problemów i nieoczekiwanych zdarzeń oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyłeń od instrukcji napełniania;
- 15) certyfikację przez Osobę Wykwalifikowaną z datą i podpisem.

18. Każdej serii gazu przeznaczonej do dostarczania do szpitalnych zbiorników towarzyszą rejestry, które obejmują odpowiednio (pozycje zawarte w rejestrze mogą się różnić w zależności od prawodawstwa danego państwa):

- 1) nazwę produktu;
- 2) numer serii;
- 3) identyfikację zbiornika (cysterny), w którym seria została certyfikowana;
- 4) datę i czas napełniania;
- 5) identyfikację osoby prowadzącej napełnianie zbiornika (cysterny);
- 6) odniesienie do dostarczonej cysterny (zbiornika), odniesienie do źródła gazu;
- 7) istotne szczegóły dotyczące napełniania;
- 8) specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym w odniesieniu do statusu kalibracji urządzeń kontrolnych);

- 9) szczegóły dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń niezwykłych, zatwierdzone wszelkie odchylenia od instrukcji napełniania;
- 10) datowaną i podpisaną certyfikację serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

Produkcja

Przeładunek i dostawy kriogenicznego i skroplonego gazu

19. Przeładunek gazów skroplonych (tj. takich które wtłoczone do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym są częściowo ciekłe albo stałe w temperaturze powyżej minus 50 °C) lub kriogenicznych (tj. takich które pod ciśnieniem 1.013 bara ulegają skropleniu w temperaturze poniżej minus 150 °C) - ze zbiornika pierwotnego, w tym kontrola przed przeładunkiem, odbywa się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa jest wyposażona w zawór zwrotny lub inne zastępujące go skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę zwraca się na problem przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, przewodów łączących i złączy.

20. Węże przeładunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern są wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane łączniki, nasadki lub adaptory umożliwiające podłączenie zbiorników i cystern, nieprzeznaczone do tych samych gazów, są pod kontrolą.

21. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników zawierających gaz o tej samej jakości, pod warunkiem że próba jest badana w celu zapewnienia, że jakość dostarczonego gazu jest właściwa. Próba może być pobrana z gazu, który ma być dostarczony, lub ze zbiornika po otrzymaniu dostawy.

Uwaga: szczegółowe wymagania zostały określone w pkt 42 dotyczącym napełniania zbiorników znajdujących się u odbiorcy.

Napełnianie i etykietowanie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych

22. Przed napełnianiem butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych seria gazu powinna być zdefiniowana, zbadana zgodnie ze specyfikacjami i zwolniona do napełniania.

23. W przypadku procesów ciągłych, jak określono w "Regule", ma miejsce odpowiednia kontrola międzyoperacyjna w celu zapewnienia, że gaz jest zgodny ze specyfikacją.

24. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory są dostosowane do odpowiednich specyfikacji technicznych oraz odpowiednich wymagań pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Są one przeznaczone dla jednego gazu leczniczego lub danej mieszaniny gazów leczniczych. Butle są oznaczone kolorami, zgodnie z odpowiednimi normami. Są wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego z mechanizmem zwrotnym w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przed zanieczyszczeniem.

25. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być sprawdzone przed pierwszym użyciem w procesie produkcji i powinny być odpowiednio utrzymywane. Jeżeli oznakowanie CE wyrobów medycznych jest używane, utrzymanie dotyczy medycznych zaleceń producenta urządzenia.

26. Kontrole i czynności konserwacyjne nie mają wpływu na jakość i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych powinna mieć co najmniej jakość wody pitnej.

27. W ramach kontroli i czynności konserwacyjnych, butle podlegają wewnętrznej kontroli wizualnej przed zamontowaniem zaworu, celem upewnienia się, że nie są one zanieczyszczone wodą lub innymi zanieczyszczeniami. Dokonuje się tego:

- 1) gdy są one nowe i po raz pierwszy wprowadzone do napełniania gazem leczniczym,
- 2) po każdym badaniu ciśnienia hydrostatycznego lub równoważnym badaniu, gdy zawór jest usuwany,
- 3) gdy zawór jest wymieniany

- zawór po zamontowaniu do butli powinien znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli. Jeżeli istnieją jakiekolwiek wątpliwości co do stanu wewnętrznego butli, zawór usuwa się i dokonuje wewnętrznej kontroli butli w celu zapewnienia, że nie zostały zanieczyszczone.

28. Konserwacja i naprawy butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów są w gestii wytwórcy produktu leczniczego. Jeżeli są w gestii podwykonawców, są przeprowadzane wyłącznie przez zatwierdzonych podwykonawców, a umowy, w tym porozumienia techniczne, są zawarte. Podwykonawcy powinni być audytowani w celu zapewnienia, że zachowują odpowiednie standardy.

29. Istnieje system zapewniający identyfikowalność butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów.

30. Kontrole wykonywane przed napełnianiem obejmują:

- 1) w przypadku butli, kontrolę przeprowadzaną w oparciu o zatwierdzone procedury celem zapewnienia ciśnienia reszkowego w każdej butli:
 - a) jeżeli butla jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie reszkowe, przy braku sygnału wskazującego, że w butli występuje nadciśnienie, sprawdza się prawidłowe funkcjonowanie zaworu, a w przypadku wykazania, że zawór nie funkcjonuje prawidłowo, butla powinna być przekazana do kontroli,
 - b) jeżeli butla nie jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie reszkowe; butle, w których nie ma ciśnienia reszkowego, odstawia się na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innym zanieczyszczeniem. Jeżeli jest to potrzebne, oczyszcza się butlę zwalidowaną metodą lub przeprowadza kontrolę wizualną;
- 2) sprawdzenie, że wszystkie poprzednie etykiety serii zostały usunięte;
- 3) sprawdzenie, czy wszystkie nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte;
- 4) zewnętrzną kontrolę wizualną zbiornika ciśnieniowego i każdego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeliny, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem; butle są czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób;
- 5) kontrolę króćca zaworu każdej butli i każdego pojemnika kriogenicznego, w celu sprawdzenia, czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu medycznego;
- 6) sprawdzenie daty następnego badania na zaworze (w przypadku zaworów, które muszą być okresowo sprawdzane);

7) kontrolę butli albo pojemników kriogenicznych w celu stwierdzenia, czy zostały wykonane wszystkie badania wymagane zgodnie z obowiązującymi przepisami (np. hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik) i czy nie upłynął ich termin ważności;

8) sprawdzenie, czy każdy zbiornik ciśnieniowy jest oznaczony właściwym kolorem, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (kolory oznaczenia odpowiednie do norm krajowych lub międzynarodowych).

31. Dla operacji napełniania powinna zostać określona seria.

32. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia, są przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Procedury zawierają próżniowanie lub operacje oczyszczania i są zwalidowane.

(Uwaga: W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie powinno przekraczać 500 ppm v/v, przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów w temperaturze 15 °C (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania)).

33. Przenośne zbiorniki kriogeniczne, które wróciły do ponownego napełnienia, powinny być przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W szczególności, przenośne zbiorniki kriogeniczne bez ciśnienia resztkowego powinny być przygotowane do użycia walidowanymi metodami.

34. Stosuje się właściwe kontrole celem zapewnienia, że każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny zostały prawidłowo napełnione.

35. Przed założeniem plomby lub zabezpieczenia ujawniającego próby otwarcia zaworu powinna być sprawdzona, odpowiednią metodą, szczelność każdej napełnionej butli (pkt 36). Metoda badania nie powinna wprowadzać żadnych zanieczyszczeń do gniazda zaworów i, jeśli ma to zastosowanie, powinna być przeprowadzona po pobraniu próby do badań jakościowych.

36. Po napełnieniu, króćce wylotowe zaworów są wyposażone w zabezpieczenia w celu ochrony wylotu przed skażeniem. Butle i przenośne zbiorniki powinny być wyposażone w plomby lub zabezpieczenia ujawniające próby manipulowania przy zaworach.

37. Każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny ma mieć etykietę. Numer serii oraz termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie.

38. W przypadku gazów medycznych produkowanych przez zmieszanie dwóch lub więcej różnych gazów (in-line przed napełnieniem lub bezpośrednio w butlach), procesy mieszania są zwalidowane celem zapewnienia, że w każdej butli gazy są właściwie mieszane i że mieszanina jest jednorodna.

Kontrola Jakości

39. Każda seria gazu medycznego (butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne, zbiorniki szpitalne) jest badana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i certyfikowana.

40. Plan pobierania prób i analizy, jakie należy wykonać, są zgodne w przypadku butli z następującymi wymogami (o ile inne nie są wymagane w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu):

- 1) w przypadku gdy butle są napełniane jednoskładnikowym gazem medycznym poprzez panel rozdzielczy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po każdej wymianie butli w panelu przynajmniej w jednej butli z każdego cyklu napełniania, sprawdza się tożsamość i czystość gazu (A);
- 2) w przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem medycznym pojedynczych butli w oddzielnych operacjach napełniania powinna być zbadana tożsamość i zawartość gazu w co najmniej jednej butli z każdego nieprzerwanego okresu napełniania; przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, pod warunkiem że praca wykonywana jest przez tych samych pracowników, na tych samych urządzeniach i butle napełniane są gazem z tej samej serii masowej;
- 3) w przypadku gazu medycznego produkowanego przez zmieszanie dwóch lub więcej gazów w butli poprzez ten sam panel rozdzielczy, gaz z każdej butli jest badany na zawartość i tożsamość każdego składnika gazu; dla gazu dopełniającego skład tej mieszaniny, jeżeli istnieje, badania tożsamości mogą być wykonywane na jednej butli napełnianej poprzez ten sam panel rozdzielczy w cyklu napełniania (lub dla nieprzerwanego cyklu napełniania w przypadku butli napełnianych po jednej na raz); może być badana mniejsza ilość butli w przypadku zwalidowanego systemu napełniania automatycznego;
- 4) jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnianiem butli, wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania; jeżeli brak jest ciągłej analizy mieszaniny w czasie napełniania, gazy powinny spełniać takie same wymagania, jak gazy lecznicze produkowane przez zmieszanie gazów w butlach.

Badania zawartości wody powinny być wykonywane, chyba że zostało uzasadnione inaczej. Możliwe jest inne pobieranie próbek i stosowanie innych procedur badawczych, jeżeli dają co najmniej równoważny poziom zapewnienia jakości.

41. Jeżeli nie jest wymagane inaczej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, analizy dla przenośnych zbiorników kriogenicznych obejmują oznaczenie składu i badanie tożsamości dla każdego zbiornika. Analizowanie serii jest prowadzone tylko wówczas, gdy wykazano, że krytyczne parametry gazu pozostałego w każdym zbiorniku przed uzupełnianiem zostały utrzymane.

42. Ze zbiorników kriogenicznych znajdujących się u odbiorców (zbiorniki w szpitalu lub domowe zbiorniki kriogeniczne), które są ponownie napełniane na miejscu z dedykowanych cystern, nie muszą być pobrane próbki po napełnieniu, pod warunkiem że świadectwo analizy zawartości cysterny jest dołączone. Jednak należy wykazać, że wymagania specyfikacji gazu w zbiornikach są utrzymane w kolejnych napełnieniach.

43. Przechowywanie prób archiwalnych i referencyjnych nie jest wymagane, chyba że ustalono inaczej.

44. Ciągłe monitorowanie stabilności nie jest wymagane, w przypadku gdy wstępne badania stabilności zostały zastąpione danymi bibliograficznymi (zgodnie z zaleceniem CPMP/QWP/1719/00).

Transport gazów

45. Napełnione butle gazowe i domowe zbiorniki kriogeniczne są chronione podczas transportu w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone do odbiorców w stanie czystym, zgodnym z warunkami środowiska, w którym będą stosowane.

ANEKS 7 WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH

Użyte w Aneksie 7 określenie roślina lecznicza oznacza roślinę, która w całości lub w części stosowana jest do celów leczniczych.

Reguła

Kontrola materiałów wyjściowych, sposób ich przechowywania i przetwarzania ma ogromne znaczenie w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych z powodu często ich złożonej i zmiennej natury.

Materiałem wyjściowym w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych może być roślina lecznicza, substancja roślinna lub przetwór roślinny. Substancja roślinna musi być odpowiedniej jakości. Wytwórca przetworu roślinnego lub produktu leczniczego roślinnego powinien otrzymywać odpowiednie dane potwierdzające jakość substancji roślinnej. Zapewnienie stałej jakości substancji roślinnej może wymagać bardziej szczegółowych informacji o jej produkcji rolniczej. Istotnymi aspektami jakości substancji roślinnej i mogącymi w konsekwencji wpływać na jakość produktu końcowego są: selekcja nasion oraz warunki uprawy i zbioru. Zalecenia dotyczące właściwego systemu zapewnienia jakości dla dobrej praktyki uprawy i zbiorów przedstawia przewodnik HMPC (The Committee on Herbal Medicinal Products) "Wytyczne dla Dobrej Praktyki Uprawy i Zbioru dla materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego".

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego: roślin leczniczych, substancji roślinnych oraz ziołowych przetworów roślinnych.

Tabela ilustrująca zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania produktów leczniczych roślinnych

Działanie	Dobra Praktyka Uprawy i Zbioru	Załącznik nr 3 do rozporządzenia (Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych)	Załącznik nr 2 do rozporządzenia (Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych))
Uprawa oraz zbiór ze stanu naturalnego i plantacji roślin, alg, grzybów i porostów oraz zbiór wydzielin			

Cięcie i suszenie roślin, alg, grzybów, porostów i wydzielin*			
Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja**			
Rozdrabnianie, przetwarzanie wydzielin, ekstrakcja substancji roślinnej, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja substancji roślinnej			
Dalsze przetwarzanie do uzyskania postaci farmaceutycznej włącznie z pakowaniem produktu leczniczego			

Wyjaśnienia

Klasyfikacja materiału roślinnego według wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania zależy od tego, jaki materiał jest wykorzystywany przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie. Materiał taki może być sklasyfikowany jako substancja czynna, jako produkt pośredni lub produkt końcowy. Odpowiedzialność za zapewnienie, że została wybrana właściwa klasyfikacja Dobrej Praktyki Wytwarzania, spoczywa na wytwórcy produktu leczniczego.

* Wytwórcy zapewniają, że czynności są prowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. W przypadku etapów początkowych przeprowadzanych jeszcze na polu, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub rejestracją, mają zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Upraw i Zbioru. Dobra Praktyka Wytwarzania ma zastosowanie dla późniejszych etapów cięcia i suszenia.

** Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja, jeżeli jest to konieczne, aby te czynności stanowiły integralną część zbioru w celu utrzymania jakości produktu w zgodności z zatwierdzoną specyfikacją, mogą być prowadzone na polu (w terenie) pod warunkiem, że uprawa jest prowadzona zgodnie z GACP - Good Agricultural and Collection Practices. Dla czynności wykonywanych w polu zapewnia się odpowiednią dokumentację, kontrolę i walidację zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Organy kompetentne mogą przeprowadzić inspekcje oceniające spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w zakresie tych czynności w celu oceny ich zgodności.

Pomieszczenia i wyposażenie

Powierzchnie magazynowe

1. Substancje roślinne są magazynowane w wydzielonych obszarach. Obszary przechowywania są tak wyposażone, aby chronić przed możliwością dostępu insektów lub innych zwierząt, szczególnie gryzoni. Podejmuje się skuteczne środki, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się jakichkolwiek zwierząt i mikroorganizmów wnoszonych z substancjami roślinnymi, w celu zapobieżenia fermentacji lub rozrostowi pleśni, a także zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym. Kwarantanna przychodzących substancji roślinnych ma miejsce w wydzielonym obszarze, innym niż magazynowanie zwolnionych substancji roślinnych.
2. Obszary magazynowania są dobrze wentylowane, a pojemniki są ustawione w sposób zapewniający swobodne krążenie powietrza.
3. Zwraca się specjalną uwagę na czystość i prawidłową konserwację magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.
4. Jeżeli magazynowanie substancji i przetworów roślinnych wymaga specjalnych warunków wilgotności, temperatury i ochrony przed światłem, wówczas należy takie warunki zapewnić i kontrolować.

Obszar produkcji

5. Podejmuje się szczególne środki, gdy podczas pobierania próbek, ważenia, mieszania i przetwarzania substancji roślinnych oraz przetworów roślinnych powstaje pył. Środki takie (np. usuwanie pyłu, dedykowane obszary) mają ułatwiać czyszczenie oraz unikanie zanieczyszczeń krzyżowych.

Wyposażenie

6. Wyposażenie, materiały filtrujące itp., używane w procesie wytwarzania muszą być tak dobrane do rozpuszczalników ekstrakcyjnych, aby zapobiegać uwalnianiu cząstek materiału filtrującego lub niepożądaną absorpcji substancji, co mogłoby mieć wpływ na produkt.

Dokumentacja

Specyfikacja materiałów wyjściowych

7. Wytwórcy produktów leczniczych roślinnych upewniają się, że używają tylko roślinnych materiałów wyjściowych wytworzonych zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania i dokumentacją dołączoną do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jest dostępna wyczerpująca dokumentacja dotycząca audytów u dostawców materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego, przeprowadzanych przez wytwórcę lub w jego imieniu. Zapisy z audytów substancji czynnych mają zasadnicze znaczenie dla jakości materiału wyjściowego. Wytwórca zapewnia, że dostawcy substancji roślinnych lub przetworów roślinnych postępują zgodnie z Dobrą Praktyką Uprawy i Zbioru.
8. Dokumentacja dla substancji roślinnych lub przetworów roślinnych zawiera:
 - 1) dwuczłonową naukową nazwę rośliny (rodzaj, gatunek, podgatunek lub odmiana) i autora (np. Linneusz); jeżeli ma to zastosowanie - są również podane inne ważne informacje, takie jak nazwa odmiany uprawnej i chemotyp;

- 2) szczegółowe informacje dotyczące pochodzenia rośliny (państwo lub region oraz tam, gdzie ma to zastosowanie, również uprawa, czas zbiorów, procedury zbierania, stosowane pestycydy, możliwość zanieczyszczenia radioaktywnego itd.);
- 3) stosowana część lub części rośliny;
- 4) sposób suszenia, gdy jest stosowana roślina wysuszona;
- 5) opis substancji roślinnej oraz jej cech makro- i mikroskopowych;
- 6) odpowiednie badania tożsamości, zawierające, tam gdzie ma to zastosowanie, badania identyfikujące składniki o znanej aktywności terapeutycznej lub markery; specyficzne badania tożsamości są wymagane tam, gdzie substancja roślinna może być zafałszowana lub zastąpiona inną substancją; w takim przypadku, w celu oznaczenia tożsamości powinien być dostępny egzemplarz wzorcowy rośliny;
- 7) zawartość wody w substancji roślinnej, oznaczona zgodnie z Farmakopeą Europejską lub inną zwalidowaną metodą;
- 8) badania składników o znanej aktywności terapeutycznej lub, gdy ma to zastosowanie, markerów; odpowiednie metody dla określenia możliwego zanieczyszczenia pestycydami i akceptowalne limity, zgodnie z metodami Farmakopei Europejskiej lub, przy ich braku, z odpowiednimi zwalidowanymi metodami, chyba że jest uzasadnione inne postępowanie;
- 9) badania określające zanieczyszczenia odnoszące się do grzybów lub zanieczyszczenia bakteryjne, włączając aflatoksyny, inne mykotoksyny, szkodniki i odpowiednio akceptowalne limity, tam gdzie ma to zastosowanie;
- 10) badania metali szkodliwych dla zdrowia oraz możliwych zanieczyszczeń i zafałszowań tam, gdzie ma to zastosowanie;
- 11) badania zawartości substancji obcych tam, gdzie ma to zastosowanie;
- 12) wszelkie inne dodatkowe badania zgodnie z ogólną monografią Farmakopei Europejskiej dotyczącą substancji roślinnych lub szczegółową monografią dla substancji roślinnej tam, gdzie to ma zastosowanie.

Należy udokumentować każde działanie zastosowane w celu zredukowania skażenia grzybami, bakteriami lub szkodnikami. Należy udostępnić procedury i specyfikacje zawierające szczegóły dotyczące procesu oczyszczania i badań oraz limitów dla pozostałości.

Instrukcje przetwarzania

9. Instrukcje przetwarzania opisują różne operacje, którym są poddawane substancje roślinne, takie jak: czyszczenie, suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie, i zawierają czas i temperaturę suszenia oraz metody kontroli rozdrobnienia lub wielkości cząstek.
10. Istnieją pisemne instrukcje i zapisy, które zapewniają, że zawartość każdego pojemnika substancji roślinnej została dokładnie przebadana w celu wykrycia jakiegokolwiek zafałszowania lub zamiany innym składnikiem lub obecności substancji obcej, takiej jak kawałki metalu lub szkła, części lub odchody zwierząt, kamienie, piasek albo oznaki gnicia i rozkładu.
11. Instrukcje przetwarzania opisują także prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania substancji obcych i właściwe procedury czyszczenia lub sortowania materiału roślinnego przed magazynowaniem zwolnionej substancji roślinnej lub przed rozpoczęciem wytwarzania.

12. Instrukcje dotyczące produkcji przetworów roślinnych zawierają szczegóły dotyczące rozpuszczalników, czasu i temperatury ekstrakcji, szczegóły dotyczące każdego etapu zagęszczania i stosowanych metod.

Kontrola jakości

Pobieranie prób

13. Ponieważ rośliny lecznicze lub substancje roślinne są z natury niejednorodne, pobieranie ich prób powinno być prowadzone ze szczególną uwagą przez personel posiadający szczególne umiejętności i odpowiednie doświadczenie. Każda seria jest zidentyfikowana i opisana w przypisanej jej dokumentacji.

14. Egzemplarz wzorcowy rośliny jest konieczny, szczególnie w tych przypadkach, gdy substancja roślinna nie jest opisana w Farmakopei Europejskiej ani innych farmakopeach państw członkowskich. Próby niezmielonego materiału roślinnego są wymagane w przypadku stosowania sproszkowanych substancji roślinnych.

15. Personel kontroli jakości posiada szczególną wiedzę specjalistyczną i doświadczenie z substancjami roślinnymi, przetworami roślinnymi lub roślinnymi produktami leczniczymi, tak aby mógł przeprowadzić badania identyfikujące i rozpoznać zafałszowania, wzrost grzybów, obecność szkodników, niejednorodność w ramach dostawy roślin w stanie surowym.

16. Tożsamość i jakość substancji roślinnych, przetworów roślinnych i produktów leczniczych roślinnych jest określona zgodnie z odpowiednimi aktualnymi wymaganiami europejskimi dotyczącymi jakości i specyfikacji produktów leczniczych roślinnych oraz tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, a tam gdzie ma to zastosowanie, także ze szczegółowymi monografiami Farmakopei Europejskiej.

ANEKS 8 POBIERANIE PRÓB MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH I OPAKOWANIOWYCH

Reguła

Pobieranie prób jest bardzo ważną operacją polegającą na pobieraniu jedynie niewielkiej ilości z serii. Nie można wyciągać wniosków opartych na badaniach, przeprowadzonych z użyciem prób niereprezentatywnych. Prawidłowe pobieranie prób jest zatem istotną częścią systemu zapewnienia jakości.

Uwaga:

Niniejszy Aneks zawiera dodatkowe wymagania dotyczące pobierania prób materiałów wyjściowych i opakowaniowych. Pobieranie prób jest opisane w rozdziale 6 załącznika nr 2 w pkt 6.11-6.13 oraz w niniejszym załączniku w Aneksie 19.

Personel

1. Pracownicy pobierający próby są wstępnie przeszkoleni i odbywają regularne szkolenia dotyczące prawidłowego pobierania prób. Szkolenie obejmuje:

1) planowanie pobierania prób;

- 2) pisemne procedury pobierania prób;
- 3) techniki i urządzenia służące do pobierania prób;
- 4) ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych;
- 5) środki ostrożności, które podejmuje się w przypadku substancji nietrwałych lub sterylnych;
- 6) znaczenie wizualnej oceny wyglądu materiałów, pojemników i etykiet;
- 7) znaczenie prowadzenia odpowiednich zapisów każdej nieprzewidzianej i nadzwyczajnej sytuacji.

Materiały wyjściowe

2. Tożsamość całej serii materiału wyjściowego może być w zasadzie potwierdzona jedynie wtedy, gdy pobierane są oddzielne próby materiału z każdego pojemnika i badana jest tożsamość każdej próby. Pobieranie prób z części pojemników jest dozwolone tylko wtedy, gdy istnieje zwalidowana procedura zapewniająca, że żaden pojedynczy pojemnik nie będzie oznakowany nieprawidłową etykietą.

3. Walidacja uwzględnia co najmniej:

- 1) rodzaj i status wytwórcy oraz dostawcy i ich znajomość wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym;
- 2) system zapewnienia jakości wytwórcy materiału wyjściowego;
- 3) warunki wytwarzania, w których materiał wyjściowy jest produkowany i kontrolowany;
- 4) rodzaj materiału wyjściowego i produktów leczniczych, do których będzie on stosowany.

Przy czym przy zastosowaniu takiego systemu możliwe jest żeby zwalidowana procedura zwalniająca z konieczności identyfikacji zawartości każdego przychodzącego pojemnika materiałów wyjściowych była stosowana dla:

- 1) materiałów wyjściowych pochodzących od wytwórcy lub zakładu wytwarzającego tylko jeden produkt,
- 2) materiałów wyjściowych przychodzących bezpośrednio od wytwórcy lub przysyłanych w szczelnie zamkniętych pojemnikach wytwórcy, jeżeli istnieje ewidencja wiarygodnych i regularnych audytów systemu Zapewnienia Jakości wytwórcy, prowadzona przez kupującego (wytwórcę produktów leczniczych) lub przez urzędowo akredytowaną jednostkę.

Procedura nie może być zadowalająco zwalidowana w przypadku:

- 1) materiałów wyjściowych dostarczanych przez pośredników handlowych, takich jak brokerzy, gdy źródło wytwarzania jest nieznane lub nie podlega audytom,
- 2) materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów parenteralnych.

4. Jakość serii materiałów wyjściowych może być oceniona przez pobranie i zbadanie reprezentatywnej próby. Do tego celu mogą być użyte próby pobrane do badania tożsamości. Liczba prób pobranych do przygotowania próby reprezentatywnej jest oznaczona statystycznie i określona w planie pobierania prób. Liczba pojedynczych prób, które mogą zostać zmieszane, aby stworzyć próbę złożoną, jest także określona, z uwzględnieniem rodzaju materiału, informacji o dostawcy i jednorodności próby złożonej.

Materiał opakowaniowy

5. Plan pobierania prób materiałów opakowaniowych uwzględnia co najmniej: otrzymaną ilość, wymaganą jakość, rodzaj materiału (np. bezpośrednie materiały opakowaniowe,

zadrukowane materiały opakowaniowe), metody produkcji, informacje o systemie zapewnienia jakości wytwórcy materiałów opakowaniowych uzyskane w czasie audytów. Liczba pobranych prób jest obliczona statystycznie i podana w planie pobierania prób.

ANEKS 9 WYTWARZANIE PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI

Reguła

Płyny, kremy i maści mogą być podczas wytwarzania szczególnie podatne na zanieczyszczenia mikrobiologiczne i inne. W związku z tym muszą być podjęte specjalne środki, aby zapobiec zanieczyszczeniom.

Pomieszczenia i urządzenia

1. W celu zabezpieczenia produktu przed zanieczyszczeniem w trakcie trwania całego procesu, zaleca się stosowanie zamkniętych systemów do przetwarzania i transportu. Pomieszczenia produkcyjne, w których produkty lub otwarte, czyste pojemniki kontaktują się bezpośrednio z otoczeniem, są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem.
2. Zbiorniki, pojemniki, rurociągi i pompy są tak zaprojektowane i zainstalowane, aby można je było łatwo czyścić i w razie potrzeby sanityzować. W szczególności urządzenia są tak zaprojektowane, aby miały minimum ślepych odgałęzień i miejsc, gdzie mogłyby gromadzić się zanieczyszczenia sprzyjające namnażaniu się drobnoustrojów.
3. Jeżeli to możliwe, unika się stosowania szklanej aparatury. Wysokiej jakości stal nierdzewna jest często materiałem z wyboru stosowanym do budowy części mających kontakt z produktem.

Produkcja

4. Chemiczna i mikrobiologiczna jakość wody stosowanej do produkcji jest określona w specyfikacji i monitorowana. Zwraca się uwagę na konserwację systemów wodnych w celu wyeliminowania ryzyka namnażania się drobnoustrojów. Po każdej chemicznej sanityzacji systemów wodnych, jest zastosowana zwalidowana procedura płukania w celu zapewnienia, że środek sanityzujący został skutecznie usunięty.
5. Jakość materiałów wyjściowych dostarczonych w cysternach powinna być sprawdzona zanim materiał zostanie przepompowany do zbiorników magazynowych.
6. Należy zachować ostrożność podczas transportu materiałów przez rurociągi i upewnić się, że kierowane są one do odpowiednich miejsc ich przeznaczenia.
7. Materiały, które mogą uwalniać włókna lub inne zanieczyszczenia, jak na przykład kartony lub drewniane palety, nie mogą być wprowadzane do pomieszczeń, w których znajduje się otwarty produkt lub czyste pojemniki.
8. Podczas operacji napełniania należy zwracać szczególną uwagę na utrzymywanie jednorodności mieszanin, zawieszin itp. Procesy mieszania i napełniania są zwalidowane. W celu zapewnienia utrzymania jednorodności, szczególną uwagę zwraca się na początku i końcu procesu napełniania, a także po każdym zatrzymaniu linii.

9. W przypadku, gdy produkt końcowy nie jest natychmiast pakowany, ma być ściśle określony i przestrzegany jego maksymalny okres magazynowania oraz warunki przechowywania.

ANEKS 10 WYTWARZANIE CIŚNIENIOWYCH, DOZOWANYCH AEROZOLI WZIEWNYCH

Reguła

Przy wytwarzaniu ciśnieniowych, dozowanych aerozoli wziewnych uwzględnia się specjalne wymagania wynikające ze specyfiki tej postaci farmaceutycznej. Produkcja powinna odbywać się w warunkach ograniczających zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne. Szczególnie ważne jest zapewnienie jakości elementów zaworu. W przypadku zawiesin sprawą najbardziej istotną jest zapewnienie jednorodności.

Wymagania ogólne

1. Stosuje się dwie metody produkcji i napełniania:
 - a) metoda dwuetapowa (napełnianie ciśnieniowe). Substancja czynna jest zawieszana w gazie nośnym (propelencie) o wyższym punkcie wrzenia, odpowiednią ilością tak przygotowanej mieszaniny napełniany jest pojemnik, na którym następnie zaciskany jest zawór dozujący. W drugim etapie poprzez trzpień zaworu wtłaczany jest gaz nośny (propelent) o niższym punkcie wrzenia. Zawiesina substancji czynnej w propelencie jest chłodzona w celu zmniejszenia strat spowodowanych parowaniem;
 - b) metoda jednoetapowa (napełnianie na zimno). Substancja czynna jest zawieszana w mieszaninie gazów nośnych (propelentów) i przechowywana pod zwiększonym ciśnieniem lub w niskiej temperaturze. Tak przygotowaną zawiesiną jest napełniany pojemnik.

Pomieszczenia i urządzenia

2. Wytwarzanie i napełnianie jest prowadzone, o ile jest to możliwe, w systemie zamkniętym.
3. Pomieszczenia, w których znajdują się otwarte produkty lub czyste składniki, mają nawiew filtrowanego powietrza, odpowiadający co najmniej wymaganiom środowiska dla klasy D i posiadają wejścia przez śluzy.

Produkcja i kontrola jakości

4. Zawory dozujące do aerozoli są bardziej złożonymi elementami niż większość części technicznych używanych w produkcji farmaceutycznej. Ich specyfikacje oraz pobieranie prób i badanie powinno to uwzględniać. Szczególnie istotne jest prowadzenie audytów systemu Zapewnienia Jakości u wytwórców zaworów.
5. Wszystkie płyny (np. ciekłe lub gazowe propelenty) są filtrowane w celu usunięcia cząstek większych niż 0.2 μm . Zalecana jest dodatkowa filtracja, jeżeli jest to możliwe, bezpośrednio przed napełnianiem.
6. Pojemniki i zawory są czyszczone według zwalidowanej procedury odpowiedniej do sposobu użycia produktu, aby zapewnić usunięcie wszystkich zanieczyszczeń, takich jak

materiały technologiczne (np. smary) i nadmierne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Po czyszczeniu zawory przechowuje się w czystych, zamkniętych pojemnikach, a także stosuje się odpowiednie środki ostrożności, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń podczas następnych czynności, takich jak pobieranie prób. Pojemniki są dostarczane do linii napełniania po oczyszczeniu lub mogą być czyszczone w linii bezpośrednio przed napełnianiem.

7. Podczas całego procesu napełniania należy zapewnić jednorodność zawiesin w punkcie napełniania.

8. W przypadku stosowania dwuetapowej metody napełniania, w celu uzyskania odpowiedniego składu, konieczne jest zapewnienie, aby masa jaką na obu etapach procesu napełniany jest pojemnik była prawidłowa. Pożądana jest wówczas często stuprocentowa kontrola masy pojemników na każdym etapie procesu.

9. Kontrole pojemników po napełnieniu powinny zapewnić brak nadmiernych przecieków. Każde badanie przecieków jest prowadzone tak, aby uniknąć wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych i pozostawiania wilgoci.

ANEKS 11 SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE

Użyte w Aneksie 11 określenie cykl życia systemu oznacza wszystkie etapy funkcjonowania systemu od wymagań wstępnych aż do wycofania, w tym projektowanie, specyfikacja, programowanie, testowanie, instalacja, eksploatacja i utrzymanie.

Reguła

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich rodzajów systemów skomputeryzowanych stosowanych w ramach działalności podlegającej wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Oprogramowania użytkowe zainstalowane na określonej platformie lub sprzęcie komputerowym, zapewniające określoną funkcjonalność (aplikacje), są zwalidowane, a infrastruktura informatyczna (sprzęt i oprogramowanie, takie jak oprogramowanie sieciowe i systemy operacyjne, umożliwiające działanie aplikacji) jest skwalifikowana.

Zastąpienie systemem skomputeryzowanym operacji wykonywanych manualnie nie może prowadzić do obniżenia jakości produktu, poziomu kontroli procesu czy zapewnienia jakości. Nie może również prowadzić do zwiększenia ogólnego ryzyka procesu.

Zasady ogólne

1. Zarządzanie ryzykiem

Zarządzanie ryzykiem jest stosowane w ciągu całego cyklu życia systemu skomputeryzowanego, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta, spójność danych i jakość produktów. Decyzje związane z zakresem walidacji i kontroli spójności danych, będące częścią systemu zarządzania ryzykiem, opierają się na uzasadnionej i udokumentowanej ocenie ryzyka systemu skomputeryzowanego.

2. Personel

Zapewnia się ścisłą współpracę pomiędzy całym niezbędnym personelem, takim jak osoba odpowiedzialna za proces, administrator systemu komputerowego (osoba odpowiedzialna za

dostępność i utrzymanie systemu skomputeryzowanego oraz bezpieczeństwo danych przechowywanych w systemie), Osoby Wykwalifikowane oraz specjaliści w dziedzinie informatyki.

Wszyscy pracownicy mają odpowiednie kwalifikacje i poziom dostępu do systemu skomputeryzowanego oraz zdefiniowane obowiązki niezbędne do wykonywania swych zadań.

3. Dostawcy i usługodawcy

3.1 Jeżeli niektóre działania są wykonywane przez stronę trzecią, która nie jest bezpośrednio zarządzana przez podmiot posiadający zezwolenie na wytwarzanie lub import (np. dostawców, usługodawców), muszą być podpisane formalne umowy między wytwórcą a tą stroną trzecią. Umowy te zawierają jednoznaczne deklaracje dotyczące odpowiedzialności strony trzeciej. Analogicznie są traktowane działy informatyczne. Działania wymagające takich umów to np.: dostarczanie, instalacja, konfigurowanie, integracja, walidacja, obsługa techniczna (np. przez zdalny dostęp), a także modyfikacje i utrzymanie systemu skomputeryzowanego lub związanych z nim usług czy też przetwarzanie danych.

3.2 Kluczowymi czynnikami przy wyborze dostawcy produktów lub usług są jego kompetencje i rzetelność. Potrzeba przeprowadzenia audytu u dostawcy jest oparta na ocenie ryzyka.

3.3 Dokumentacja dostarczona wraz z produktami będącymi standardowymi pakietami - tj. oprogramowaniem dostępnym na rynku, o którego przydatności do użytku świadczy szeroki zakres użytkowników (COTS - Commercial Off The Shelf Software) - powinna zostać poddana przeglądowi przez uprawnionego użytkownika w celu sprawdzenia, czy produkt spełnia jego wymagania.

3.4 Informacje dotyczące systemu jakości oraz dokumentacja z przeprowadzonego audytu u dostawców lub producentów oprogramowania i stosowanych systemów są dostępne na żądanie inspektorów do spraw wytwarzania Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego.

Faza projektowa

4. Walidacja

4.1 Dokumentacja i raporty walidacyjne obejmują odpowiednie etapy cyklu życia. Wytwórcy uzasadniają, w oparciu o przeprowadzoną ocenę ryzyka, standardy, protokoły, kryteria akceptacji, procedury i zapisy.

4.2 Dokumentacja walidacyjna zawiera zapisy z kontroli zmian (jeżeli dotyczy) oraz raporty z wszelkich odchyleń zaobserwowanych w czasie procesu walidacji.

4.3 Są dostępne aktualne wykazy (inwentaryzacja) wszystkich istotnych systemów i ich funkcjonalność w odniesieniu do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dla systemów o znaczeniu krytycznym jest dostępny aktualny opis zastosowanych rozwiązań fizycznych i logicznych, przepływu danych oraz interfejsów z innymi systemami lub procesami oraz sprzętem komputerowym i oprogramowaniem stosowanym uprzednio, a także stosowane środki bezpieczeństwa.

4.4 Specyfikacje Wymagań Użytkownika (URS - User Requirements Specification) opisują wymagane przez użytkownika funkcje systemu skomputeryzowanego i są oparte na udokumentowanej ocenie ryzyka i wpływu systemu skomputeryzowanego na spełnienie

wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania użytkowników są identyfikowalne w całym cyklu życia.

4.5 Użytkownik uprawniony podejmuje wszelkie uzasadnione kroki w celu zapewnienia, że system skomputeryzowany został stworzony zgodnie z odpowiednim systemem zarządzania jakością. Dostawca jest odpowiednio oceniany.

4.6 W celu walidacji systemów skomputeryzowanych indywidualnie dostosowanych lub zaprojektowanych do prowadzonej działalności klienta powinien zostać przeprowadzony proces, który zapewni formalną ocenę i raport, odnoszące się do jakości i wydajności pomiarów na wszystkich etapach cyklu życia systemu.

4.7 Istnieje ewidencja wykazująca, że zastosowano odpowiednie metody badań i scenariusze testowe. W szczególności bierze się pod uwagę wartości graniczne parametrów systemu (procesu), limity danych i zarządzanie odchyleniami. Istnieje udokumentowana ocena przydatności zautomatyzowanych narzędzi badawczych i środowisk testowych.

4.8 Jeżeli dane są transferowane do innego formatu lub systemu, walidacja powinna obejmować sprawdzenie, czy podczas tego procesu nie zostały zmienione wartości lub znaczenie danych.

Faza działania

5. Dane

W celu zminimalizowania ryzyka skomputeryzowane systemy elektronicznej wymiany danych z innymi systemami zawierają wbudowane odpowiednie elementy kontrolujące poprawność i bezpieczeństwo wprowadzania i przetwarzania danych.

6. Kontrola poprawności

Dla danych krytycznych wprowadzanych ręcznie należy dodatkowo sprawdzić poprawność. Sprawdzenia te mogą być wykonywane przez drugiego operatora lub przy użyciu zwalidowanych narzędzi elektronicznych. Krytyczność i potencjalne konsekwencje błędnie lub nieprawidłowo wprowadzonych do systemu danych podlegają zarządzaniu ryzykiem.

7. Przechowywanie danych

7.1 Dane są zabezpieczone przed uszkodzeniem zarówno fizycznie, jak i w sposób elektroniczny. Przechowywane dane są sprawdzone pod kątem dostępności, poprawności i możliwości odczytu. Dostęp do danych jest zapewniony przez cały okres ich przechowywania.

7.2 Regularnie są wykonywane kopie bezpieczeństwa wszelkich istotnych danych. Spójność i rzetelność kopii zapasowych i możliwość przywrócenia są sprawdzane w trakcie walidacji i okresowo monitorowane.

8. Wydruki

8.1 Jest możliwe czytelne drukowanie danych przechowywanych elektronicznie.

8.2 W przypadku zapisów stanowiących podstawę do zwolnienia serii do obrotu jest możliwe otrzymanie wydruków wskazujących, czy jakiegokolwiek dane zostały zmienione od momentu pierwotnego wprowadzenia (wygenerowania).

9. Dziennik nadzoru

Na podstawie oceny ryzyka rozważa się wbudowanie do systemu komputerowego elementu tworzącego rejestr wszystkich zmian i skreśleń istotnych w aspekcie wymagań Dobrej Praktyki

Wytwarzania (system generujący "dziennik nadzoru"). W celu zmiany lub usunięcia danych istotnych dla wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, powinien zostać udokumentowany powód takiego postępowania. Dzienniki nadzoru są dostępne i możliwe do wygenerowania w postaci zrozumiałych formularzy i regularnie kontrolowane.

10. Zarządzanie zmianami i konfiguracjami

Zmiany systemu skomputeryzowanego, w tym zmiany konfiguracji systemu, są dokonywane jedynie w sposób kontrolowany, zgodnie z określoną procedurą.

11. Ocena okresowa

Systemy skomputeryzowane są okresowo oceniane w celu potwierdzenia, że pozostają one w stanie zwalidowanym i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Ocena ta obejmuje, jeżeli jest to konieczne, bieżący zakres funkcjonalności, zapisy z odchyień, incydentów, problemów, historię aktualizacji, wydajność, niezawodność, bezpieczeństwo i raporty statusu walidacji.

12. Bezpieczeństwo

12.1 W celu ograniczenia dostępu do systemu skomputeryzowanego tylko dla osób upoważnionych są wprowadzone zabezpieczenia fizyczne lub logiczne. Odpowiednimi metodami zapobiegania nieupoważnionym wejściom do systemu mogą być klucze, karty dostępu, osobiste kody z hasłami, dane biometryczne, ograniczony dostęp do sprzętu komputerowego i miejsc przechowywania danych.

12.2 Zakres zabezpieczeń zależy od krytyczności systemu skomputeryzowanego.

12.3 Ustanawianie, zmiana i cofnięcie dostępu są rejestrowane.

12.4 Systemy zarządzania danymi i dokumentami są tak zaprojektowane, aby rejestrować tożsamość osób wprowadzających, potwierdzających i usuwających dane oraz dokonujących w nich zmian, w tym datę i godzinę wykonania czynności.

13. Zarządzanie incydentami

Wszystkie incydenty, nie tylko awarie systemu i błędne dane, są zgłaszane i oceniane. Główna przyczyna incydentu krytycznego jest zidentyfikowana i stanowi podstawę działań korygujących i zapobiegawczych.

14. Autoryzowanie w sposób elektroniczny

Zapisy elektroniczne mogą być autoryzowane w sposób elektroniczny. Autoryzacja spełnia następujące wymagania:

- 1) w obszarze przedsiębiorstwa jest równoważna z podpisem odręcznym;
- 2) jest trwale związana z zapisem, którego dotyczy;
- 3) zawiera datę i godzinę użycia.

15. Zwolnienie serii

System skomputeryzowany, stosowany do rejestrowania certyfikacji i zwolnienia serii, zezwala na przeprowadzanie certyfikacji zwolnienia tylko Osobom Wykwalifikowanym. System skomputeryzowany również jednoznacznie identyfikuje i rejestruje osobę zwalniającą lub certyfikującą serię. Czynności te w obszarze przedsiębiorstwa są autoryzowane w sposób, o którym mowa w pkt 14.

16. Ciągłość działania

W celu prawidłowego funkcjonowania systemów skomputeryzowanych wspierających procesy krytyczne należy wprowadzić przepisy zapewniające ciągłość i dostępność danych, będących

podstawą tych procesów, na wypadek awarii systemu (np. zapisy odręczne lub alternatywny system). Czas potrzebny na wdrożenie rozwiązań alternatywnych jest oparty na ocenie ryzyka i odpowiedni dla danego systemu oraz prowadzonej działalności. Ustalenia te są odpowiednio udokumentowane i sprawdzone.

17. Archiwizacja

Dane mogą być archiwizowane. Dane te są sprawdzone pod kątem dostępności, czytelności i spójności. Jeżeli do systemu mają zostać wprowadzone istotne zmiany (np. zmiana sprzętu komputerowego lub oprogramowania), to jest zapewniona i przetestowana możliwość odzyskiwania danych.

ANEKS 12 ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W WYTWARZANIU PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Uwaga:

Podmiot odpowiedzialny posiadający lub ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przy wytwarzaniu którego jednym z etapów jest napromienianie, odwołuje się także do wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych (Committee for Proprietary Medicinal Products) "Promieniowanie jonizujące w wytwarzaniu produktów leczniczych".

Wprowadzenie

Promieniowanie jonizujące może być w procesie wytwórczym stosowane w różnych celach, takich jak zmniejszanie poziomu zanieczyszczeń biologicznych, do sterylizacji materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów, a także produktów leczniczych pochodzących z krwi. Stosuje się dwa rodzaje promieniowania: promieniowanie gamma z radioaktywnego źródła i promieniowanie elektronowe o wysokiej energii z akceleratora.

Promieniowanie gamma: można zastosować dwie różne metody:

- 1) metodę cykliczną: produkty są ułożone na ustalonych miejscach wokół źródła promieniowania i nie mogą być załadowywane lub wyładowywane podczas ekspozycji na promieniowanie;
- 2) metodę ciągłą: automatyczny transporter przesuwa produkty w komorze radiacyjnej z określoną prędkością i przez określony czas ekspozycji, a następnie wyprowadza je z komory.

Promieniowanie elektronowe: produkt jest przesuwany w strefie działania ciągłego lub impulsowego strumienia elektronów o wysokiej energii (promieniowanie beta), który jest skanowany w obu kierunkach prostopadle do drogi produktu.

Odpowiedzialność

1. Napromieniowywanie może być wykonywane przez wytwórcę produktów leczniczych lub przez przedsiębiorstwo wykonujące takie usługi (wytwórca kontraktowy), każdy z wykonawców ma posiadać stosowne zezwolenia na prowadzenie tego etapu wytwarzania.
2. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za jakość produktu, w tym także za skuteczność napromieniania. W przypadku wykonywania napromieniania przez inny podmiot, zleceniobiorca odpowiada za prawidłowość dostarczenia do każdego pojemnika

dawki wymaganej przez zleceniodawcę (to znaczy do skrajnego opakowania w pojemniku, w którym produkt jest napromieniowywany).

3. Wymagana dawka promieniowania (wraz z dopuszczalnym odchyleniem) jest ustalona podczas uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Dozymetria

4. Dozymetria jest metodą pomiarową absorbowanej dawki promieniowania przy użyciu dozymetrów. Zarówno zrozumienie, jak i poprawne stosowanie tej techniki, jest niezbędne dla walidacji, zatwierdzenia i kontroli procesu.

5. Kalibracja każdej serii rutynowo stosowanych dozymetrów jest odniesiona do wzorców państwowych lub międzynarodowych. Jest przestrzegana ustalona prawnie częstotliwość kalibracji.

6. Do wykreślenia krzywej kalibracji dozymetrów i do pomiarów zmian ich absorbancji po napromienianiu jest stosowany ten sam aparat. Jeżeli stosuje się różne aparaty, to dla każdego z nich ustala się absorbancję bezwzględną.

7. W zależności od typu stosowanego dozymetru, bierze się pod uwagę możliwe przyczyny niedokładności pomiaru, łącznie ze zmianami wilgotności, temperatury, czasu pomiędzy napromienianiem i pomiarem, a także mocy dawki.

8. Długość fali urządzenia stosowanego do pomiarów zmian absorbancji dozymetrów oraz przyrząd używany do pomiarów ich grubości są regularnie kontrolowane i kalibrowane w ustalonych odstępach czasu, w zależności od ich stabilności, zastosowania i użycia.

Walidacja procesu

9. Walidacja jest czynnością mającą na celu udowodnienie, że proces, taki jak dostarczanie określonej dawki promieniowania do produktu, przebiega zgodnie z oczekiwaniami.

Wymagania dotyczące walidacji są pełniej omówione w wytycznych "Stosowanie promieniowania jonizującego w wytwarzaniu produktów leczniczych" (guidance on "The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products").

10. Walidacja obejmuje ustalenie rozkładu dawki w celu określenia przestrzennego rozkładu absorbowanej dawki w obrębie napromienianego pojemnika, wypełnionego w określony sposób produktem.

11. Specyfikacja procesu napromieniania obejmuje co najmniej:

a) szczegóły dotyczące pakowania produktu;

b) sposób rozmieszczenia produktu wewnątrz pojemnika do napromieniania. Jeżeli w pojemniku do napromieniania znajdują się różne produkty, zwraca się szczególną uwagę, aby produkty o dużej gęstości nie otrzymały zaniżonej dawki oraz żeby produkt o dużej gęstości nie przesłaniał innych produktów. Rozmieszczenie różnych produktów ma być określone w specyfikacji i zwalidowane;

c) sposób ułożenia pojemników do napromieniania wokół źródła (napromienianie metodą cykliczną) lub drogę przez komorę (napromienianie metodą ciągłą);

d) maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez produkt (i związaną z tym rutynową dozymetrię);

e) maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez pojemnik do napromieniania i związaną z tym rutynową dozymetrię do kontrolowania absorbowanej dawki;

f) inne parametry procesu, jak np.: moc dawki, maksymalny czas napromieniania, liczbę ekspozycji.

Jeżeli napromienianie jest wykonywane na zlecenie, wymagania określone w lit. d i e specyfikacji procesu napromieniania zawiera się w umowie.

Odbiór techniczny

Reguła

12. Odbiór techniczny polega na uzyskaniu udokumentowanych dowodów, że instalacje służące do napromieniania będą działały stabilnie w obrębie ustalonych wcześniej granic parametrów, jeżeli praca urządzeń odbywa się zgodnie ze specyfikacją procesu. W rozumieniu tego Aneksu przez ustalone granice rozumie się planowane maksymalne i minimalne dawki dostarczane i zaabsorbowane przez pojemniki do napromieniania. Niedopuszczalne są jakiekolwiek zmiany w działaniu urządzenia powodujące, że do pojemnika dostarczane są bez wiedzy operatora dawki znajdujące się poza ustalonymi granicami.

13. Odbiór techniczny obejmuje następujące elementy:

- a) projekt,
- b) pomiar przestrzennego rozkładu dawki,
- c) dokumentację,
- d) wymagania odnośnie powtórnych badań technicznych.

Źródła promieniowania gamma

Projekt

14. Dawka pochłonięta przez poszczególne części pojemnika do napromieniania w każdym punkcie komory radiacyjnej zależy od następujących czynników:

- a) aktywności i geometrii źródła promieniowania,
- b) odległości od źródła promieniowania do napromienianego pojemnika,
- c) okresu napromieniania, kontrolowanego przez ustawienie czasowe lub prędkość transportera,
- d) składu i gęstości materiału, włącznie z innymi produktami umieszczonymi pomiędzy źródłem promieniowania a poszczególnymi częściami pojemnika.

15. Całkowita pochłonięta dawka zależy również od odległości pojemników od źródła promieniowania przy napromienianiu metodą ciągłą lub od ułożenia pojemników w urządzeniu przy napromienianiu metodą cykliczną, a także od liczby cykli ekspozycji.

16. Przy napromieniowywaniu metodą ciągłą z ustaloną ścieżką przejścia produktu oraz przy napromieniowywaniu metodą cykliczną przy ustalonej konfiguracji załadunku, mocy dawki i rodzaju produktu kluczowym parametrem, kontrolowanym przez operatora jest prędkość transportera lub ustawienie czasowe.

Ustalenie przestrzennego rozkładu dawki

17. W celu ustalenia przestrzennego rozkładu dawki, urządzenie do napromieniania wypełnia się pojemnikami do napromieniania zawierającymi atrapy produktu lub produkt modelowy o ujednoliconej gęstości. Dozymetry są umieszczone w co najmniej trzech wypełnionych pojemnikach do napromieniania, przechodzących przez urządzenie do napromieniania i są otoczone przez podobne pojemniki lub atrapy produktu. Jeśli produkt nie jest jednolicie zapakowany, dozymetry są umieszczone w większej liczbie pojemników.

18. Rozmieszczenie dozymetrów zależy od wielkości pojemnika do napromieniania. Na przykład, dla pojemników o wymiarach 1x1x0.5m, może być odpowiednie zastosowanie w całej objętości pojemnika trójwymiarowej siatki o boku 20 cm, obejmującej także jego zewnętrzne powierzchnie. Jeżeli z wcześniejszych pomiarów są znane miejsca występowania dawki minimalnej i maksymalnej, to niektóre dozymetry mogą być usunięte z obszarów występowania dawki średniej i rozmieszczone w obszarze występowania dawek ekstremalnych, tak aby utworzyły w tym obszarze siatkę o boku 10 cm.

19. Postępowanie zgodnie z tą procedurą pozwala na określenie minimalnych i maksymalnych dawek pochłanianych przez produkt i przez pojemnik przy określonych parametrach urządzenia, gęstości produktu i rozmieszczeniu ładunku.

20. Do ustalenia przestrzennego rozkładu dawki najlepiej używać wzorcowych dozymetrów odniesienia, ze względu na ich większą dokładność. Dopuszczalne są dozymetry stosowane do rutynowej kontroli, ale zaleca się umieszczenie dodatkowo dozymetrów odniesienia (wzorcowych) w miejscach, gdzie spodziewamy się występowania dawki minimalnej i maksymalnej oraz w miejscach rutynowej kontroli jednakowych pojemników do napromieniania. Wyniki pomiaru dawek są związane ze zmiennością losową, która może być obliczona na podstawie odchyleń w serii pomiarów.

21. Minimalna obserwowana dawka mierzona rutynowymi dozymetrami, niezbędna do zapewnienia, że wszystkie napromieniane pojemniki otrzymują minimalną wymaganą dawkę, jest ustalona w oparciu o znaną zmienność losową stosowanych dozymetrów rutynowych.

22. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniowywania są utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy te są przechowywane wraz z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

Urządzenia do napromieniowania elektronowego

Projekt

23. Dawka zaabsorbowana przez poszczególne części napromienianego produktu zależy od następujących czynników:

- a) charakterystyki wiązki promieniowania, tj.: energii elektronów, średniego prądu wiązki elektronów, szerokości i równomierności skanowania wiązki,
- b) prędkości transportera,
- c) gęstości i składu produktu,
- d) składu, gęstości i grubości materiału pomiędzy okienkiem, z którego wysyłane jest promieniowanie a poszczególnymi częściami produktu,
- e) odległości pomiędzy okienkiem a pojemnikiem.

24. Najważniejszymi parametrami kontrolowanymi przez operatora są charakterystyka promieniowania i szybkość transportera pojemników.

Ustalanie przestrzennego rozkładu dawki

25. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, umieszcza się dozymetry pomiędzy warstwami jednorodnego absorbentu, tworząc makietę produktu lub pomiędzy warstwami produktów reprezentatywnych o jednolitej gęstości, w taki sposób, aby przynajmniej 10 pomiarów można było wykonać w obrębie maksymalnego zasięgu elektronów (pkt 18-21).

26. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniania są utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy są przechowywane razem z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

Powtórne badania techniczne

27. Badania techniczne należy powtarzać, jeżeli zachodzi zmiana w przebiegu procesu lub w urządzeniu do napromieniania, mogąca powodować zmiany rozkładu dawki w pojemniku do napromieniania (zmiana wiązki źródła). Zakres ponownych badań zależy od zakresu i rodzaju zmian ładunku lub zmian w urządzeniu do napromieniania. W razie jakichkolwiek wątpliwości przeprowadza się powtórne badania.

Pomieszczenia

28. Pomieszczenia są tak zaprojektowane i eksploatowane, aby oddzielić pojemniki napromienione od nienapromienionych w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku umieszczenia materiałów w zamkniętych pojemnikach do napromieniania, nie jest konieczne oddzielanie materiałów farmaceutycznych od niefarmaceutycznych, pod warunkiem, że nie ma ryzyka wzajemnych zanieczyszczeń. Należy wykluczyć możliwość zanieczyszczenia produktów radionuklidami ze źródła.

Proces napromieniania

29. Produkt jest zapakowany w pojemnikach do napromieniania zgodnie z określoną, ustaloną podczas walidacji konfiguracją załadunku.

30. W czasie procesu, dawka promieniowania dochodząca do pojemników jest kontrolowana z zastosowaniem zwalidowanych procedur dozymetrycznych. Zależność pomiędzy pomiarem dawki i dawką absorbowaną przez produkt, znajdujący się wewnątrz pojemnika ma być ustalona podczas kwalifikacji urządzeń i walidacji procesu.

31. W celu odróżnienia pojemników napromienianych od nienapromienianych są stosowane pomocniczo wskaźniki promieniowania. Nie należy ich stosować jako jedyne sposoby rozróżnienia pojemników i potwierdzenia prawidłowości procesu.

32. Proces z mieszanym załadunkiem w obrębie komory do napromieniania może być wykonywany tylko wówczas, gdy wiadomo z prób przeprowadzonych przy kwalifikacji lub innych danych doświadczalnych, że dawka promieniowania otrzymywana przez pojedyncze pojemniki utrzymuje się w obrębie określonych granic.

33. Jeśli wymagana dawka promieniowania jest planowo podawana podczas więcej niż jednej ekspozycji lub podczas więcej niż jednego przejścia przez urządzenie do napromieniania, ma to być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym. Jest ustalony łączny czas trwania procesu. Podmiot odpowiedzialny jest informowany o nieplanowanych przerwach podczas napromieniania, jeżeli z powodu tych przerw okres napromieniania jest dłuższy niż wcześniej ustalony.

34. Produkty nienapromienione muszą być stale oddzielone od produktów napromienionych. Służy temu stosowanie wskaźników promieniowania (pkt 31) lub odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń (pkt 28).

Źródła promieniowania gamma

35. Przy napromienianiu metodą ciągłą, dozymetry są umieszczone tak, aby przez cały czas przynajmniej dwa były ekspozowane na promieniowanie.

36. Przy systemie napromieniania metodą cykliczną, przynajmniej dwa dozymetry są umieszczone w miejscach odpowiadających dawce minimalnej.

37. Przy napromienianiu metodą ciągłą istnieje wskaźnik prawidłowej pozycji źródła i blokada zatrzymująca transporter w przypadku jego nieodpowiedniej pozycji. Szybkość transportera jest w sposób ciągły kontrolowana i rejestrowana.

38. Przy napromienianiu metodą cykliczną przesuwanie kapsuł z radionuklidem i czas ekspozycji są dla każdej serii kontrolowane i rejestrowane.

39. Dla uzyskania założonej dawki promieniowania wymagane jest określenie odpowiedniego ustawienia miernika czasu lub szybkości transportera. Okres ważności kalibracji miernika czasu lub szybkości jest zarejestrowany i przestrzegany.

Źródła promieniowania elektronowego

40. Dozymetr jest umieszczony w każdym pojemniku.

41. Średni prąd wiązki, energię elektronów, szerokość wiązki i szybkość transportera rejestruje się w sposób ciągły. Parametry inne niż szybkość transportera utrzymują się w określonych, ustalonych podczas kwalifikacji, granicach, ponieważ mogą one spowodować natychmiastowe zmiany warunków napromieniania.

Dokumentacja

42. Liczba pojemników otrzymanych, napromienionych i wysłanych powinna być zgodna i odnotowana w dokumentacji. Wszelkie rozbieżności należy odnotować i wyjaśnić.

43. Operator urządzenia potwierdza na piśmie zakres dawek otrzymanych przez każdy napromieniony pojemnik w obrębie serii bądź dostawy.

44. Raporty przebiegu procesu i kontroli dla każdej napromienionej serii są sprawdzane i podpisywane przez wyznaczoną osobę odpowiedzialną oraz archiwizowane. Sposób i miejsce przechowywania dokumentów są uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym.

45. Dokumentacja związana z kwalifikacją urządzeń i walidacją procesu jest przechowywana przez rok po upływie daty ważności lub co najmniej przez 5 lat po zwolnieniu ostatniego produktu napromienionego w danym urządzeniu w zależności od tego, który z tych terminów jest dłuższy.

Kontrola mikrobiologiczna

46. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za kontrolę mikrobiologiczną, która obejmuje monitorowanie środowiska, w którym produkt jest wytwarzany oraz kontroli produktu przed napromienianiem, zgodnie z dokumentacją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

ANEKS 13 WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w Aneksie 13 określenia oznaczają:

- 1) dostarczanie - operacja pakowania w celu wyekspediowania i operacja wysyłki zamówionych badanych produktów leczniczych;
- 2) kod randomizacyjny - wykaz, który zawiera informacje o przydziale, przeprowadzonym w procesie randomizacji, każdego z uczestników badania do danej grupy terapeutycznej;
- 3) odślepianie - ujawnienie tożsamości produktu zaślepionego;
- 4) Podstawowa Dokumentacja Produktu - dokumentacja referencyjna zawierająca informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji badanego produktu leczniczego;
- 5) produkt porównawczy - produkt w fazie rozwojowej lub produkt dopuszczony do obrotu, lub placebo używane jako produkt referencyjny w badaniach klinicznych;
- 6) randomizacja - proces przydzielenia uczestników badania do jednej z grup terapeutycznych (leczonej lub kontrolnej), z zastosowaniem doboru losowego do ustalenia przydziału;
- 7) zamówienie - zlecenie przetwarzania, opakowania lub dostarczenia określonej ilości opakowań badanego produktu leczniczego;
- 8) zaślepianie - celowe zamaskowanie tożsamości produktu zgodnie z instrukcjami sponsora.

Reguła

Badane produkty lecznicze są produkowane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych. Pod uwagę są także wzięte przewodniki publikowane przez Komisję Europejską, w przypadkach gdy mają one zastosowanie do poszczególnych etapów rozwoju produktu. Procedury umożliwiają wprowadzanie zmian w miarę wzrostu wiedzy o procesie i w zależności od etapu rozwoju produktu. W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami dopuszczonymi do obrotu. Zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania badanych produktów leczniczych ma na celu zapewnienie, że uczestnik badania nie będzie narażony na ryzyko i że wyniki badań klinicznych nie będą obciążone negatywnym wpływem w zakresie bezpieczeństwa, jakości i skuteczności, pochodzącym z niewłaściwego wytwarzania. Jednocześnie zamiarem jest zapewnienie, że istnieje zgodność pomiędzy seriami tego samego badanego produktu leczniczego, używanego w tych samych albo różnych badaniach klinicznych, oraz że zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego są odpowiednio uzasadnione i dokumentowane. Stopień komplikacji w wytwarzaniu badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, ze względu na brak ustalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych,

odpowiednich projektów zmieniających się opakowań, potrzeby randomizacji i zaślepienia oraz wzrostu ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto może istnieć niepełna wiedza na temat potencji i toksyczności produktu, brak pełnej walidacji procesu bądź produkt posiadający dopuszczenie do obrotu może być przepakowany lub w pewnym stopniu zmodyfikowany. Te zadania wymagają zaangażowania personelu w pełni rozumiejącego i przeszkolonego w zakresie zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wymagana jest współpraca ze sponsorami badań, którzy biorą całkowitą odpowiedzialność za wszystkie aspekty badań klinicznych, włącznie z jakością badanego produktu leczniczego. Wzrost stopnia skomplikowania operacji wytwarzania wymaga wysoce skutecznego systemu Zapewnienia Jakości. Ten Aneks zawiera również wymagania będące uzupełnieniem i powiązaniem z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej, dotyczące zamawiania, dystrybucji, zwrotu dostaw produktów z badań klinicznych.

Inne produkty lecznicze używane w badaniu klinicznym

Osobom uczestniczącym w badaniach mogą być podawane produkty inne niż produkt badany lub produkt porównawczy. Produkty takie mogą służyć do leczenia wspomagającego lub doraźnego, ze wskazań profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych, lub do zapewnienia uczestnikowi badania odpowiedniej opieki medycznej. Mogą one być również stosowane zgodnie z protokołem badania w celu wywołania pewnej reakcji fizjologicznej. Takie produkty nie są badanymi produktami leczniczymi, mogą jednak być dostarczane przez sponsora lub badacza. Zadaniem sponsora jest zapewnienie zgodności takich produktów z treścią dokumentacji przedstawianej Prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, przy uwzględnieniu pochodzenia materiału, tego, czy podlega dopuszczeniu do obrotu, oraz tego, czy był przepakowany. Zaleca się, aby przy wykonywaniu takich zadań korzystać z rady i uczestnictwa Osoby Wykwalifikowanej.

Zezwolenie na wytwarzanie i rekonstytucja

Przedmiotem uzyskiwania zezwolenia na wytwarzanie lub import jest zarówno: całkowite jak i częściowe wytwarzanie badanych produktów leczniczych, jak również różne procesy rozdziału, pakowania lub wyglądu badanego produktu. Zezwolenie nie jest wymagane dla procesu rekonstytucji przeprowadzanego zgodnie z wymaganiami dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych albo wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Dla celów udzielenia zezwolenia na wytwarzanie lub import badanego produktu leczniczego, rekonstytucja jest rozumiana jako prosty proces:

- 1) rozpuszczania lub rozrabiania badanego produktu leczniczego w celu podania go uczestnikowi badania lub
- 2) rozcieńczania lub mieszania badanego produktu leczniczego (badanych produktów leczniczych) z inną substancją używaną jako nośnik w celu podania go.

Rekonstytucja nie jest mieszaniem kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego. Proces rekonstytucji może być zdefiniowany

tylko dla już istniejącego badanego produktu leczniczego. Rekonstytucja ma zostać przeprowadzona tak szybko, jak jest to wykonywalne przed podaniem. Proces ten ma być zdefiniowany we wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (IMP dossier) oraz w protokole badania klinicznego lub powiązonym dokumencie, dostępnym w ośrodku.

Zarządzanie Jakością

1. System Jakości opracowany, ustanowiony i sprawdzony przez wytwórcę lub importera powinien zostać przedstawiony w pisemnych procedurach dostępnych dla sponsora, z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wymagań odnoszących się do badanych produktów leczniczych.
2. Specyfikacje produktu i instrukcje wytwarzania mogą ulegać zmianom podczas rozwoju, ale jest zapewniona pełna kontrola i możliwość odtworzenia historii wprowadzanych zmian.

Personel

3. Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z badanymi produktami leczniczymi są odpowiednio przeszkoleni w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów. Nawet w przypadku gdy ilość zatrudnionego personelu jest mała, każda seria jest wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości.
 4. Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że stosowane są systemy, które spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, i ma szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego i procesów badań klinicznych.
- (Wymagania dla Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do certyfikacji badanych produktów leczniczych zawierają pkt 38-41.)

Pomieszczenia i urządzenia

5. Wiedza na temat toksyczności, potencji i ewentualnych właściwości uczulających badanych produktów leczniczych może być niepełna, wymusza to konieczność ograniczenia do minimum ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Projekt urządzeń i pomieszczeń, kontrole lub metody badań i limity akceptacji stosowane po czyszczeniu odzwierciedlają rodzaj tego ryzyka. Jeżeli jest to zasadne, bierze się pod uwagę możliwość prowadzenia kampanii produkcyjnych. Przy wyborze rozpuszczalnika do czyszczenia bierze się pod uwagę rozpuszczalność produktu.

DOKUMENTACJA

Specyfikacje i instrukcje

6. Specyfikacje (materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych), receptury wytwarzania oraz instrukcje dotyczące przetwarzania i pakowania oddają aktualny stan wiedzy w sposób wyczerpujący. Dokumenty te są okresowo przeglądane w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem i, jeśli jest to konieczne, aktualizowane. Każda nowa wersja uwzględnia najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, wymogi prawne i farmakopealne oraz

odwołuje się do poprzedniej wersji, w celu zapewnienia możliwości porównania z poprzednim dokumentem. Wprowadzanie wszelkich zmian odbywa się zgodnie z pisemnymi procedurami, które uwzględniają każdy możliwy wpływ tych zmian na jakość produktu (np. na stabilność i biorównowagę).

7. Uzasadnienie wprowadzanych zmian jest zapisane, a konsekwencje zmian dla jakości produktu i kontynuacji badań klinicznych są wyjaśniane i dokumentowane. O istotnych zmianach, które wymagają wniosku w zakresie poprawek w IMP dossier i zgłoszenia Organowi Kompetentnemu mówi przewodnik CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) w sprawie wymagań dla chemicznej i farmaceutycznej dokumentacji jakościowej odnośnie do produktów leczniczych w badaniach klinicznych.

Zamówienie

8. Zamówienie na badany produkt zawiera dyspozycję przetworzenia lub zapakowania określonej liczby dawek jednostkowych lub dystrybucji i jest złożone wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu. Jest to dokonane w formie pisemnej (ale może być przekazane w formie elektronicznej) oraz jest na tyle precyzyjne, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności, jest formalnie zatwierdzone i odnosi się odpowiednio do Podstawowej Dokumentacji Produktu i do odpowiednich protokołów badań klinicznych.

Podstawowa dokumentacja produktu

9. Podstawowa Dokumentacja Produktu podlega ciągłej aktualizacji, w miarę postępu rozwoju produktu, zapewniając możliwość prześledzenia zmian w stosunku do poprzednich wersji. Wymienione poniżej dokumenty nie stanowią enumeratywnego wyliczenia. Zawartość dokumentacji będzie różna w zależności od produktu i stopnia rozwoju. Informacje zawarte w dokumentacji stanowią podstawę do oceny przez Osobę Wykwalifikowaną, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia i dlatego ta dokumentacja ma być dla niej dostępna. Jeżeli różne etapy wytwarzania są przeprowadzane w różnych miejscach i różne Osoby Wykwalifikowane są odpowiedzialne za te etapy, możliwe jest tworzenie oddzielnych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do odpowiednich działań wykonywanych w tych miejscach. Podstawowa Dokumentacja Produktu zawiera co najmniej następujące dokumenty lub do nich odsyła:

- 1) specyfikacje i metody analityczne dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych;
- 2) metody wytwarzania;
- 3) badania procesu i metody badania procesu;
- 4) zatwierdzony wzór etykiety;
- 5) odpowiednie protokoły badań klinicznych i kody randomizacji, jeżeli jest to zasadne;
- 6) odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceniodawcami, jeżeli jest to zasadne;
- 7) wyniki badań stabilności;
- 8) warunki przechowywania i transportu.

Receptura i instrukcje przetwarzania

10. Istnieją jasne, odpowiednie instrukcje i pisemne zapisy dla każdej operacji wytwórczej i każdej dostawy. Jeśli dana operacja nie jest powtarzana, tworzenie Receptury i Instrukcji Przetwarzania nie jest konieczne. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdą zastosowanie w produkcji rutynowej, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

11. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu są wykorzystane przy tworzeniu szczegółowych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, warunków przechowywania i dystrybucji.

Instrukcje pakowania

12. Badane produkty lecznicze są zwykle pakowane indywidualnie dla każdego uczestnika włączonego do badań klinicznych. Liczba opakowań powinna zostać określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do wykonania kontroli jakości oraz prób archiwalnych przewidzianych do przechowania. Dokonuje się odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić uwzględnienie odpowiedniej ilości każdego z wymaganych produktów na każdym etapie przetwarzania.

Zapisy przetwarzania, badania i pakowania serii

13. Zapisy serii zawierają informacje na tyle szczegółowe, aby umożliwiły one dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Zapisy zawierają wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, które zwiększają wiedzę o produkcji i prowadzą do usprawnienia operacji wytwarzania.

14. Zapisy wytwarzania serii są przechowywane co najmniej przez pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto daną serię.

PRODUKCJA

Materiały opakowaniowe

15. Specyfikacje oraz badania w ramach kontroli jakości uwzględniają wymagania zapobiegające nieumyślnym odśledziom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.

Operacje wytwarzania

16. W fazie prac badawczo-rozwojowych są określone krytyczne parametry, które mają zastosowanie do kontroli procesu. Na podstawie posiadanych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposób kontroli procesu. Wymagana jest dokładna analiza procesu przez kluczowy personel, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągła ich aktualizacja zgodnie z doświadczeniem zdobywanym w produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów jest uzasadnione na podstawie wiedzy dostępnej w tym czasie.

17. Procesy produkcji badanych produktów leczniczych nie muszą być walidowane w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale skwalifikowane są pomieszczenia i urządzenia. Dla

produkcji sterylnej, walidacja procesów sterylizacji jest przeprowadzana według takich samych standardów, jakie stosuje się przy walidacji produktów dopuszczonych do obrotu. W celu zapewnienia bezpieczeństwa produktów pochodzenia biotechnologicznego istnieje możliwość udowodnienia, kiedy jest to wymagane, że inaktywacja lub usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego została dokonana zgodnie z zasadami naukowymi i technicznymi określonymi w dostępnych przewodnikach w tym zakresie.

18. Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej wielkości serii. W tych przypadkach, liczba napełnionych jednostek może odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. Jeżeli ma to zastosowanie oraz odzwierciedla proces, to w celu symulacji danego procesu napełnia się pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie ręczne lub półautomatyczne stanowią poważne zagrożenie dla sterylności, co należy uwzględnić przy szkoleniu operatorów oraz walidacji techniki pracy aseptycznej poszczególnych operatorów.

Wymagania dotyczące produktu porównawczego

19. Jeżeli produkt jest modyfikowany, zbiera się dane (np. dotyczące stabilności, dostępności farmaceutycznej i biologicznej) w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotną charakterystykę produktu.

20. Termin ważności produktu porównawczego, w jego oryginalnym opakowaniu, może nie mieć zastosowania w odniesieniu do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub wykazywać niezgodność z danym produktem. Odpowiedni termin przydatności, uwzględniający właściwości produktu, cechy pojemnika oraz warunki przechowywania produktu, jest ustalony przez sponsora lub w jego imieniu i podany na etykiecie. Taki termin jest uzasadniony i nie przekracza terminu ważności produktu w opakowaniu oryginalnym. Istnieje zgodność terminu ważności z czasem trwania badań klinicznych.

Operacje zaślepienia

21. W badaniu prowadzonym metodą ślepej próby tworzy się system zapewniający, że zaślepienie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwala na identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, jeżeli jest to konieczne, włączając numer jego serii. Zapewnia się możliwość szybkiego odsłepienia w nagłych wypadkach.

Kod randomizacyjny

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odcodowanie są opisane w procedurach. Prowadzi się odpowiednią dokumentację tych procesów.

Pakowanie

23. W czasie pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami na tej samej linii pakującej. Minimalizuje się ryzyko pomylenia produktów przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, zależnie od potrzeb, oraz przez odpowiednie przeszkolenie pracowników.

24. Proces pakowania i oznakowanie badanych produktów leczniczych jest na ogół bardziej skomplikowany i sprzyja możliwości powstawania błędów (które są także trudniejsze do wykrycia) niż w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy używane są zaślepione produkty o podobnym wyglądzie zewnętrznym. Powinny zostać wzmożone środki ostrożności zapobiegające błędom przy oznakowaniu, takie jak: rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii, prowadzenie sprawdzeń podczas kontroli procesu przez odpowiednio wyszkolony personel.

25. Opakowanie ma zapewnić dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Wszelkie ślady otwierania lub manipulacji opakowaniem zewnętrznym w czasie transportu powinny być wyraźnie widoczne.

Oznakowanie

26. Tabela 1 podsumowuje treść pkt 26-30. Oznakowanie odbywa się zgodnie z wymogami podanymi w niniejszym rozporządzeniu. Na etykietach są zawarte poniższe informacje, chyba że ich brak jest uzasadniony, np. ze względu na centralny elektroniczny system randomizacji:

- 1) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach);
 - 2) postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator oraz moc lub siła działania;
 - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty;
 - 6) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w pkt 1 lub 4);
 - 7) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt);
 - 8) ostrzeżenie "Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych" lub podobne sformułowanie;
 - 9) warunki przechowywania;
 - 10) okres stosowania (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok, w sposób jednoznaczny);
 - 11) ostrzeżenie "chronić przed dziećmi", z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
27. Adresu i numeru telefonu głównej osoby kontaktowej będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach nie podaje się na etykiecie, jeżeli uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę

zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie.

28. Informacje są podane w języku polskim. Informacje wymienione w pkt 26 są podane na opakowaniu bezpośrednim i opakowaniu zewnętrznym (z wyłączeniem przypadków określonych w pkt 29 i 30). Wymagania dotyczące treści etykiety na opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym są przedstawione w tabeli 1. Etykieta może także zawierać informacje w innych językach.

29. Jeżeli produkt jest dostarczony uczestnikowi badania lub osobie podającej lek w opakowaniu bezpośrednim razem z opakowaniem zewnętrznym i opakowanie zewnętrzne zawiera informacje wymienione w pkt 26, na etykiecie opakowania bezpośredniego (lub na danym dołączonym zamkniętym urządzeniu dozującym, które zawiera opakowanie bezpośrednie) są zawarte następujące informacje:

- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
- 2) postać farmaceutyczna, droga podania (w przypadku stałych postaci doustnych informacja ta może być pominięta), liczba dawek jednostkowych oraz, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub siła działania;
- 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
- 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
- 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.

30. Jeżeli opakowanie bezpośrednie ma postać blistrów lub małych jednostkowych opakowań bezpośrednich, takich jak ampułki, na których nie można zamieścić informacji, o których mowa w pkt 26, dołącza się opakowanie zewnętrzne z etykietą zawierającą te informacje. W takim przypadku opakowanie bezpośrednie zawiera następujące informacje:

- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
- 2) droga podania (nie ma wymogu jej podawania dla doustnych postaci stałych) i, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub siła działania;
- 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
- 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
- 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.

31. Na opakowaniu zewnętrznym mogą być również umieszczone symbole lub piktogramy służące wyjaśnieniu niektórych informacji, o których mowa wyżej. Mogą być także przedstawione informacje dodatkowe, takie jak odpowiednie ostrzeżenia i instrukcje postępowania.

32. W odniesieniu do badań klinicznych, następujące informacje są dodane do opakowania oryginalnego, ale nie zasłaniają one oryginalnej etykiety:

- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza;
- 2) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza i uczestnika badania.

33. Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, przytwierdza się dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której podaje się nową datę przydatności i

powtarza numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii. Czynność ta jest przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe, jest wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. Czynność dodatkowego oznakowania jest wykonana zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeżeli ma to zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie oraz jest sprawdzona przez drugą osobę. Dodatkowe etykietowanie jest odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii.

KONTROLA JAKOŚCI

34. Badania pełnią ważniejszą rolę w zapewnieniu, że każda seria jest zgodna ze specyfikacją, ponieważ procesy mogły nie zostać wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane.

35. Kontrola jakości jest wykonywana zgodnie z Podstawową Dokumentacją Produktu i zgodnie z informacją podaną w zgłoszeniu badania klinicznego. Prowadzi się i dokumentuje weryfikację skuteczności zaślepienia.

36. Próby są przechowywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbkami niezbędnymi do badań analitycznych, i po drugie, aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczane do następujących dwóch kategorii: Próba referencyjna: próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, produktu zapakowanego w opakowanie bezpośrednie lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie. Jeżeli stabilność produktu pozwala, przechowuje się próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (np. w tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

Próba archiwalna: próba zapakowanej jednostki z serii produktu końcowego dla każdego cyklu procesu. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki dla pacjenta, numeru serii czy daty ważności.

W wielu przypadkach próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, np. jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie. Próby referencyjne i archiwalne badanego produktu leczniczego, włączając produkt zaślepiiony, są przechowywane przynajmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu badania klinicznego, w którym dana seria została użyta, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Zaleca się przechowywanie prób archiwalnych do czasu przygotowania sprawozdania z badań klinicznych, aby umożliwić ostateczną identyfikację produktu oraz jako część dochodzenia w związku z niespójnością wyników badania klinicznego.

37. Miejsce przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych jest określone w pisemnej umowie między sponsorem a wytwórcą i jest dostępne dla Organu Kompetentnego. Próby

referencyjne są przechowywane na obszarze Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, z którym została zawarta odpowiednia umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA - Mutual Recognition Agreement) zapewniająca, że wytwórca badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważne do wymagań obowiązujących w krajach Unii Europejskiej. W wyjątkowych okolicznościach próbki referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale przypadek taki należy uzasadnić i udokumentować w umowie kontraktowej między sponsorem a importerem w Unii Europejskiej oraz wytwórcą w kraju trzecim. Próby referencyjne są przechowywane w odpowiedniej ilości wystarczającej na przeprowadzenie dwóch pełnych analiz serii, zgodnie z Podstawową Dokumentacją Badanego Produktu Leczniczego złożoną w momencie wnioskowania o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne. W przypadku prób archiwalnych wystarczająca może być informacja o opakowaniu końcowym produktu w formie opisowej lub elektronicznej, jeżeli opisy te dostarczają dostatecznej informacji. W przypadku zapisów elektronicznych system komputerowy spełnia wymagania Aneksu 11.

ZWOLNIENIE SERII

38. Zwolnienie badanych produktów leczniczych (pkt 43) nie może nastąpić przed poświadczeniem przez Osobę Wykwalifikowaną, że zostały spełnione wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

39. Przed zwolnieniem Osoba Wykwalifikowana bierze pod uwagę następujące okoliczności, które wymienione są w tabeli nr 2:

- 1) produkt został wytworzony na obszarze Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, ale nie jest dopuszczony do obrotu na obszarze Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym - należy zapewnić, że dana seria produktu leczniczego została wytworzona i poddana kontroli zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i zgodnie z dokumentacją badania klinicznego;
- 2) produkt pozyskany na wolnym rynku na obszarze Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, niezależnie od miejsca wytwarzania: postępowanie jest takie jak opisane powyżej, jednakże zakres poświadczenia może być ograniczony do zapewnienia, że zarówno produkty, jak i wszelkie dalsze przetwarzanie dla celów zaślepienia, pakowania swoistego dla badania klinicznego oraz oznakowania są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych. Podstawowa Dokumentacja Produktu będzie miała analogicznie ograniczony zakres (pkt 9);
- 3) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego: dana seria produktu została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i zgodnie z dokumentacją badania klinicznego; jeżeli produkty do badań są importowane z

kraju trzeciego posiadającego umowę o wzajemnym uznawaniu zawartą ze Wspólnotą Europejską (MRA - Mutual Recognition Agreement), podlegają równoważnym przepisom Dobrej Praktyki Wytwarzania z zastrzeżeniem, że każda taka umowa odnosi się do danego produktu; jeżeli nie istnieje MRA, Osoba Wykwalifikowana ustala po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanym u wytwórcy, że obowiązują równoważne przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania; wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy; w obu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może wydać poświadczenie na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego (pkt 40);

4) w przypadku importowanych produktów porównawczych, w odniesieniu do których nie można uzyskać odpowiedniej pewności, będącej podstawą do wydania poświadczenia stwierdzającego, że każda seria została wytworzona zgodnie z równoważnymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że dana seria produktu została poddana odpowiednim analizom, badaniom lub kontrolom koniecznym do potwierdzenia jej jakości zgodnie z dokumentacją badania klinicznego.

40. Ocena każdej serii w celu poświadczenia przed zwolnieniem może obejmować:

- 1) zapisy serii, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli procesu oraz raporty zwolnienia serii wykazujące zgodność produktu z podstawową dokumentacją produktu, zamówieniem, protokołem badania i kodem randomizacyjnym; dokumentacja zawiera informacje o wszystkich odstępstwach lub planowanych zmianach oraz wszelkie wynikające z nich dodatkowe kontrole lub badania oraz powinna zostać sporządzona i potwierdzona przez pracownika do tego upoważnionego, zgodnie z systemem jakości,
- 2) warunki produkcji,
- 3) status walidacji, wyposażenia pomieszczeń, procesów i metod,
- 4) badanie gotowych opakowań,
- 5) w razie potrzeby, wyniki wszelkich analiz lub badań wykonanych po dokonaniu importu,
- 6) raporty dotyczące stabilności,
- 7) źródło pochodzenia oraz weryfikacje dotyczące warunków przechowywania i transportu,
- 8) raporty z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy,
- 9) dokumenty poświadczające, że wytwórca posiada zezwolenie odpowiednich władz w kraju eksportera na wytwarzanie badanych produktów leczniczych lub produktów porównawczych przeznaczonych na eksport,
- 10) w razie potrzeby, wymogi prawne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, mogące mieć zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wszystkie oficjalne potwierdzenia przestrzegania przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania w kraju wytwórcy,
- 11) wszystkie inne czynniki znane Osobie Wykwalifikowanej, mające znaczenie dla jakości serii

- znaczenie powyższych elementów zależy od kraju pochodzenia produktu, wytwórcy, statusu produktu (posiadający lub nie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na obszarze Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub kraju trzeciego) oraz etapu rozwoju produktu.

Sponsor upewnia się, że dane uwzględnione przez Osobę Wykwalifikowaną w czasie certyfikacji serii są zgodne z informacjami zgłoszonymi, zgodnie z przepisami dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych (pkt 44).

41. Postępowanie w przypadkach, kiedy badane produkty lecznicze są wytwarzane i pakowane w różnych miejscach wytwarzania pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, jest zgodne z Aneks 16 do niniejszego załącznika.
42. Tam gdzie pozwalają na to przepisy odrębne, pakowanie i oznakowanie jest wykonywane w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Zgodnie z tymi przepisami, nie wymaga się od Osoby Wykwalifikowanej certyfikowania tych operacji. Sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że te operacje są właściwie udokumentowane i zostały przeprowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Sponsor w tym zakresie korzysta z porad Osoby Wykwalifikowanej.

DYSTRYBUCJA

43. Badane produkty lecznicze pozostają pod nadzorem sponsora do zakończenia dwustopniowej procedury, do której należą: certyfikacja przez Osobę Wykwalifikowaną oraz zwolnienie przez sponsora do użycia w badaniu klinicznym po wypełnieniu wymagań określonych w przepisach dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych. Obydwa stopnie są zarejestrowane i zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu sponsora. Sponsor zapewnia, że są one zgodne z danymi zgłoszonymi w momencie ubiegania się o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne oraz ze szczegółowymi danymi uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną. Powinny zostać ustalone odpowiednie przygotowania zapewniające tę zgodność. W praktyce można to osiągnąć przez proces kontroli zmian w Podstawowej Dokumentacji Produktu oraz uwzględnienie w umowie kontraktowej między Osobą Wykwalifikowaną a sponsorem.
44. Dystrybucja badanych produktów leczniczych odbywa się zgodnie z instrukcją podaną przez sponsora lub w jego imieniu w zleceniu dystrybucji.
45. Dokumenty służące do odkodowania są dostępne, zanim badane produkty lecznicze zostaną przesłane do ośrodka badawczego.
46. Utrzymuje się szczegółową dokumentację inwentaryzacyjną dostaw badanego produktu wysłanych przez wytwórcę lub dostawcę. Szczególnie uwzględnia się w niej dane identyfikujące odbiorców.
47. Przekazywanie badanych produktów leczniczych z jednego ośrodka badawczego do innego odbywa się wyjątkowo. Takie przekazywanie uwzględnia się w treści standardowych procedur operacyjnych. W ramach oceny przydatności produktu do przekazania, dokonuje się przeglądu historii produktu w czasie, kiedy był on poza kontrolą wytwórcy, na przykład przez sprawdzenie sprawozdań z monitorowania badania oraz zapisów warunków przechowywania w pierwotnym ośrodku badawczym. Należy przy tym zasięgnąć rady Osoby Wykwalifikowanej. Jeżeli jest to konieczne, produkt powinien zostać zwrócony do wytwórcy lub innego autoryzowanego wytwórcy w celu ponownego oznakowania i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Przechowuje się dokumentację i zapewnia pełną możliwość śledzenia historii badanego produktu leczniczego.

REKLAMACJE

48. Wnioski z wszelkich postępowań wyjaśniających prowadzonych w związku z reklamacjami dotyczącymi jakości produktu są szczegółowo rozważone przez wytwórcę lub importera i sponsora (jeśli są to różne podmioty), z udziałem Osoby Wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za badanie kliniczne, w celu dokonania oceny wszelkich możliwych wpływów przyczyny reklamacji na badanie kliniczne, dalsze prace nad rozwojem produktu oraz na uczestników badania.

WYCOFANIA I ZWROTY

Wycofania

49. Procedury odbioru badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru jest uzgadniane przez sponsora we współpracy z wytwórcą lub importerem, jeśli są to różne podmioty. Badacz i osoba monitorująca powinni znać swoje obowiązki objęte procedurą odbioru.

50. Sponsor ma zapewnić, że dostawca produktu porównawczego lub innego leku używanego w trakcie badań klinicznych posiada system przekazywania informacji sponsorowi o konieczności wycofania każdego dostarczonego przez siebie produktu.

Zwroty

51. Badane produkty lecznicze podlegają zwrotowi zgodnie z warunkami określonymi przez sponsora, określonymi w pisemnych, zatwierdzonych przez upoważnione osoby procedurach.

52. Zwrócone badane produkty lecznicze są czytelnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, dedykowanym obszarze. Przechowuje się dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów do badań.

NISZCZENIE

53. Sponsor odpowiada za niszczenie niewykorzystanych lub zwróconych badanych produktów leczniczych. Produkty te nie mogą zostać zniszczone bez uprzedniej pisemnej zgody sponsora.

54. Ilości dostarczonego, wykorzystanego oraz zwróconego produktu są dokumentowane, uzgadniane i weryfikowane przez sponsora lub w jego imieniu, w odniesieniu do każdego ośrodka badawczego i każdego okresu badania. Zniszczenie badanych produktów leczniczych, których nie wykorzystano w danym ośrodku badawczym lub danym okresie badania, następuje wyłącznie wtedy, kiedy wszelkie niezgodności zostały zbadane i wyjaśnione, a uzgodnienia zostały zaakceptowane. Dokumentowanie operacji niszczenia jest prowadzone w sposób pozwalający na rozliczenie wszystkich operacji. Dokumentacja jest przechowywana przez sponsora.

55. W przypadku zniszczenia badanych produktów leczniczych, opatrzony datą certyfikat zniszczenia lub dowód zniszczenia powinien zostać dostarczony sponsorowi. Dokumenty jednoznacznie identyfikują lub umożliwiają identyfikację numerów serii lub pacjentów, dla których produkt był przeznaczony, oraz wskazują rzeczywiste ilości zniszczonego produktu.

TABELA 1. PODSUMOWANIE SZCZEGÓŁÓW DOTYCZĄCYCH OZNAKOWANIA (pkt 26-30)

PRZYPADEK OGÓLNY	
Zarówno dla opakowania zewnętrznego, jak i bezpośredniego pkt 26	
a)	<div> <div> nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacja prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach), postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych, nazwisko lub identyfikator i moc lub siła działania, numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania, kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu, Numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty, </div> <div> Szczegóły a¹⁾ do k </div> </div>
b)	
c)	
d)	
e)	
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE	
Kiedy opakowanie bezpośrednie istnieje razem z opakowaniem zewnętrznym pkt 29 ⁵⁾	
f)	<div> nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w lit. a lub lit. d), wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu) </div> <div> a²⁾b³⁾c d e </div>
g)	

- informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt),
 "Wyłącznie do użytku w
 h) badaniach klinicznych" lub podobne sformułowanie,

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE

- i) warunki przechowywania, Blistry albo małe opakowania jednostkowe pkt 30⁵⁾

- okres stosowania (określony przez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok, w sposób jednoznaczny, ostrzeżenie "chronić przed dziećmi", z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
- j) a²⁾b^{3),4)}c d e
- k)

¹⁾ Adresu i numeru telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach, nie podaje się na etykiecie, gdy uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie (pkt 27).

²⁾ Opcjonalnie adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach.

³⁾ Dla stałych doustnych postaci może być pominięta droga podania.

⁴⁾ Postać farmaceutyczna i liczba dawek jednostkowych może być pominięta.

⁵⁾ W przypadku gdy opakowanie zewnętrzne zawiera szczegóły określone w pkt 26.

Tabela 2: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

DANE WYMAGAJĄCE UWZGLĘDNIENIA ³⁾	PRODUKT DOSTĘPNY NA RYNKU UNII EUROPEJSKIEJ		PRODUKT IMPORTOWANY Z KRAJU TRZECIEGO		
	produkt wytwarzany w Unii Europejskiej bez pozwolenia	produkt mający pozwolenie i dostępny na rynku Unii	produkt bez pozwolenia na obszarze Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na obszarze Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej

		Europejskie			j, że każda seria została wytworzona w warunkach przynajmniej równoważnych z zawartymi w niniejszym rozporządzeniu
PRZED PRZETWORZENIEM DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO					
a) warunki dostawy i przechowywania	tak				
b) wszystkie czynniki ¹⁾ wskazujące, że każda seria została wytworzona i zwolniona zgodnie z niniejszym rozporządzeniem lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z zawartymi w niniejszym rozporządzeniu	tak		tak ²⁾		
c) dokumentacja wskazująca, że każda seria została zwolniona na obszarze Unii Europejskiej, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej		tak			

d) dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku lokalnym, spełniająca wymogi lokalnego prawa w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zwolnienia na rynek lokalny				tak
e) wyniki wszelkich badań analitycznych, kontroli i sprawdzeń jakości importowanych serii zgodnie z: wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub Podstawową Dokumentacją Produktu. W przypadku gdy te analizy i badania nie są wykonywane w Unii Europejskiej, jest to uzasadnione, a Osoba Wykwalifikowana ma zaświadczyć, że powyższe badania i analizy zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w	-	tak	-	-
	tak	-	tak	tak
	tak	tak	tak	tak

niniejszym rozporządzeniu			
PO PRZETWORZENIU DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO			
f) oprócz oceny przed przetworzeniem dla potrzeb badania klinicznego - wszystkie dalsze, mające znaczenie czynniki ¹⁾ ze wykazaniem, że każda seria została przetworzona dla celów specyficznego zaślepiania, specyficznego dla danego badania pakowania, oznakowanie i badanie jakości zgodnie z: niniejszym rozporządzeniem lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w niniejszym rozporządzeniu	tak	tak ²⁾	

¹⁾ Wymienione czynniki zostały określone w pkt 40.

²⁾ Jeżeli obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA - Mutual Recognition Agreement) lub podobna, która dotyczy produktów, o których mowa w pytaniach zawartych w powyższej tabeli, stosuje się przepisy równoważne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

³⁾ We wszystkich przypadkach informacje objęte zgłoszeniem są zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

[Nagłówek wytwórcy]

Zawartość Certyfikatu serii:

1) nazwa produktu lub identyfikator produktu zgodny z wnioskiem o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne, jeśli odpowiedni;

2) numer EudraCT, numer protokołu badania klinicznego oraz numer pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych, gdy są dostępne;

3) moc;

Tożsamość (nazwa) ilość w dawce jednorazowej wszystkich substancji czynnych dla każdego badanego produktu leczniczego (włączając placebo). Sposób podania tej informacji nie powinien odślepiać badania.

4) postać farmaceutyczna,

5) wielkość i typ opakowania (np. fiolki, butelki, blistry);

6) numer serii;

7) termin ważności lub ponownego badania;

8) nazwa i adres wytwórcy, u którego zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana wydająca Certyfikat;

9) numer zezwolenia na wytwarzanie, o którym mowa w pkt 8;

10) komentarze lub uwagi;

11) inne dodatkowe istotne informacje brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną;

12) Certyfikacja lub Oświadczenie:

"Niniejszym certyfikuję (oświadczam), że ta seria spełnia wymagania zawarte w art. 13 ust. 3 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.5.2001, str. 34, z późn. zm. - Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 26, str. 299, z późn. zm.)".

13) imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej podpisującej Certyfikat;

14) podpis;

15) data złożenia podpisu.

Wyjaśnienia

Badane produkty lecznicze nie mogą być użyte w badaniu klinicznym na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej, dopóki nie zostanie zakończona dwustopniowa procedura zwalniania opisana w pkt 43 niniejszego Aneksu. Pierwszym krokiem jest certyfikacja każdej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera, zgodnie z odrębnymi przepisami dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Taka seria nie będzie musiała być ponownie kontrolowana, gdy będzie się przemieszczała między państwami członkowskimi Unii Europejskiej, jeżeli została poddana certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. W celu ułatwienia swobodnego przepływu badanych produktów leczniczych między państwami członkowskimi Unii Europejskiej zawartość certyfikatu jest zgodna z powyższym zharmonizowanym formatem. Format ten może również posłużyć do certyfikacji serii przeznaczonej do użycia w państwie członkowskim wytwórcy lub importera.

ANEKS 14 WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO

Użyte w Aneksie 14 określenia oznaczają:

- 1) Dokumentacja Główna Osocza - niezależny dokument wydzielony z dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierający wszystkie istotne, szczegółowe informacje służące do scharakteryzowania całego ludzkiego osocza używanego jako materiał wyjściowy lub surowiec do produkcji końcowych lub pośrednich frakcji, składników substancji pomocniczych oraz substancji czynnych wchodzących w skład osocza i wprowadzanych w procesie wytwarzania do produktów leczniczych lub wyrobów medycznych pochodzących z osocza;
- 2) frakcjonowanie - proces wytwarzania w zakładzie frakcjonowania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia;
- 3) krew - krew w rozumieniu ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U z 2017 r. poz. 1371, z późn. zm.) pobraną od dawcy i przeznaczoną do przetoczenia lub transfuzji, oddzielenia jej składników lub dalszego przetworzenia;
- 4) osocze do frakcjonowania - płynna część krwi pozostała po oddzieleniu elementów komórkowych z krwi pobranej do pojemnika, zawierającego antykoagulant lub po oddzieleniu metodą filtracji lub wirowania krwi z antykoagulantem w procesie aferezy, przeznaczona do wytwarzania produktów krwiopochodnych, w szczególności albumin, czynników krzepnięcia oraz immunoglobulin pochodzenia ludzkiego opisanych w monografii Farmakopei Europejskiej "Osocze ludzkie do frakcjonowania";
- 5) produkt otrzymany z ludzkiej krwi lub osocza - produkt krwiopochodny, o którym mowa w art. 2 pkt 31 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne;
- 6) program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich - umowa dotycząca frakcjonowania zawarta z przedsiębiorcą prowadzącym działalność w zakresie frakcjonowania lub wytwarzania na obszarze Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, używającym materiałów wyjściowych pochodzących z krajów trzecich i wytwarzającym produkty, które nie są przeznaczone na rynek Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 7) przetwarzanie - oznacza dany etap przygotowywania składnika krwi, prowadzony od momentu pobrania krwi do wydania składnika krwi, np. oddzielanie i zamrażanie składników krwi. W tym Aneksie, oprócz przetwarzania odnosi się również do operacji wykonywanych w zakładzie krwiodawstwa, które są specyficzne dla osocza które ma zostać użyte do frakcjonowania;
- 8) składniki krwi - składniki krwi o znaczeniu leczniczym (krwinki czerwone, krwinki białe, osocze, płytki krwi), które mogą być przygotowywane na różne sposoby;
- 9) zakład krwiodawstwa - jednostki organizacyjne publicznej służby krwi, o których mowa w art. 4 ust. 3 pkt 2-4 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;
- 10) zakład frakcjonowania - podmiot, posiadający zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, u którego następuje proces wytwarzania, podczas którego składniki osocza są rozdzielane lub oczyszczane za pomocą metod fizycznych i chemicznych, takich jak wytrącanie lub chromatografia.

1.

Cel

1.1. Wymagania zawarte w niniejszym Aneksie są stosowane do produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi i osocza, frakcjonowanych na obszarze Unii Europejskiej lub importowanych na jej obszar. Aneks dotyczy również materiałów wyjściowych (np. osocze ludzkie) do tych produktów. Zgodnie z przepisami prawa wymagania dotyczą również stabilnych substancji pochodzących z ludzkiej krwi lub ludzkiego osocza (np. albumina), będących integralną częścią wyrobów medycznych.

1.2. Aneks ten definiuje specyficzne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla procesu przetwarzania, przechowywania i transportu osocza do frakcjonowania oraz procesu wytwarzania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi i osocza. Proces przetwarzania oznacza czynność technologiczną w preparatyce składników krwi, która była zastosowana od momentu pobrania krwi aż do czasu wydania składnika krwi, np. rozdzielanie i mrożenie składników krwi. W niniejszym Aneksie proces technologiczny jest uzupełniony o odpowiednie operacje wykonywane w zakładach krwiodawstwa właściwe w celu pozyskania osocza do frakcjonowania.

1.3. Wymagania zawarte w Aneksie odnoszą się również do specyficznych warunków, wtedy gdy materiał wyjściowy jest importowany z kraju trzeciego w związku z programem kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich.

1.4. Aneks ten nie dotyczy składników krwi przeznaczonych do przetoczenia lub transfuzji.

2.

Reguła

2.1. Zapewnia się, że wytwarzanie produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza oraz ich substancji czynnych, które są używane jako materiały wyjściowe, jest zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania określone w niniejszym Aneksie dotyczą również materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego, takich jak komórki lub płyny (włączając krew i osocze) pochodzenia ludzkiego. Ich specyficzne właściwości wynikają z biologicznej natury materiału źródłowego, np. przenoszenia biologicznych czynników zakaźnych, szczególnie wirusów, co może powodować kontaminację materiału źródłowego. Jakość i bezpieczeństwo tych produktów są zapewnione przez kontrolę materiału źródłowego oraz jego pochodzenia, jak również późniejszych procedur wytwarzania, włączając badania czynników zakaźnych, usuwanie i inaktywację wirusów.

2.2. Substancje czynne używane jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych są zgodne z regułą i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Dla materiałów wyjściowych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza są przestrzegane wymagania dotyczące pobierania i badania, określone w prawie ustanawiającym normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi. Pobieranie i badanie należy wykonywać zgodnie z zatwierdzonym systemem jakości, dla którego normy i specyfikacje zostały zdefiniowane w odpowiednich przepisach prawa oraz zawarte w wymaganiach Dobrej Praktyki, o których mowa w art. 2 ust. 2 dyrektywy Komisji 2005/62/WE z dnia 30 września 2005 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie norm i specyfikacji wspólnotowych

odnoszących się do systemu jakości obowiązującego w placówkach służby krwi (Dz. Urz. UE L 256 z 1.10.2005, str. 41), zwanej dalej dyrektywą 2005/62/WE. Ponadto mają zastosowanie regulacje prawne w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach, dotyczące identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach oraz poważnych, niepożądanych zdarzeniach odnoszących się zarówno do dawcy, jak i do biorcy. W uzupełnieniu stosuje się również monografie Farmakopei Europejskiej.

2.3. Materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza importowane z krajów trzecich i przeznaczone do użycia lub dystrybucji na obszarze Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym spełniają równoważne ze wspólnotowymi normy i specyfikacje, odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa, wymagania dotyczące identyfikowalności oraz powiadomień o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach, oraz spełniają wymagania dotyczące krwi i składników krwi.

2.4. W przypadku programu kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich materiały wyjściowe importowane z tych krajów spełniają wymagania jakości i bezpieczeństwa określone w przepisach Unii Europejskiej dotyczących norm jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi oraz wymagań technicznych dotyczących krwi i jej składników. Działania prowadzone na obszarze państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym są całkowicie zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Uwzględnia się europejskie normy i specyfikacje odnoszące się do systemu jakości dla zakładów krwiodawstwa ustanowionego w dyrektywie 2005/62/WE, wymagania identyfikowalności oraz powiadamiania o poważnych niepożądanych reakcjach oraz o poważnych niepożądanych zdarzeniach określonych w załącznikach do dyrektywy Komisji 2005/61/WE z dnia 30 września 2005 r. wykonującej dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach (Dz. Urz. UE L 256 z 01.10.2005, str. 32) oraz wytyczne i rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia.

2.5. Dla wszystkich późniejszych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, włączając rozdzielanie, zamrażanie, przechowywanie i transport do wytwórcy) stosuje się wymagania ustawy z dnia 6 września - Prawo farmaceutyczne, a zatem są one zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwykle działania te powinny być prowadzone w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie. Jeżeli specyficzne etapy procesu przetwarzania dotyczące osocza do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, wówczas zapewnia się obecność Osoby Wykwalifikowanej. W tej sytuacji, po upewnieniu się, że zakres odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej jest zgodny z ustawą z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, zakład frakcjonowania lub wytwórca podpisuje umowę, zgodną z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia, z zakładem krwiodawstwa. W umowie tej definiuje się poszczególne zakresy odpowiedzialności stron oraz szczegółowe wymagania zapewniające zgodność z przepisami prawa. Osoba Wykwalifikowana zakładu krwiodawstwa oraz Osoba

Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania uczestniczą w określaniu warunków umowy. Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub miejsca wytwarzania zapewnia przeprowadzenie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa przestrzega warunków umowy.

2.6. Specyficzne wymagania dla dokumentacji oraz inne ustalenia dotyczące materiałów wyjściowych do produktów leczniczych pochodzących z osocza są zdefiniowane w Dokumentacji Głównej Osocza.

3.

Zarządzanie jakością

3.1. Zarządzanie jakością reguluje wszystkie etapy od kwalifikacji dawców do momentu dostawy produktu końcowego. Wymagania dotyczące identyfikowalności są określone w odpowiednich przepisach prawa dla wszystkich etapów związanych z pobraniem i badaniem ludzkiej krwi oraz ludzkiego osocza używanego do wytwarzania produktów leczniczych.

3.2. Krew i osocze używane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych są pobierane przez zakłady krwiodawstwa i badane w laboratoriach, które stosują system jakości dla zakładów krwiodawstwa, posiadają zezwolenie na wytwarzanie oraz są poddawane regularnym inspekcjom. Program kontraktowego frakcjonowania osocza z kraju trzeciego zgłasza się do Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

3.3. Jeżeli osocze jest importowane z krajów trzecich, to powinno być nabyte tylko od zatwierdzonego dostawcy (np. centrum krwiodawstwa). Informacja o dostawcy jest umieszczona w specyfikacjach materiałów wyjściowych zakładu frakcjonowania lub wytwórcy. Dostawca powinien być zaakceptowany przez właściwy organ państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym (np. w następstwie inspekcji) oraz przez Osobę Wykwalifikowaną zakładu frakcjonowania na obszarze państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

3.4. Kwalifikacja dostawcy, włączając audyty, jest wykonywana przez zakład frakcjonowania lub wytwórcę produktu końcowego zgodnie z pisemnymi procedurami. Ponowna kwalifikacja dostawców jest wykonywana w regularnych odstępach czasu na podstawie oceny ryzyka.

3.5. Zakład frakcjonowania lub wytwórca produktu końcowego zawiera pisemną umowę z dostawcą - zakładem krwiodawstwa. Umowa obejmuje przynajmniej następujące zagadnienia:

- 1) zakres obowiązków oraz zdefiniowany zakres odpowiedzialności;
- 2) kryteria systemu jakości oraz wymagania dotyczące dokumentacji;
- 3) kryteria kwalifikacji oraz badania dawców;
- 4) wymagania konieczne do rozdzielania krwi na składniki krwi lub osocze;
- 5) warunki do zamrażania osocza;
- 6) przechowywanie i transport osocza;
- 7) identyfikowalność oraz postępowanie po donacji lub pobraniu (włączając zdarzenia niepożądane).

Wyniki badań dla wszystkich dostarczonych donacji z zakładu krwiodawstwa są dostępne dla zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktu leczniczego. Ponadto każdy zakontraktowany etap frakcjonowania jest zdefiniowany w pisemnej umowie.

3.6. Ustanowiony jest formalny system kontroli zmian w celu planowania, oceny oraz dokumentowania wszystkich zmian, które mogą wpływać na jakość, bezpieczeństwo lub identyfikowalność produktu. Określa się potencjalny wpływ proponowanej zmiany.

Ustanowiona jest potrzeba dodatkowych badań i walidacji, szczególnie etapów inaktywacji oraz usuwania wirusów.

3.7. Opracowana jest właściwa strategia bezpieczeństwa w celu minimalizowania ryzyka pochodzącego od znanych oraz nowo pojawiających się czynników zakaźnych. Strategia ta obejmuje ocenę ryzyka w zakresie:

- 1) określenia czasu karencji osocza w mroźniach (okres wewnętrznej kwarantanny) przed rozpoczęciem procesu wytwarzania, dotyczy to np. możliwości usunięcia donacji w ramach procedury "look back" (to znaczy, że jeżeli po pobraniu jednostki osocza od dawcy wielokrotnego okazało się, że dawca jest dawcą wysokiego ryzyka, np. z powodu dodatniego wyniku badania, wówczas zostaje wykluczona z procesu technologicznego);
- 2) rozpatrywania wszystkich aspektów redukcji wirusów lub badania czynników zakaźnych, lub substytutów;
- 3) rozpatrywania możliwości redukcji wirusów, wielkości puli oraz innych istotnych aspektów procesu wytwarzania.

4.

Identyfikowalność i postępowanie po pobraniu

4.1. Istnieje system umożliwiający identyfikację każdej donacji od dawcy i donacji z danego zakładu krwiodawstwa przekazanej do puli osocza w serii wytworzonego produktu leczniczego i odwrotnie.

4.2. Określona jest odpowiedzialność za identyfikowalność produktu. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej w zakładzie krwiodawstwa. Odpowiedzialność za identyfikowalność produktu na drodze od zakładu frakcjonowania do wytwórcy produktu leczniczego i każdego dodatkowego miejsca wytwarzania, bez względu na to, czy jest to wytwórca produktu leczniczego czy wyrobu medycznego, spoczywa na Osobie Wykwalifikowanej.

4.3. Dane niezbędne do pełnej identyfikowalności są przechowywane przez 30 lat od ich powstania.

4.4. Umowy, o których mowa w pkt 3.5, między zakładem krwiodawstwa a zakładem frakcjonowania lub wytwórcą gwarantują, że identyfikowalność i postępowanie po pobraniu pozwolą na pełną kontrolę drogi każdej donacji osocza przekazanej do wszystkich wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie produktu końcowego.

4.5. Zakłady krwiodawstwa powiadamiają zakład frakcjonowania lub wytwórcę o każdym zdarzeniu, które może mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu, włączając powiadomienie o poważnych, niepożądanych reakcjach i poważnych, niepożądanych zdarzeniach, oraz o innych istotnych informacjach uzyskanych po kwalifikacji dawcy i

donacji lub po zwolnieniu osocza, np. informacje w ramach procedury "look back" (to znaczy, że informacje te ukazują się, jeśli donacja od dawcy ma wynik dodatni, a dla wcześniej pobranej donacji otrzymano wynik ujemny dla markerów wirusowych, lub pojawiły się u tego dawcy jakieś inne czynniki ryzyka, które mogą powodować zakażenie wirusowe). Gdy miejsce frakcjonowania lub wytwarzania jest zlokalizowane w kraju trzecim, informacje te powinny być wysłane do wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, na obszarze państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, każdego produktu wytworzonego z rozpatrywanego osocza. W obu przypadkach, jeżeli jest to istotne dla jakości lub bezpieczeństwa produktu końcowego, informacja ta jest wysyłana do właściwego organu dla miejsca frakcjonowania lub wytwarzania.

4.6. Procedura zgłoszenia opisana w pkt 4.5 obowiązuje również wtedy, gdy inspekcja właściwego organu w zakładach krwiodawstwa prowadzi do cofnięcia istniejącego zezwolenia, certyfikatu lub akredytacji.

4.7. Zarządzanie informacjami po pobraniu jest opisane w standardowych procedurach operacyjnych, z uwzględnieniem obowiązku i sposobu informowania właściwego organu. Tryb postępowania po pobraniu jest zgodny z aktualną wersją wytycznych dotyczących wytwarzania produktów osoczopochodnych (Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products) zatwierdzoną przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i opublikowanych przez Europejską Agencję Leków.

5.

Pomieszczenia i wyposażenie

5.1. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub wprowadzenia obcego materiału do puli osocza, rozmrażanie i zlewanie jednostek osocza jest wykonywane w obszarach o klasie czystości odpowiadającej co najmniej klasie D zdefiniowanej w Aneksie 1 niniejszego załącznika. Pracownicy noszą odpowiednią odzież ochronną, w tym maski i rękawice. Wszystkie czynności, podczas których produkt ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, przeprowadza się w warunkach spełniających odpowiednie wymagania określone w Aneksie 1 niniejszego załącznika.

5.2. Monitoring środowiska, zwłaszcza podczas otwierania pojemników z osoczem i podczas przeprowadzania kolejnych procesów rozmrażania i zlewania, przeprowadzany jest regularnie, zgodnie z Aneksem 1 niniejszego załącznika. Należy określić limity akceptacji.

5.3. Podczas wytwarzania produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są odpowiednie procedury inaktywacji lub usuwania wirusów. Podejmuje się kroki, które umożliwią zapobieganie zakażeniom krzyżowym produktów już inaktywowanych przez produkty jeszcze niepoddane zabiegowi inaktywacji. Do etapów dalszego wytwarzania po przeprowadzeniu inaktywacji wirusów stosowane są dedykowane i odrębne pomieszczenia oraz wyposażenie.

5.4. Aby uniknąć narażenia rutynowej produkcji na ryzyko zanieczyszczenia wirusami stosowanymi podczas badań walidacyjnych, walidacja metod usuwania wirusów nie może być prowadzona w obszarach i urządzeniach produkcyjnych. Walidacja jest przeprowadzana

zgodnie z aktualną wersją "Wytycznych w sprawie badań walidacyjnych wirusów: projekt, udział i interpretacja badań walidacyjnych inaktywacji i usuwania wirusów" przyjętych przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), opublikowaną przez Europejską Agencję Leków.

6.

Produkcja

Materiał wyjściowy

6.1. Materiał wyjściowy powinien spełniać wymagania właściwych monografii Farmakopei Europejskiej na warunkach określonych w odpowiedniej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza. Wymagania te są określone w pisemnej umowie, o której mowa w pkt 3.5, i są kontrolowane w ramach systemu jakości.

6.2. Materiał wyjściowy dla programu kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich odpowiada wymaganiom określonym w pkt 2.4.

6.3. W zależności od rodzaju pobierania (pobieranie krwi pełnej lub afereza automatyczna) mogą być prowadzone różne etapy przetwarzania. Wszystkie etapy przetwarzania (np. wirowanie lub oddzielanie, pobieranie próbek, etykietowanie, zamrażanie) są określone w pisemnych procedurach.

6.4. Należy unikać przypadkowej zamiany donacji i próbek, zwłaszcza podczas etykietowania, jak również zanieczyszczenia, szczególnie podczas dzielenia drenu na odcinki lub zamykania pojemników.

6.5. Zamrażanie to krytyczny etap, dzięki któremu w późniejszej fazie możliwe jest odzyskiwanie białek labilnych w osoczu, np. czynników krzepnięcia. Zamrażanie przeprowadza się jak najszybciej po pobraniu z zastosowaniem zwalidowanych metod (monografia Farmakopei Europejskiej nr 0853 "Osocze ludzkie do frakcjonowania" i monografia nr 1646 "Osocze ludzkie zlewane i poddane inaktywacji wirusów").

6.6. Przechowywanie i transport krwi lub osocza na każdym etapie dostaw do zakładu frakcjonowania jest ściśle określone i rejestrowane. Wszelkie odchylenia od ustalonej temperatury zgłasza się do zakładu frakcjonowania. Stosuje się kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

Certyfikacja / zwolnienie osocza do frakcjonowania jako materiału wyjściowego

6.7. Osocze do frakcjonowania powinno być zwolnione, tzn. przesunięte ze statusu kwarantanny, zgodnie z systemem i procedurami zapewniającymi odpowiednią jego jakość, niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Przekazanie osocza do zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktów leczniczych jest możliwe jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Wykwalifikowaną (lub w przypadku poboru krwi lub osocza w krajach trzecich - przez osobę posiadającą równoważny zakres odpowiedzialności i kwalifikacji), że osocze do frakcjonowania jest zgodne z wymaganiami i specyfikacjami określonymi we właściwych pisemnych umowach, a wszystkie czynności wytwórcze zostały

przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

6.8. Po dostarczeniu do zakładu frakcjonowania jednostki osocza powinny być zwolnione do frakcjonowania przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana potwierdza, że osocze jest zgodne z wymaganiami wszystkich właściwych monografii oraz z warunkami określonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w Dokumentacji Głównej Osocza lub, w przypadku osocza używanego w programie kontraktowym frakcjonowania dla krajów trzecich, z wymaganiami określonymi w pkt 2.4.

Przetwarzanie osocza do frakcjonowania

6.9. Etapy wytwarzania stosowane w procesie frakcjonowania różnią się w zależności od produktu i wytwórcy. Zazwyczaj obejmują kilka procedur frakcjonowania i oczyszczania. Niektóre z nich mogą przyczynić się do inaktywacji lub usuwania potencjalnych zanieczyszczeń.

6.10. Wymagania dotyczące procesów zlewania, pobierania próbek z puli, frakcjonowania, oczyszczania i inaktywacji lub usuwania wirusów są zdefiniowane i przestrzegane.

6.11. W metodach zastosowanych w procesie inaktywacji lub usuwania wirusów przestrzega się zwalidowanych procedur i postępuje zgodnie z metodami stosowanymi w badaniach walidacyjnych wirusów. W przypadku odchyień w procedurach inaktywacji lub usuwania wirusów przeprowadza się szczegółowe wyjaśnienia. Przestrzeganie zwalidowanych procesów produkcji jest szczególnie ważne w procedurach usuwania wirusów, gdyż każde odstępstwo może spowodować zagrożenie dla bezpieczeństwa produktu końcowego. Wdraża się procedury uwzględniające zagrożenie bezpieczeństwa produktu końcowego.

6.12. Procesy przetwarzania lub przerabiania mogą być wykonywane tylko po przeprowadzeniu działań w zakresie zarządzania ryzykiem jakości i przy zastosowaniu etapów procesu zdefiniowanych w stosownej dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

6.13. Stosuje się metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów od tych, które temu procesowi nie podlegały.

6.14. Możliwość prowadzenia kampanijnego wytwarzania osocza lub produktów pośrednich różnego pochodzenia w tym samym obszarze wytwarzania przy wyraźnym wydzieleniu oraz przy zdefiniowanych i zwalidowanych procedurach czyszczenia zależy od wyniku szczegółowego procesu zarządzania ryzykiem (uwzględniającego możliwe różnice epidemiologiczne). Wymagania dla takich działań są oparte na Wytycznych w Zakresie Danych Epidemiologicznych Zakażeń Przenoszonych Przez Krew (EMEA/CPMP/BWP/125/04). W przypadku programu frakcjonowania kontraktowego dla krajów trzecich podczas procesu zarządzania ryzykiem należy rozważyć konieczność zastosowania dedykowanego wyposażenia.

6.15. Dla produktów pośrednich przeznaczonych do przechowywania termin ważności określa się na podstawie badań stabilności.

6.16. Przechowywanie i transport produktów pośrednich i końcowych produktów leczniczych na każdym etapie jest zdefiniowane i rejestrowane. Stosuje się kwalifikowane urządzenia i zwalidowane procedury.

7.

Kontrola jakości

7.1. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych są odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich, zwalidowanych metod badawczych.

7.2. Pierwsza homogenna pula osocza (np. po oddzielaniu krioprecypitatu ze zlewanego osocza) powinna być zbadana za pomocą zwalidowanych metod badawczych o odpowiedniej czułości i specyficzności, zgodnie z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Europejskiej.

8.

Zwalnianie produktów pośrednich i końcowych

8.1. Zwalniane są jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w których nie stwierdzono markerów wirusowych lub przeciwciał, zgodnie z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Europejskiej. Dotyczy to również zgodności z dopuszczalnymi limitami, w tym "punktem odcięcia" określonym dla danego wirusa zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami (np. Dokumentacja Główna Osocza).

8.2. Zwolnienie produktu pośredniego, przeznaczonego do dalszego przetwarzania w danej wytwórni lub przeznaczonego do wysyłki do innego miejsca wytwarzania, i zwolnienie produktów końcowych jest wykonywane przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z zatwierdzonym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

8.3. Zwolnienie produktów pośrednich i produktów końcowych w ramach kontraktowego frakcjonowania osocza z krajami trzecimi jest prowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną na podstawie uzgodnionych ze zleceniodawcą standardów i na podstawie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zgodność z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Europejskiej może nie mieć zastosowania w przypadku, gdy produkty są przeznaczone do stosowania poza obszarem państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

9.

Przechowywanie prób z puli osocza

Jedna pula osocza może być użyta do wytworzenia więcej niż jednej serii lub więcej niż jednego produktu. Próby archiwalne i stosowne zapisy dotyczące każdej puli przechowuje się przez co najmniej rok po upływie terminu ważności końcowego produktu leczniczego o najdłuższym terminie ważności uzyskanego z danej puli.

10.

Utylizacja odpadów

Opracowuje się pisemne procedury dotyczące bezpiecznego i udokumentowanego przechowywania i utylizacji odpadów, sprzętu jednorazowego użytku i odrzuconych produktów (np. zdyskwalifikowanych donacji, donacji od zakażonych dawców, przeterminowanych: krwi, osocza, produktów pośrednich lub produktów końcowych).

ANEKS 15 KWALIFIKACJA I WALIDACJA

Użyte w Aneksie 15 określenia oznaczają:

- 1) ciągła weryfikacja procesu - podejście alternatywne do walidacji procesu, w którym przebieg procesu wytwarzania jest w sposób ciągły monitorowany i oceniany (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);
- 2) cykl życia - wszystkie fazy życia produktu, wyposażenia lub systemów pomocniczych od początkowego rozwoju lub zastosowania do zakończenia stosowania;
- 3) kontrola zmian - formalny system, w ramach którego wykwalifikowani w odpowiednich dyscyplinach nauki reprezentanci przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status walidacji obiektów, systemów, urządzeń lub procesów; jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie systemu w stanie zwalidowanym;
- 4) krytyczna cecha jakościowa (CQA - Critical Quality Attribute) - właściwość fizyczna, chemiczna, biologiczna lub mikrobiologiczna, lub charakterystyka, która powinna posiadać zatwierdzony limit, zakres lub rozkład, zapewniająca oczekiwaną jakość produktu;
- 5) krytyczny parametr procesu (CPP - Critical Process Parameter) - parametr procesu, którego zmienność wpływa na krytyczną cechę produktu i który należy monitorować i kontrolować w celu zapewnienia, że proces pozwala na otrzymanie produktu o oczekiwanej jakości (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);
- 6) kwalifikacja instalacyjna (IQ - Installation Qualification) - udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 7) kwalifikacja operacyjna (OQ - Operation Qualification) - udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują zgodnie z założeniami w oczekiwanych zakresach operacyjnych;
- 8) kwalifikacja procesowa (PQ - Process Qualification) - udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że systemy i urządzenia, działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierdzonego procesu i specyfikacji produktu;
- 9) kwalifikacja projektu (DQ - Design Qualification) - udokumentowana weryfikacja potwierdzająca, że proponowane projekty obiektów, systemów i urządzeń są odpowiednie do zamierzonego celu;
- 10) materiał symulujący produkt - materiał wykazujący zbliżone właściwości fizyczne i, jeżeli ma to zastosowanie, właściwości chemiczne, np. lepkość, wielkość cząstek, pH, do produktu poddawanego walidacji;
- 11) najgorszy przypadek - warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne parametry procesowe oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają

największe ryzyko niepowodzenia dla produktu lub procesu, w porównaniu z warunkami idealnymi, przy czym warunki te niekoniecznie prowadzą do otrzymania wadliwego produktu lub błędnego przebiegu procesu;

12) okresowa weryfikacja bieżącego procesu (kontynuowana weryfikacja procesu) - udokumentowany dowód na to, że proces pozostaje pod kontrolą w trakcie wytwarzania komercyjnego;

13) podejście tradycyjne - podejście stosowane w fazie rozwoju produktu, w którym nastawy i zakresy operacyjne parametrów procesu są zdefiniowane w celu zapewnienia powtarzalności procesu;

14) przestrzeń projektowa (Design space) - wielowymiarowa kombinacja i interakcja zmiennych wejściowych (np. cech materiału) i parametrów procesu, dla których wykazano, że zapewniają odpowiednią jakość. Praca w ramach przestrzeni projektowej nie jest traktowana jako zmiana. Wyjście poza przestrzeń projektową jest zmianą, która zwykle powoduje konieczność rozpoczęcia procesu wprowadzania zmian w zatwierdzonym stanie prawnym (np. dokumentacji rejestracyjnej). Stosowanie przestrzeni projektowej jest deklarowane przez wnioskodawcę i jest też przedmiotem oceny i zatwierdzenia przez uprawniony organ (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);

15) realizacja produktu - uzyskanie produktu posiadającego cechy jakościowe spełniające potrzeby pacjentów, pracowników ochrony zdrowia, kompetentnych władz i wymagania klientów wewnętrznych, (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System));

16) reguły określania grup (bracketing) - naukowe i oparte na ryzyku podejście do walidacji, polegające na tym, że tylko serie z niektórymi skrajnymi, wcześniej ustalonymi i uzasadnionymi parametrami, np. moc, wielkość serii lub wielkość opakowania, są badane podczas walidacji. Podejście to zakłada, że walidacja każdego poziomu pośredniego jest potwierdzana przez walidację wartości skrajnych. W przypadku walidacji różnych mocy tego samego produktu grupowanie może mieć zastosowanie, jeżeli moce są identyczne lub bardzo ściśle związane ze składem produktu (np. tabletki z tego samego granulatu, ale o różnych masach, lub kapsułki napełnione tym samym granulem o różnej masie i różniące się wielkością). Podejście to może być stosowane do różnych wielkości opakowań tego samego produktu lub takich samych opakowań zawierających różną ilość produktu;

17) stan kontroli - warunek, w którym system kontroli, w sposób powtarzalny, zapewnia uzyskanie akceptowalnego przebiegu procesu i jakości produktu;

18) specyfikacja wymagań użytkownika (URS - User Requirements Specification) - zestaw wymagań klienta, użytkownika oraz wymagań technicznych niezbędnych i wystarczających do opracowania wykonalnego projektu zgodnie z oczekiwanym sposobem działania;

19) strategia kontroli - planowany zestaw kontroli, ustanowiony na podstawie bieżącej wiedzy o produkcji i procesie, zapewniający prawidłowy przebieg procesu i jakość produktu. Kontrole mogą obejmować parametry i cechy odnoszące się do substancji czynnej, substancji pomocniczych i materiałów opakowaniowych, warunków operacyjnych, pomieszczeń i urządzeń, kontroli międzyoperacyjnych, specyfikacji końcowego produktu leczniczego i związanych z nią metod oraz częstotliwości prowadzenia monitoringu i kontroli (patrz

wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 Pharmaceutical Quality System);

20) walidacja czyszczenia - udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, w sposób powtarzalny, usunięcie poprzedniego produktu lub środka czyszczącego stosowanego do czyszczenia urządzeń poniżej naukowo uzasadnionego maksymalnego dopuszczalnego poziomu pozostałości;

21) walidacja procesu (Process Validation) - udokumentowany dowód, że proces prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie oraz w sposób powtarzalny i umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego ustalone w specyfikacji wymagania i cechy jakościowe;

22) walidacja równoczesna - walidacja przeprowadzana w wyjątkowych okolicznościach, uzasadnionych znaczącymi korzyściami dla pacjentów, gdzie badania walidacyjne prowadzone są dla serii przeznaczonych do sprzedaży;

23) Zarządzanie Ryzykiem Jakości - metodyczny proces oceny, kontroli, przekazywania informacji i przeglądu ryzyk dla jakości, prowadzony przez cały cykl życia produktu lub procesu (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 Quality Risk Management);

24) zarządzanie wiedzą - systematyczne podejście, polegające na uzyskiwaniu, analizie, przechowywaniu i rozpowszechnianiu informacji (patrz wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 Pharmaceutical Quality System).

Zakres

Niniejszy aneks opisuje wymagania dotyczące kwalifikacji i walidacji, mające zastosowanie dla pomieszczeń, urządzeń, systemów pomocniczych i procesów stosowanych przy wytwarzaniu produktów leczniczych. Może być również zastosowany jako dodatkowe, opcjonalne wymagania dla substancji czynnych bez wprowadzania dodatkowych wymagań do załącznika nr 3 do rozporządzenia.

Zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania wytwórca ma obowiązek kontrolowania, przez kwalifikację i walidację, krytycznych etapów poszczególnych działań przez cały cykl życia produktu i procesu. Wszystkie zaplanowane zmiany dotyczące obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających i procesów, które mogą mieć wpływ na jakość produktu powinny być formalnie udokumentowane i ocenione pod kątem ich wpływu na status walidacji lub strategię kontroli. Systemy skomputeryzowane stosowane w wytwarzaniu produktów leczniczych powinny być zwalidowane zgodnie z wymaganiami Aneksu 11 niniejszego załącznika. Należy wziąć również pod uwagę odpowiednie podejście i wskazówki zawarte w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 (Pharmaceutical Development), ICH Q9 (Quality Risk Management), ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances).

Wymagania ogólne

Podejście oparte na zarządzaniu ryzykiem powinno być stosowane w całym cyklu życia produktu leczniczego. Decyzje dotyczące zakresu i stopnia kwalifikacji i walidacji, jako część systemu zarządzania ryzykiem jakości, powinny być podejmowane w oparciu o uzasadnioną i udokumentowaną ocenę ryzyka obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających i procesów.

Walidacja retrospektywna nie jest już akceptowalnym podejściem. Dane związane z działaniami kwalifikacyjnymi lub walidacyjnymi uzyskane z innych źródeł niż własne prace walidacyjne wytwórcy mogą być wykorzystane pod warunkiem, że takie podejście zostanie uzasadnione i zapewniono odpowiednią kontrolę w trakcie pozyskiwania danych.

1. Organizacja i planowanie kwalifikacji walidacji

1.1. Wszystkie działania kwalifikacyjne i walidacyjne powinny być planowane i uwzględniać cykl życia obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających, procesów i produktu.

1.2. Działania kwalifikacyjne i walidacyjne powinny być prowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel, który postępuje według zatwierdzonych procedur.

1.3. Podległość służbowa personelu biorącego udział w kwalifikacji lub walidacji powinna być określona w Farmaceutycznym Systemie Jakości, ale niekoniecznie personel powinien podlegać osobie odpowiadającej za zarządzanie jakością albo zapewnienie jakości. Powinien być jednak zapewniony nadzór jakościowy nad całym cyklem życia walidacji.

1.4. Kluczowe elementy programu kwalifikacji i walidacji w miejscu wytwarzania powinny być jasno zdefiniowane i udokumentowane w Głównym Planie Walidacji (GPW) lub równoważnym dokumencie.

1.5. GPW lub równoważny dokument powinien definiować system kwalifikacji i walidacji oraz zawierać albo odnosić się co najmniej do:

- 1) polityki kwalifikacji i walidacji;
- 2) struktury organizacyjnej, określającej zadania i odpowiedzialność w zakresie kwalifikacji i walidacji;
- 3) zwięzłego opisu obszarów, urządzeń, instalacji wspomagających, procesów oraz statusu ich kwalifikacji i walidacji w miejscu wytwarzania;
- 4) kontroli zmian i kontroli zarządzania odchyleniami w trakcie kwalifikacji i walidacji;
- 5) wytycznych dotyczących opracowania kryteriów akceptacji;
- 6) odesłań do istniejących dokumentów;
- 7) programu i metodyki kwalifikacji i walidacji, w tym rekwalifikacji, jeżeli ma to zastosowanie.

1.6. W przypadku dużych i złożonych projektów jest wskazane opracowanie odrębnych planów walidacji.

1.7. W działaniach kwalifikacyjnych i walidacyjnych powinno stosować się podejście oparte na Zarządzaniu Ryzykiem Jakości. Ocena ryzyka powinna być powtarzana, jeżeli zachodzi taka konieczność w miarę nabywania wiedzy i doświadczenia, uzyskanych na podstawie zmian wprowadzonych w fazie projektowej lub w trakcie rutynowej produkcji. Sposób, w jaki ocena ryzyka została użyta do wsparcia działań kwalifikacyjnych i walidacyjnych, powinien być jasno udokumentowany.

1.8. Podczas prac kwalifikacyjnych i walidacyjnych powinny być przeprowadzane odpowiednie kontrole w celu zapewnienia integralności wszystkich uzyskanych danych.

2. Dokumentacja, GPW

2.1. Dobra praktyka dokumentacyjna odgrywa ważną rolę we wspieraniu zarządzania wiedzą przez cały cykl życia produktu.

2.2. Wszystkie dokumenty opracowane w trakcie kwalifikacji i walidacji powinny być zatwierdzone i autoryzowane przez odpowiedni personel zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości.

2.3. W złożonych projektach walidacyjnych należy określić powiązania między dokumentami.

2.4. Powinny być opracowane protokoły walidacyjne definiujące krytyczne systemy, atrybuty i parametry oraz związane z nimi kryteria akceptacji.

2.5. Dokumenty kwalifikacyjne mogą być wspólne, tam gdzie jest to odpowiednie, np. kwalifikacja instalacyjna i kwalifikacja operacyjna.

2.6. Jeżeli protokoły walidacji lub inna dokumentacja są dostarczane przez stronę trzecią świadczącą usługi w tym zakresie, odpowiedni personel wytwórcy, przed ich zatwierdzeniem, powinien potwierdzić ich adekwatność i zgodność z procedurami wewnętrznymi wytwórcy. Protokoły usługodawcy mogą być uzupełnione przed użyciem o dodatkowe dokumenty albo protokoły badań.

2.7. Każda znacząca zmiana, dokonywana w trakcie wykonywania badań, w stosunku do zatwierdzonego protokołu, np. zmiana kryteriów akceptacji, parametrów operacyjnych, powinna być dokumentowana jako odchylenie i naukowo uzasadniona.

2.8. Wyniki, które nie spełniają wcześniej określonych kryteriów akceptacji, powinny być rejestrowane jako odchylenia i w pełni wyjaśniane zgodnie z obowiązującymi w danym miejscu wytwarzania procedurami. Ich wpływ na wynik walidacji powinien być omówiony w raporcie.

2.9. Przegląd i wnioski z walidacji należy odnotować, a uzyskane wyniki podsumować, w odniesieniu do kryteriów akceptacji. Każda kolejna zmiana kryteriów akceptacji powinna być naukowo uzasadniona, a końcowe zalecenia powinny wynikać z walidacji.

2.10. Formalne dopuszczenie do kolejnego etapu kwalifikacji i walidacji powinno być zatwierdzane przez właściwy personel odpowiedzialny na etapie zatwierdzania raportu walidacji albo w oddzielnym dokumencie podsumowującym. Warunkowe dopuszczenie do kolejnego etapu kwalifikacji może mieć miejsce, gdy pewne kryteria akceptacji nie zostały spełnione lub odchylenia nie zostały całkowicie wyjaśnione, ale przeprowadzono udokumentowaną ocenę, potwierdzającą, że nie ma to znaczącego wpływu na kolejne działanie.

3. Etapy kwalifikacji urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów

3.1. Działania kwalifikacyjne powinny uwzględniać wszystkie etapy, od wstępnego rozwoju specyfikacji wymagań użytkownika aż do zakończenia używania urządzenia, obszaru, instalacji wspomagającej i systemu. Główne etapy i niektóre sugerowane kryteria (choć jest to zależne od rodzaju projektu i może się różnić), które mogą być zawarte w każdym etapie, wskazano poniżej:

Specyfikacja wymagań użytkownika (URS)

3.2. Wymagania dla urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów powinny być określone w URS lub specyfikacji funkcjonalnej. Zasadnicze wymagania jakościowe powinny być określone na tym etapie, a każde ryzyko dla wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno być zmniejszone do akceptowalnego poziomu. URS powinien być punktem odniesienia podczas całego cyklu życia walidacji.

Kwalifikacja projektu (DQ)

3.3. Kolejnym etapem kwalifikacji urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów jest DQ, w ramach której wykazuje się i dokumentuje zgodność projektu z wymaganiami

Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wymagania URS powinny być zweryfikowane podczas kwalifikacji projektu.

Fabryczny Test Akceptacyjny (FAT) i Obiektowy Test Akceptacyjny (SAT)

3.4. Urządzenia przed ich dostarczeniem do wytwórni mogą być ocenione u producenta urządzenia (zwłaszcza w przypadku wprowadzania urządzeń do nowych lub skomplikowanych technologii).

3.5. Przed instalacją powinna być potwierdzona zgodność urządzenia z URS lub specyfikacją funkcjonalną u producenta urządzenia, jeżeli ma to zastosowanie.

3.6. Jeżeli to właściwe i ma uzasadnienie, przegląd dokumentacji i wykonanie niektórych testów mogą być wykonane na etapie FAT lub na innych etapach, bez konieczności ich powtarzania na etapie IQ i OQ w miejscu wytwarzania, jeżeli można wykazać, że transport i montaż nie mają wpływu na przetestowaną funkcjonalność.

3.7. Testy FAT mogą być uzupełnione przez testy SAT po dostarczeniu urządzenia do miejsca wytwarzania.

Kwalifikacja instalacyjna (IQ)

3.8. IQ powinna być wykonywana dla urządzeń, obszarów, instalacji wspomagających i systemów.

3.9. IQ obejmuje co najmniej:

- 1) sprawdzenie poprawności montażu elementów wyposażenia, przyrządów, urządzeń, rurociągów i instalacji technicznych pod kątem ich zgodności z rysunkami technicznymi i specyfikacjami;
- 2) sprawdzenie poprawności montażu w stosunku do określonych wcześniej kryteriów;
- 3) skompletowanie i weryfikację przekazanych przez dostawcę instrukcji obsługi i eksploatacji oraz wymagań odnoszących się do konserwacji;
- 4) kalibrację przyrządów;
- 5) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.

Kwalifikacja operacyjna (OQ)

3.10. OQ zazwyczaj jest przeprowadzona po kwalifikacji instalacyjnej, ale zależnie od złożoności wyposażenia może ona być przeprowadzona jako łączna IQ i OQ.

3.11. OQ obejmuje co najmniej testy:

- 1) opracowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń w celu potwierdzenia, że system działa tak, jak to zaprojektowano;
- 2) potwierdzające dolne i górne limity parametrów operacyjnych lub warunki najgorszego przypadku.

3.12. Pozytywne zakończenie OQ powinno pozwolić na opracowanie procedur użytkowania i czyszczenia, przeprowadzenie szkolenia pracowników oraz na określenie wymagań konserwacji zapobiegawczej.

Kwalifikacja procesowa (PQ)

3.13. PQ zazwyczaj jest wykonywana po pozytywnym zakończeniu IQ i OQ; w niektórych przypadkach można ją przeprowadzić łącznie z OQ lub walidacją procesu.

3.14. PQ powinna obejmować co najmniej testy:

1) z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych zamienników lub materiałów symulujących produkt o udowodnionych równoważnych właściwościach, w normalnych warunkach operacyjnych, wykonane na serii o wielkości stanowiącej najgorszy przypadek; częstotliwość poboru prób stosowana w celu potwierdzenia kontroli procesu powinna być uzasadniona;

2) pokrywające zakres operacyjny planowanego procesu, chyba że istnieje udokumentowany dowód z etapu rozwoju potwierdzający, że zakresy operacyjne są osiągalne.

4. Rekwalifikacja

4.1. Urządzenia, obszary, instalacje wspomagające i systemy powinny być poddawane ocenie z właściwą częstotliwością celem potwierdzenia, że nadal znajdują się w stanie kontroli.

4.2. Tam gdzie rekwalifikacja jest konieczna i przeprowadzana z określoną częstotliwością, częstotliwość powinna być uzasadniona, a kryteria oceny zdefiniowane. W uzasadnieniu dotyczącym częstotliwości należy ocenić możliwość powstania w tym czasie drobnych zmian.

5. Walidacja procesu

Wymagania ogólne

5.1. Wymagania i zasady określone w tej części dotyczą wytwarzania wszystkich postaci produktów leczniczych. Obejmują one wstępną walidację nowych procesów, późniejszą walidację zmienionych procesów, okresową weryfikację bieżącego procesu oraz transfer do innego miejsca wytwarzania. W tym Aneksie założono, że przeprowadzono wnikliwy proces rozwoju produktu umożliwiający pomyślną walidację procesu.

5.2. Wymagania dla walidacji procesu powinny być stosowane wraz z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi walidacji procesu.

5.2.1. Celem wytycznych Europejskiej Agencji Leków dotyczących walidacji procesu jest przedstawienie zaleceń odnośnie do informacji i danych, które należy przedstawić przy składaniu dokumentacji rejestracyjnej. Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dla walidacji procesu muszą być spełnione przez cały cykl życia procesu.

5.2.2. Takie podejście powinno być stosowane w celu powiązania produktu i rozwoju procesu. Zapewni ono walidację komercyjnego procesu wytwarzania i utrzymanie procesu w stanie kontroli w trakcie rutynowej produkcji.

5.3. Procesy wytwarzania mogą być rozwijane przy użyciu tradycyjnego podejścia lub podejścia opartego na ciągłej weryfikacji. Niezależnie jednak od zastosowanego podejścia musi być wykazana odporność procesów i zapewniona odpowiednia jakość produktu przed zwolnieniem serii do obrotu. W przypadku tradycyjnego podejścia procesy wytwarzania, tam gdzie jest to możliwe, należy poddać walidacji prospektywnej (walidacja przeprowadzona przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży) przed certyfikacją serii produktu. Nie przeprowadza się walidacji retrospektywnej.

5.4. Walidacja procesu dla nowych produktów powinna obejmować wszystkie przewidziane do wprowadzenia na rynek moce i miejsca wytwarzania. Stosowanie reguł określania grup dla nowych produktów może być uzasadnione w oparciu o obszerną wiedzę o procesie z etapu rozwoju w połączeniu z odpowiednim ciągłym programem okresowej weryfikacji.

5.5. Podczas walidacji procesu produktów transferowanych z jednego zakładu do innego lub w ramach tego samego zakładu można zmniejszyć liczbę serii walidacyjnych przy zastosowaniu grupowania. Dostępne powinny być jednak wiedza o produkcie i dane z poprzedniej walidacji.

W przypadku różnych dawek, wielkości serii, wielkości opakowań lub typów opakowań można zastosować reguły określania grup, jeżeli jest to uzasadnione.

5.6. W przypadku transferu starszych wersji produktów proces wytwarzania i kontrole muszą być zgodne z dokumentacją rejestracyjną i spełniać aktualne wymagania dotyczące dokumentacji rejestracyjnej dla tego typu produktu. Jeżeli jest to konieczne, należy dokonać zmiany w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

5.7. Walidacja procesu powinna wykazać, że krytyczne cechy jakościowe i parametry procesu, które są uważane za istotne dla utrzymania zwalidowanego procesu i zapewnienia odpowiedniej jakości produktu, są stale osiągane w tym procesie. Podstawa, na której parametry procesu i cechy jakościowe zostały zidentyfikowane jako krytyczne lub niekrytyczne, powinna być precyzyjnie udokumentowana i uwzględniać wyniki przeprowadzonej oceny ryzyka.

5.8. Serie wytworzone na potrzeby walidacji procesowej powinny mieć tę samą wielkość co zakładane serie komercyjne, a zastosowanie jakiegokolwiek innej wielkości serii powinno być uzasadnione.

5.9. Urządzenia, obszary, instalacje wspomagające i systemy użyte w procesie walidacji procesowej powinny mieć zakończoną kwalifikację. Metody badań powinny być zwalidowane odpowiednio do ich zamierzonego użycia.

5.10. W przypadku wszystkich produktów, bez względu na zastosowane podejście, wiedza o procesie uzyskana w badaniach rozwojowych lub z innych źródeł powinna być dostępna dla danego miejsca wytwarzania, jeżeli nie uzasadniono inaczej, i stanowić podstawę działań walidacyjnych.

5.11. Do działań związanych z walidacją procesu angażuje się co najmniej personel działu produkcji, personel działu badawczego i personel z miejsca transferu. Serie powinny być wytwarzane tylko przez przeszkolony personel zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania, przy użyciu zatwierdzonej dokumentacji. Personel działu produkcji powinien brać udział w wytwarzaniu serii walidacyjnych, aby zapoznać się z procesem lub produktem.

5.12. Przed rozpoczęciem wytwarzania serii walidacyjnych należy zakończyć kwalifikację dostawców krytycznych materiałów wyjściowych i opakowaniowych; inne podejście należy uzasadnić stosując zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości.

5.13. Strategia kontroli procesu jest oparta na znajomości procesów uzasadniających przestrzeń projektową, jeżeli jest stosowana, oraz oparta na opracowanych modelach matematycznych, jeżeli są stosowane.

5.14. Strategia zwalniania serii walidacyjnych do obrotu powinna być ustalona wcześniej. Warunki, w jakich te serie będą wytwarzane powinny być w pełni zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, kryteriami akceptacji walidacji, kryteriami ciągłej weryfikacji procesu, jeżeli są stosowane, oraz powinny być zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych.

5.15. Walidacja procesowa badanych produktów leczniczych jest opisana w Aneksie 13 niniejszego załącznika.

Walidacja równoczesna

5.16. W przypadku wystąpienia istotnego stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta dopuszcza się rozpoczęcie rutynowej produkcji i zastosowanie walidacji równoczesnej przed zakończeniem programu walidacji; decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być uzasadniona, udokumentowana w GPW i zatwierdzona przez uprawniony personel.

5.17. Jeżeli jest stosowana walidacja równoczesna, powinny być dostępne niezbędne dane, służące za podstawę do wykazania, że każda seria produktu jest jednorodna i spełnia określone kryteria akceptacji. Wyniki i wnioski powinny być formalnie udokumentowane i dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej przed certyfikacją serii.

Tradycyjna walidacja procesu

5.18. W podejściu tradycyjnym w celu potwierdzenia powtarzalności procesu określona liczba serii końcowego produktu leczniczego jest wytwarzana w rutynowych warunkach.

5.19. Liczba wytworzonych serii i liczba pobranych prób powinna opierać się na zasadach Zarządzania Ryzykiem Jakości, pozwalać na wyznaczenie zakresu zmienności procesu i występujących w nim trendów oraz dostarczać wystarczających danych do ich oceny. Każdy wytwórca musi określić i uzasadnić liczbę serii niezbędną do wykazania z wysokim poziomem pewności, że proces jest zdolny, w sposób powtarzalny, dostarczać produkt o oczekiwanej jakości.

5.20. Jest akceptowalne, że minimum trzy kolejne serie wytworzone w rutynowych warunkach wystarczają do przeprowadzenia walidacji procesowej, pod warunkiem spełnienia wymagań określonych w pkt 5.19. W niektórych przypadkach uzasadnione jest zastosowanie innej liczby serii, biorąc pod uwagę stosowane w danym miejscu wytwarzania standardowe metody wytwarzania i podobne produkty lub procesy. Pierwotne badania walidacyjne, przeprowadzone dla trzech serii mogą wymagać uzupełnienia o dalsze dane uzyskane dla kolejnych serii w ramach badań z okresowej weryfikacji bieżącego procesu.

5.21. Powinien być przygotowany protokół walidacji procesu, określający krytyczne parametry procesu (CPP), krytyczne cechy jakościowe (CQA) i związane z nimi kryteria akceptacji oparte na danych z etapu rozwoju lub udokumentowanej wiedzy o procesie.

5.22. Protokoły walidacji procesowej powinny zawierać co najmniej:

- 1) zwięzły opis procesu i odwołanie do odpowiedniego wzoru zapisu wytwarzania serii;
- 2) zakresy obowiązków i odpowiedzialności;
- 3) zestawienie krytycznych cech jakościowych, które będą badane;
- 4) zestawienie krytycznych parametrów procesu wraz z ich limitami;
- 5) zestawienie innych, niekrytycznych cech i parametrów, które będą badane lub monitorowane podczas walidacji, wraz z uzasadnieniem ich włączenia;
- 6) listę obszarów lub urządzeń, które będą używane (łącznie z urządzeniami pomiarowymi, monitorującymi, rejestrującymi), i status ich kalibracji;
- 7) listę metod analitycznych i status walidacji metod, jeżeli ma to zastosowanie;
- 8) proponowane kontrole międzyoperacyjne wraz z kryteriami akceptacji i uzasadnienie ich wyboru;
- 9) informację o dodatkowych badaniach, które należy przeprowadzić, wraz z kryteriami akceptacji;
- 10) plan poboru prób i jego uzasadnienie;

- 11) metody rejestracji i oceny wyników;
- 12) opis procesu certyfikacji i zwalniania serii, jeżeli ma zastosowanie.

Ciągła weryfikacja procesu

5.23. Ciągła weryfikacja procesu może być zastosowana jako alternatywa dla tradycyjnej walidacji procesu w przypadku produktów opracowanych zgodnie z koncepcją Jakość przez Projekt (Quality by Design) - metodyczne podejście kładące nacisk na zrozumienie produktu, procesu i kontroli procesu, rozpoczynające się od zdefiniowania założeń, oparte na podstawach naukowych oraz Zarządzaniu Ryzykiem Jakości, jeżeli na etapie rozwoju dowiedziono naukowo, że ustalona strategia kontroli daje wysoki poziom pewności jakości produktu.

5.24. Należy określić metodę stosowaną do weryfikacji procesu. Powinna być stosowana naukowo uzasadniona strategia kontroli wymaganych parametrów materiałów wyjściowych, krytycznych cech jakościowych i krytycznych parametrów procesu, aby potwierdzić wytworzenie odpowiedniego produktu. Strategia kontroli powinna być regularnie oceniana. Jako narzędzia mogą być używane: Technologia Analizy Procesu (PAT - Proces Analytica Technology) i Wieloczynnikowe Statystyczne Sterowanie Procesem (MSPC - Multivariate Statistical Process Control). Każdy wytwórca musi określić i uzasadnić liczbę serii niezbędną do wykazania, z wysokim poziomem pewności, że proces w sposób powtarzalny prowadzi do otrzymania produktu o określonej jakości.

5.25. Przy dokonywaniu ciągłej weryfikacji procesu są stosowane także ogólne zasady zawarte w pkt 5.1-5.14.

Podejście hybrydowe

5.26. Jeżeli jest wystarczająca wiedza o produkcie i procesie oraz ich zrozumienie wynikające z doświadczenia uzyskanego podczas wytwarzania i z wcześniejszych danych, to można zastosować połączenie podejścia tradycyjnego oraz ciągłej weryfikacji procesu, tzw. podejście hybrydowe.

5.27. Podejście hybrydowe może być też zastosowane do walidacji po zmianach lub okresowej weryfikacji bieżącego procesu, mimo że produkt początkowo był zwalidowany tradycyjnie.

Okresowa weryfikacja bieżącego procesu podczas cyklu życia

5.28. Przepisy pkt 5.29-5.32 dotyczą wszystkich trzech metod podejścia do walidacji procesu: tradycyjnej, ciągłej i hybrydowej.

5.29. Wytwórcy powinni monitorować jakość produktu, aby zapewnić, że utrzymują stan kontroli nad produktem w czasie całego cyklu jego życia i oceniają trendy procesu.

5.30. Zakres i częstotliwość okresowej weryfikacji bieżącego procesu powinny być przeglądane i oceniane w regularnych odstępach czasu. W dowolnym momencie cyklu życia produktu może być konieczna zmiana tych wymagań uwzględniająca obecny poziom znajomości i powtarzalności procesu.

5.31. Okresowa weryfikacja bieżącego procesu powinna być przeprowadzana zgodnie z zatwierdzonym protokołem lub równoważnymi dokumentami. Otrzymane wyniki powinny być dokumentowane w odpowiednim raporcie. Tam gdzie ma to zastosowanie, używa się narzędzi statystycznych, aby uzasadnić wnioski odnoszące się do zmienności i zdolności oraz narzędzi statystycznych do zapewnienia stanu kontroli.

5.32. Okresowa weryfikacja bieżącego procesu powinna być stosowana przez cały cykl życia produktu, aby potwierdzić zwalidowany status produktu w przeglądzie jakości produktu

leczniczego. Należy również ocenić stopniowo wprowadzone niewielkie zmiany oraz konieczność przeprowadzenia dodatkowych działań, np. zmian w zakresie pobierania prób.

6. Weryfikacja transportu

6.1. Produkty lecznicze, badane produkty lecznicze, produkty luzem i próby powinny być transportowane z miejsca wytwarzania w warunkach określonych: w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, na zatwierdzonej etykiecie, w specyfikacji produktu lub w warunkach uzasadnionych przez wytwórcę.

6.2. Weryfikacja transportu może być utrudniona z powodu zmiennych czynników, jednakże droga transportu powinna być jasno zdefiniowana. Podczas weryfikacji transportu należy rozważyć zmienne sezonowe i inne.

6.3. Należy przeprowadzić ocenę ryzyka w celu określenia wpływu zmiennych w procesie transportu (np. opóźnienia w trakcie transportu, awaria urządzeń monitorujących, uzupełnienie ciekłego azotu, wrażliwość produktu) i innych istotnych czynników, które nie są w sposób ciągły kontrolowane i monitorowane.

6.4. Z powodu zmiennych warunków, jakie mogą wystąpić podczas transportu, powinien być prowadzony ciągły monitoring i zapis każdej krytycznej wartości warunków środowiska, na jakie może być narażony produkt, chyba że uzasadniono inny sposób postępowania.

7. Walidacja pakowania

7.1. Zmienność parametrów procesowych urządzeń, szczególnie w trakcie pakowania w opakowania bezpośrednie, może mieć znaczący wpływ na integralność i funkcjonalność opakowania, np. blistrów, saszetek i elementów sterylnych, dlatego należy zakończyć kwalifikację urządzeń do pakowania w opakowania bezpośrednie i w opakowania zewnętrzne produktów luzem oraz produktów końcowych.

7.2. Kwalifikacja urządzeń stosowanych do pakowania w opakowania bezpośrednie powinna być prowadzona dla minimalnego i maksymalnego zakresu operacyjnego krytycznych parametrów procesu, obejmującego np. temperaturę, prędkość pracy urządzenia, szczelność zgrzewu.

8. Kwalifikacja systemów pomocniczych

8.1. Jakość pary, wody, powietrza, innych gazów procesowych itp. powinna być potwierdzana podczas kwalifikacji, o której mowa w pkt 3.

8.2. Czas trwania i zakres kwalifikacji powinien odzwierciedlać zmiany sezonowe, jeżeli ma to zastosowanie, i planowane użycie systemu pomocniczego.

8.3. Należy przeprowadzić ocenę ryzyka dla systemów mających bezpośredni kontakt z produktem (np. system klimatyzacyjno-wentylacyjny (HVAC)) i systemów mających pośredni kontakt z produktem (np. wymienniki ciepła) w celu zminimalizowania ryzyka spowodowanego awarią.

9. Walidacja metod badań

9.1. Wszystkie metody badań stosowane podczas kwalifikacji, walidacji lub podczas weryfikacji czyszczenia (zbierania dowodów, przez przeprowadzenie analizy chemicznej po każdej serii lub kampanii, w celu wykazania, że pozostałości poprzedniego produktu lub środka czyszczącego zostały usunięte poniżej naukowo uzasadnionego maksymalnego dopuszczalnego poziomu pozostałości) powinny być zwalidowane przy odpowiednim limicie

wykrywalności i oznaczalności, zgodnie z wymaganiami rozdziału 6 załącznika nr 2 do rozporządzenia, jeżeli jest to konieczne.

9.2. Jeżeli są przeprowadzane badania mikrobiologiczne produktu, stosowana metoda powinna być zwalidowana w celu potwierdzenia, że produkt nie wpływa na odzysk mikroorganizmów.

9.3. Jeżeli są przeprowadzane badania mikrobiologiczne powierzchni w pomieszczeniach czystych, stosowana metoda powinna być zwalidowana w celu potwierdzenia, że środki dezynfekujące nie wpływają na odzysk mikroorganizmów.

10. Walidacja czyszczenia

10.1. Walidacja czyszczenia dla powierzchni mającej kontakt z produktem powinna być przeprowadzana w celu potwierdzenia skuteczności procedury czyszczenia. Jeżeli jest to naukowo uzasadnione można stosować materiał symulujący. Można grupować urządzenia podobnego typu, ale należy uzasadnić wybór specyficznego urządzenia do przeprowadzenia walidacji czyszczenia.

10.2. Kontrola wizualna czystości jest ważną częścią kryteriów akceptacji walidacji czyszczenia. Zwykle nie jest akceptowane zastosowanie jej jako samodzielnego kryterium. Nie akceptuje się powtarzania czyszczenia i badań w celu osiągnięcia dopuszczalnego poziomu pozostałości.

10.3. Uznaje się, że program walidacji czyszczenia może trwać pewien czas i dla niektórych produktów, np. badanych produktów leczniczych, może być konieczna walidacja z weryfikacją skuteczności czyszczenia po każdej serii. Powinna być dostateczna ilość danych z weryfikacji do uzasadnienia wniosku, że urządzenie jest czyste i gotowe do dalszego użycia.

10.4. W badaniach walidacyjnych należy uwzględnić stopień zautomatyzowania procesu czyszczenia. W przypadku stosowania procesu automatycznego należy zwalidować ustalony, standardowy zakres operacyjny systemów wspomagających i urządzeń.

10.5. Dla wszystkich procesów czyszczenia należy przeprowadzić ocenę, mającą na celu określenie wpływu zmiennych czynników na skuteczność i wynik czyszczenia, np. personelu, szczegółowości zapisów procedur dotyczących m.in. czasu płukania. W przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników w badaniach walidacji czyszczenia należy zastosować najgorszy przypadek.

10.6. Limit pozostałości produktu powinien być oparty na badaniach toksykologicznych (wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące ustalania limitów ekspozycji mających zastosowanie w identyfikacji ryzyka podczas wytwarzania różnych produktów leczniczych na urządzeniach niededykowanych). Uzasadnienie ustalonych limitów powinno być udokumentowane w postaci oceny ryzyka, która zawiera odnośniki do uwzględnionych danych. Limity należy określić dla pozostałości każdego zastosowanego środka czyszczącego. Kryteria akceptacji powinny uwzględniać możliwy efekt kumulacji pozostałości produktu na wielu elementach urządzeń w ciągu technologicznym.

10.6.1. Jeżeli makrocząsteczki lub peptydy ulegają degradacji i denaturacji pod wpływem skrajnych wartości pH lub wysokiej temperatury i mogą stać się nieaktywne farmakologicznie, to w takich przypadkach ocena toksykologiczna może być pominięta.

10.6.2. Jeżeli nie jest możliwe przeprowadzenie specyficznych badań pozostałości produktu można wybrać do badania inne reprezentatywne parametry, np. całkowity węgiel organiczny (TOC) i przewodność.

10.7. W protokole walidacji czyszczenia należy uwzględnić ryzyko związane z zanieczyszczeniem mikroorganizmami i endotoksynami, jeżeli ma to zastosowanie.

10.8. Podczas walidacji czyszczenia należy wziąć pod uwagę odstęp czasu między wytwarzaniem i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym użyciem, aby określić maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między tymi działaniami.

10.9. W przypadku produkcji kampanijnej należy rozważyć jej wpływ na łatwość czyszczenia po zakończeniu kampanii, a maksymalny czas trwania kampanii (określony jako czas lub liczba serii) powinien stanowić podstawę badań walidacyjnych.

10.10. Przy zastosowaniu strategii najgorszego przypadku należy naukowo uzasadnić wybór produktu zastosowanego do walidacji czyszczenia i ocenić wpływ każdego nowo wprowadzanego produktu do obszaru wytwarzania. Kryteria wyboru najgorszego przypadku mogą uwzględniać: rozpuszczalność, łatwość usuwania, toksyczność i moc.

10.11. Protokoły walidacji czyszczenia powinny zawierać informacje o miejscach poboru prób lub odwołania do dokumentacji, gdzie te dane się znajdują, uzasadnienie ich wyboru i kryteria akceptacji walidacji czyszczenia.

10.12. Próby powinny być pobrane metodą wymazową, metodą popłuczyn lub innymi metodami, w zależności od rodzaju stosowanych urządzeń produkcyjnych. Materiały stosowane do pobierania prób i stosowane metody nie mogą wpływać na wynik badania. Należy wykazać, że odzysk z urządzenia jest możliwy dla stykającego się z nim produktu oraz stosowanego materiału próbnika i dla każdej użytej metody.

10.13. W celu udowodnienia, że metoda czyszczenia jest zwalidowana, procedura czyszczenia powinna być wykonywana odpowiednią ilość razy wyznaczoną na podstawie oceny ryzyka i spełniać kryteria akceptacji.

10.14. W przypadku gdy proces czyszczenia dla niektórych urządzeń jest nieskuteczny lub niewłaściwy, należy zastosować dedykowane urządzenie dla produktu lub inne odpowiednie środki, jak wskazano w rozdziale 3 i 5 w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

10.15. W przypadku czyszczenia ręcznego należy potwierdzać skuteczność czyszczenia z określoną i uzasadnioną częstotliwością.

11. Zarządzanie zmianami

11.1. Kontrolę zmian należy przeprowadzać w ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

11.2. Powinny być dostępne pisemne procedury opisujące sposób postępowania w przypadku planowanych zmian wprowadzanych w materiale wyjściowym, składzie produktu, procesie, urządzeniu, instalacji wspomagającej, w zakresie wytwarzanych produktów, metodzie produkcji lub badania, wielkości serii, przestrzeni projektowej lub opisujące sposób postępowania w przypadku innej zmiany w trakcie cyklu życia produktu, która może mieć wpływ na jakość lub powtarzalność wytwarzania produktu.

11.3. Jeżeli stosowana jest przestrzeń projektowa, wpływ zmian powinien być oceniony w kontekście przestrzeni projektowej zatwierdzonej w dokumentacji rejestracyjnej. Należy ocenić konieczność podjęcia działań w zakresie dostosowania dokumentacji rejestracyjnej.

11.4. Zarządzanie Ryzykiem Jakości należy stosować do oceny planowanych zmian i określenia ich potencjalnego wpływu na: jakość produktu, Farmaceutyczny System Jakości, dokumentację, walidację, uregulowania prawne, kalibrację, konserwację i inne systemy w celu

ochrony przed niezamierzonym skutkiem oraz aby zaplanować konieczne walidacje procesu, weryfikacje lub rekwalifikacje.

11.5. Zmiany powinny być autoryzowane i zatwierdzane przez osoby odpowiedzialne lub personel na właściwych stanowiskach, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości.

11.6. Wszystkie dane dotyczące zmiany, jak np. kopie dokumentów, powinny być przeglądane w celu potwierdzenia, że został wykazany wpływ zmiany przed jej końcowym zatwierdzeniem.

11.7. Po wprowadzeniu zmiany oraz gdy to jest konieczne, należy ocenić jej skuteczność w celu potwierdzenia pomyślnego wdrożenia zmiany.

ANEKS 16 CERTYFIKACJA PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ I ZWALNIANIE SERII

Użyte w Aneksie 16 określenia oznaczają:

1) certyfikacja serii (zwolnienie jakościowe) - czynności poświadczające dokonywane przez Osobę Wykwalifikowaną, przed zwolnieniem serii końcowego produktu leczniczego do obrotu lub na eksport, potwierdzające, że seria spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne;

2) importer produktu leczniczego - podmiot, który zajmuje się importem produktów leczniczych;

3) potwierdzenie - podpisane przez Osobę Wykwalifikowaną oświadczenie, że proces lub badanie zostały przeprowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz odpowiednim pozwoleniem i dokumentacją dotyczącymi wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego albo warunkami, na podstawie których zostało wydane pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego, ustalonymi w pisemnej umowie z Osobą Wykwalifikowaną odpowiedzialną za certyfikację serii końcowego produktu leczniczego przed jej zwolnieniem. Osoba Wykwalifikowana poświadczająca dany etap wytwarzania bierze odpowiedzialność za potwierdzone przez siebie działania.

Zakres

Wymagania niniejszego Aneksu dotyczą certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną i zwolnienia serii w Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów leczniczych weterynaryjnych, posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wytworzonych na eksport. Mają również zastosowanie do badanych produktów leczniczych, z zastrzeżeniem różnic w przepisach prawnych oraz bardziej szczegółowych wytycznych opublikowanych przez Komisję Europejską.

Aneks ten nie odnosi się do kontroli seryjnej wstępnej produktów leczniczych krwiopochodnych i immunologicznych, wykonywanej przez instytuty badawcze oraz laboratoria kontroli jakości leków. Jednak wymagania niniejszego Aneksu mają zastosowanie do procesu zwalniania serii tych produktów.

Podstawowe wymagania do zwolnienia serii produktu końcowego są określone w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego. Żadne wymagania zawarte w tym Aneksie nie powinny być traktowane jako nadrzędne w stosunku do tych wymagań.

Wymagania ogólne

Ostateczna odpowiedzialność za działanie produktu leczniczego, jego bezpieczeństwo, jakość i skuteczność, w całym okresie ważności, spoczywa na posiadaczu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 36g ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej wynika z art. 48 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Proces zwalniania składa się z następujących etapów:

- 1) sprawdzenia procesu wytwarzania i badań serii zgodnie z określonymi procedurami zwalniania;
- 2) certyfikacji serii produktu końcowego, przeprowadzonej przez Osobę Wykwalifikowaną, która poświadcza, czy dana seria jest zgodna z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Etap ten stanowi zwolnienie jakościowe produktu;
- 3) przesunięcia serii produktu końcowego do puli serii produktów leczniczych przeznaczonych do sprzedaży albo na eksport, na podstawie certyfikacji wykonanej przez Osobę Wykwalifikowaną. Jeżeli seria jest przewożona do innego miejsca wytwarzania niż miejsce certyfikacji, to ustalenia dotyczące procesu zwalniania powinny być opisane w umowie o wytwarzanie lub procedurach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

Celem kontroli podczas zwalniania serii jest zapewnienie, że:

- 1) seria została wyprodukowana i poddana kontroli zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego;
- 2) seria została wyprodukowana i poddana kontroli zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 3) zostały wzięte pod uwagę wszelkie inne odpowiednie wymagania prawne;
- 4) w przypadku wady jakościowej przeprowadzono postępowanie wyjaśniające albo wycofano serię z obrotu, jak to określono w rozdziale 8 w załączniku nr 2 do rozporządzenia. Osoby Wykwalifikowane certyfikujące serię końcowego produktu leczniczego albo potwierdzające etap wytwarzania serii oraz zapisy powiązane z tymi czynnościami są łatwe do zidentyfikowania. (Informacje wymagane przy potwierdzaniu etapu wytwarzania, dla serii wytwarzanych w różnych miejscach wytwarzania i w przypadku kiedy odpowiedzialności Osób Wykwalifikowanych są rozdzielone, określa dodatek I "Potwierdzenie etapu wytwarzania produktu leczniczego", zawarty w niniejszym Aneksie).

1. Proces certyfikacji

1.1. Każda seria produktu końcowego musi być certyfikowana (Dodatek II "Certyfikat serii końcowego produktu leczniczego", określony w niniejszym Aneksie) przez Osobę Wykwalifikowaną z Unii Europejskiej przed zwolnieniem do obrotu, przewiezieniem do innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub wysłaniem na eksport. Certyfikacja jest przeprowadzana tylko przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera, wskazanego w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

1.2. Każda Osoba Wykwalifikowana biorąca udział w certyfikacji serii produktu końcowego lub potwierdzeniu etapu wytwarzania serii musi mieć szczegółową wiedzę na temat etapów, za które bierze odpowiedzialność. Osoby Wykwalifikowane powinny być w stanie udowodnić

ciągłość swoich szkoleń z zakresu znajomości danego rodzaju produktu, procesów produkcyjnych, postępu technicznego i zmian w wymaganiach Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1.3. Etapy wytwarzania, importu, badania i magazynowania serii przed jej certyfikacją mogą odbywać się w różnych miejscach wytwarzania lub importu. Niezależnie od liczby miejsc wytwarzania lub importu Osoba Wykwalifikowana certyfikująca produkt końcowy musi zapewnić, że wszelkie niezbędne etapy zostały przeprowadzone w warunkach zgodnych z wymaganiami Farmaceutycznego Systemu Jakości, aby zapewnić zgodność serii z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego oraz wszelkimi innymi wymaganiami prawnymi obowiązującymi w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, w którym ma miejsce certyfikacja.

1.4. Dla etapów wytwarzania prowadzonych w miejscach wytwarzania zlokalizowanych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w każdym miejscu musi być zatrudniona co najmniej jedna Osoba Wykwalifikowana.

1.4.1. Gdy w miejscu wytwarzania prowadzone są tylko niektóre etapy wytwarzania serii, Osoba Wykwalifikowana w tym miejscu wytwarzania musi poświadczyć co najmniej, że operacje przeprowadzane w tym miejscu wytwarzania przebiegały zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz warunkami określonymi w pisemnej umowie, wyszczególniającej działania i odpowiedzialność w tym miejscu wytwarzania. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za poświadczenie tych działań za zgodność z odpowiednim pozwoleniem i dokumentacją dotyczącymi wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, wtedy powinna mieć dostęp do tych dokumentów.

1.4.2. Osoba Wykwalifikowana, która przeprowadza certyfikację serii produktu końcowego może wziąć na siebie pełną odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania serii lub odpowiedzialność ta może być rozdzielona między inne Osoby Wykwalifikowane, które wykonały potwierdzenie określonych etapów produkcji i kontroli serii. Mogą to być inne Osoby Wykwalifikowane, które pracują u tego samego wytwórcy, lub Osoby Wykwalifikowane pracujące u innych wytwórców.

1.4.3. Każdy podział obowiązków między Osobami Wykwalifikowanymi w zakresie potwierdzania zgodności serii musi być określony w dokumencie formalnie zatwierdzonym przez wszystkie strony. Ten dokument powinien szczegółowo określać odpowiedzialność za ocenę wpływu ewentualnych odchyłeń na zgodność serii z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

1.5. W przypadku produktów leczniczych wytwarzanych poza terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym fizyczny import i certyfikacja serii są końcowymi etapami wytwarzania, które poprzedzają zwolnienie serii do obrotu lub na eksport.

1.5.1. Proces certyfikacji, o którym mowa w pkt 1, stosuje się do wszystkich produktów leczniczych, które mają być zwolnione do obrotu w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub które wyprodukowano

na eksport, niezależnie od złożoności łańcucha dostaw i lokalizacji miejsc wytwarzania, biorących udział w poszczególnych etapach wytwarzania.

1.5.2. Zgodnie z wymaganiami opisanymi w pkt 1.4 niniejszego Aneksu Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego może uwzględniać potwierdzenia etapów wytwarzania wykonane przez inne Osoby Wykwalifikowane, dzieląc się z nimi zdefiniowanymi odpowiedzialnościami, w odniesieniu do dowolnych operacji wytwarzania lub importu, które zostały wykonane u innych wytwórców lub importerów w Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, wskazanych w odpowiednich pozwoleniach i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

1.5.3. Warunki przechowywania oraz transportu serii i prób, jeżeli serie i próby są wysyłane oddzielnie, powinny być brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną przed certyfikacją serii.

1.5.4. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca produkt końcowy jest odpowiedzialna za zapewnienie, że każda seria tego produktu została wytworzona zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Ponadto, jeżeli nie zostały zawarte umowy o wzajemnym uznawaniu (MRA - Mutual Recognition Agreement) lub podobne porozumienia między Unią Europejską i krajem eksportu, Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna również za zapewnienie, że seria produktu leczniczego została poddana w państwie członkowskim pełnej analizie jakościowej, analizie ilościowej przynajmniej w odniesieniu do wszystkich substancji czynnych oraz wszystkim innym badaniom lub kontrolom niezbędnym do zapewnienia, że jakość produktu leczniczego jest zgodna z wymaganiami pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

1.5.5. Próby importowanego produktu powinny być w pełni reprezentatywne dla serii. Próby mogą zostać pobrane po dostarczeniu serii na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub być pobrane w miejscu wytwarzania w kraju trzecim, zgodnie z technicznie uzasadnionym podejściem udokumentowanym w systemie jakości wytwórcy. Odpowiedzialności dotyczące pobierania prób powinny zostać określone w pisemnym porozumieniu między miejscami wytwarzania. Próby pobrane poza terytorium Unii Europejskiej powinny być transportowane w warunkach równoważnych do tych, w jakich jest przewożona seria produktu, którą reprezentują.

1.5.6. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w miejscu wytwarzania w kraju trzecim, odpowiednie porozumienie techniczne powinno obejmować proces formalnego Zarządzania Ryzykiem Jakości w celu identyfikacji i zarządzania ryzykami związanymi z tym podejściem. Powinno to być w pełni udokumentowane i obejmować co najmniej:

- 1) audyt w zakresie wytwarzania i pobierania prób w miejscu wytwarzania w kraju trzecim i ocenę następujących potem etapów transportu serii oraz prób w celu zapewnienia, że próby są reprezentatywne dla importowanej serii;

- 2) wyczerpujące opracowanie naukowe, zawierające dane wspierające wszelkie wnioski, że próby pobrane w kraju trzecim są reprezentatywne dla serii po jej zaimportowaniu. To opracowanie powinno zawierać co najmniej:

- a) opis procesu pobierania prób w kraju trzecim,

b) opis warunków transportu prób i importowanych serii (jakikolwiek różnice powinny zostać uzasadnione),

c) analizę porównawczą prób pobranych w kraju trzecim i po zaimportowaniu serii,

d) informacje obejmujące rozważenie wpływu odstępu czasu między pobraniem prób a importem serii oraz uzyskane dane wspierające przyjęte maksymalne odstępy czasu między tymi działaniami;

3) zapewnienie wyrywkowej okresowej analizy prób pobranych po zaimportowaniu serii w celu uzasadnienia ciągłego polegania na wynikach badań prób pobranych w kraju trzecim;

4) przegląd każdego nieoczekiwanego wyniku i potwierdzonego wyniku poza specyfikacją, gdyż może to mieć wpływ na zaufanie do procesu pobierania prób prowadzonego w miejscu wytwarzania w kraju trzecim i powinno zostać zgłoszone do organu kompetentnego dla miejsca wytwarzania, w którym prowadzona jest certyfikacja. Takie zdarzenie powinno zostać potraktowane jako potencjalna wada jakościowa i powinno zostać przeprowadzone postępowanie wyjaśniające zgodnie z wymaganiami zawartymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

1.5.7. Różne serie importowanego końcowego produktu leczniczego mogą pochodzić z tej samej serii produktu luzem. W takim przypadku Osoby Wykwalifikowane certyfikujące takie serie produktu końcowego mogą oprzeć swoją decyzję na wynikach badań jakościowych pierwszej importowanej serii tego produktu końcowego, pod warunkiem że zostanie to udokumentowane w oparciu o zasady Zarządzania Ryzykiem Jakości. Powinny zostać wzięte pod uwagę postanowienia pkt 1.5.6 w odniesieniu do wiarygodności prób pobranych w krajach trzecich. Powinny istnieć dowody zapewniające, że integralność i tożsamość importowanej serii końcowego produktu leczniczego została stwierdzona przez udokumentowaną weryfikację obejmującą co najmniej sprawdzenie, czy:

1) warunki przechowywania produktu luzem przed pakowaniem były przestrzegane;

2) seria końcowego produktu leczniczego była przechowywana i transportowana w wymaganych warunkach;

3) dostawa była zabezpieczona i brak jest dowodów na próby manipulacji podczas transportu lub przechowywania;

4) potwierdzono poprawnie tożsamość produktu;

5) próba lub próby są reprezentatywne dla wszystkich serii produktu końcowego otrzymanych z serii produktu luzem.

1.6. Osoba Wykwalifikowana musi osobiście zapewnić, że poniższe obowiązkowe czynności są wypełniane odpowiednio przed certyfikacją serii produktu końcowego, poprzedzającą zwolnienie do obrotu lub na eksport:

1) certyfikacja jest przeprowadzana zgodnie z zezwoleniem na wytwarzanie lub import;

2) wszelkie dodatkowe obowiązki i wymagania prawa krajowego są spełnione;

3) certyfikacja jest odnotowana w rejestrze lub równoważnym dokumencie.

1.7. Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za zapewnienie, że wymagania zawarte w pkt 1.7.1-1.7.21 zostały spełnione. Te zadania mogą zostać delegowane odpowiednio przeszkolonym pracownikom lub stronom trzecim. Uznaje się, że Osoba Wykwalifikowana będzie musiała polegać na Farmaceutycznym Systemie Jakości i powinna mieć ciągłą gwarancję, że jest to uzasadnione.

1.7.1. Wszystkie działania związane z wytwarzaniem i kontrolą produktu leczniczego były prowadzone zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1.7.2. Cały łańcuch dostaw substancji czynnej i produktu leczniczego aż do etapu certyfikacji jest udokumentowany i dostępny dla Osoby Wykwalifikowanej. Powinien on obejmować miejsca wytwarzania materiałów wyjściowych i opakowaniowych stosowanych do produktu leczniczego oraz innych materiałów uznanych za krytyczne na podstawie oceny ryzyka procesu wytwarzania. Dokument zawierający opis łańcucha wytwarzania powinien mieć format kompleksowego schematu, w którym wskazana jest każda ze stron łańcucha dostaw, w tym podwykonawcy etapów krytycznych, takich jak np. sterylizacja elementów i urządzeń do wytwarzania sterylnego.

1.7.3. Przeprowadzono wszystkie audyty miejsc wytwarzania i kontroli produktu leczniczego oraz wytwarzania substancji czynnej, zaś raporty z audytów są dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej przeprowadzającej certyfikację.

1.7.4. Wszystkie miejsca wytwarzania, kontroli i certyfikacji są zgodne z pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego dla kraju, w którym produkt leczniczy ma być wprowadzony do obrotu.

1.7.5. Wszystkie operacje wytwórcze i kontrolne są zgodne z tymi, które zatwierdzono w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

1.7.6. Pochodzenie oraz specyfikacje materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych użytych do wytworzenia serii są zgodne z tymi, które zatwierdzono w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego. U dostawcy został wdrożony System Zarządzania Jakością gwarantujący, że zostały dostarczone tylko materiały o wymaganej jakości.

1.7.7. W przypadku produktów leczniczych dla ludzi i produktów leczniczych weterynaryjnych substancje czynne zostały wyprodukowane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i, tam gdzie to wymagane, dystrybuowane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej dla substancji czynnych.

1.7.8. Import substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi powinien być prowadzony zgodnie z odrębnymi przepisami dotyczącymi substancji czynnych.

1.7.9. W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi substancje pomocnicze powinny być wytworzone zgodnie z określonymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1.7.10. Wszystkie materiały, których to dotyczy, użyte w produkcji serii są zgodne z wymaganiami pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego w zakresie pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (TSE - Transmissible spongiform encephalopathies).

1.7.11. Wszystkie zapisy są kompletne i podpisane przez właściwy personel. Zostały przeprowadzone wszystkie wymagane kontrole międzyoperacyjne i sprawdzenia.

1.7.12. Jest utrzymany status walidacji dla wszystkich procesów wytwarzania i badań. Pracownicy są właściwie szkoleni i kwalifikowani.

1.7.13. Dane z badań kontroli jakości produktu końcowego są zgodne ze specyfikacją produktu końcowego przedstawioną w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu

produktu leczniczego lub, gdy ma to zastosowanie, w zatwierdzonym programie zwalniania w czasie rzeczywistym.

1.7.14. Zostały wypełnione wszelkie prawne zobowiązania porejestracyjne odnoszące się do procesu wytwarzania lub kontroli produktu. Dane z programu ciągłego badania stabilności umożliwiają certyfikację serii produktu.

1.7.15. Wpływ jakichkolwiek zmian w procesie wytwarzania lub badań został oceniony i wszelkie dodatkowe kontrole i badania są zakończone.

1.7.16. Wszystkie postępowania wyjaśniające odnoszące się do certyfikowanej serii (łącznie z postępowaniem dotyczącym negatywnego trendu i wyniku poza specyfikacją) zostały zakończone w stopniu umożliwiającym certyfikację serii.

1.7.17. Wszelkie bieżące reklamacje, postępowania wyjaśniające i wycofania nie unieważniają warunków certyfikacji danej serii.

1.7.18. Są dostępne wymagane umowy, o których mowa w rozdziale 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

1.7.19. Program inspekcji wewnętrznych jest realizowany i aktualny.

1.7.20. Wdrożono odpowiednie ustalenia dotyczące dystrybucji i dostaw.

1.7.21. W stosownych przypadkach, dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, potwierdzono obecność zabezpieczeń umożliwiających weryfikację autentyczności i identyfikację produktów leczniczych zgodnie z wymogami określonymi w aktach delegowanych przyjętych na podstawie art. 54 dyrektywy 2001/83/WE.

1.8. W przypadku niektórych produktów mogą obowiązywać specjalne wymagania określone np. w Aneksie 2 i Aneksie 3 do niniejszego załącznika.

1.9. Przepakowanie serii produktu leczniczego, wcześniej zwolnionej do obrotu, w przypadku importu równoległego i dystrybucji równoległej wymaga posiadania stosownego zatwierdzenia dla tego produktu, wydanego przez organ właściwy dla rynku docelowego.

1.9.1. Przed certyfikacją przepakowanej serii Osoba Wykwalifikowana powinna potwierdzić zgodność serii z wymaganiami krajowymi w zakresie importu równoległego i przepisami obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej dotyczącymi dystrybucji równoległej.

1.9.2. Osoba Wykwalifikowana u posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego, który zgodnie z pozwoleniem na import równoległy albo dystrybucję równoległą jest odpowiedzialny za certyfikację przepakowanego produktu końcowego, certyfikuje, że przepakowanie zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednim pozwoleniem na import równoległy przepakowanego produktu i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1.10. Zapisy z certyfikacji są wykonane przez Osobę Wykwalifikowaną.

1.10.1. Certyfikacja produktu leczniczego jest zapisywana przez Osobę Wykwalifikowaną. Zapisy powinny wskazywać, że każda seria spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne. Zapisy muszą być sporządzane na bieżąco w momencie wykonywania operacji i pozostawać do dyspozycji organu kompetentnego na okres określony w przepisach danego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o

Europejskim Obszarze Gospodarczym, przy czym w każdym przypadku co najmniej przez 5 lat po certyfikacji serii produktu leczniczego.

1.10.2. Raporty z kontroli stanowią: certyfikat serii, raport analityczny serii lub, jeżeli dotyczy, sprawozdania z testów i kontroli koniecznych do zapewnienia jakości serii produktu leczniczego, lub inny dowód zwolnienia serii do obrotu, opierający się na równoważnym systemie, który powinien być dostępny dla serii w celu odstąpienia od dalszych kontroli przy wjeździe do innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

2. Uznawanie oceny stosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzonej przez strony trzecie, np. audyty

W niektórych przypadkach Osoba Wykwalifikowana będzie polegała na prawidłowym stosowaniu Farmaceutycznego Systemu Jakości w miejscach wytwarzania produktu. Takie podejście może być oparte na informacjach uzyskanych z audytów przeprowadzonych przez strony trzecie.

2.1. Poleganie na ocenie strony trzeciej (np. audyty) powinno być zgodne z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia w celu właściwego określenia, uzgodnienia i kontrolowania wszelkich zleconych działań.

2.2. Szczególny nacisk powinien być położony na zatwierdzenie raportów z audytów, w tym:

1) raport z audytu powinien odnosić się do ogólnych wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, np. Systemu Zarządzania Jakością, istotnych procedur produkcyjnych i kontroli jakości związanych z dostarczaniem produktem (np. wytwarzanie substancji czynnej, badania w kontroli jakości, opakowania bezpośrednie); wyniki audytu wszystkich kontrolowanych obszarów powinny być dokładnie opisane w szczegółowym raporcie z audytu;

2) należy ustalić, czy produkcja i kontrola jakości substancji czynnej i produktów leczniczych jest zgodna z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania lub w przypadku wytwarzania w kraju trzecim - z wymaganiami co najmniej równoważnymi wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania;

3) w przypadku działań zleczanych powinna zostać zweryfikowana zgodność z pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego;

4) Osoba Wykwalifikowana powinna zapewnić, że została sporządzona pisemna końcowa ocena i zatwierdzono raporty z audytów stron trzecich. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć dostęp do pełnej dokumentacji, która ułatwi przegląd wyników audytu oraz zapewni zaufanie do działań zleconych;

5) działania zlecane na zewnątrz, mające krytyczny wpływ na jakość produktu, powinny być zdefiniowane zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości opisanymi w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management); Osoba Wykwalifikowana powinna być świadoma krytycznego wpływu wyników audytu na jakość produktu przed certyfikacją odpowiednich serii;

6) powtórne audyty powinny być przeprowadzane zgodnie z zasadami Zarządzania Ryzykiem Jakości.

3. Postępowanie z nieplanowanymi odchyleniami

Osoba Wykwalifikowana może rozważyć potwierdzenie etapu wytwarzania lub certyfikować serię produktu końcowego, dla której wystąpiło niespodziewane odchylenie, dotyczące procesu wytwarzania lub badań analitycznych, od szczegółów zawartych w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego lub od wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, pod warunkiem że wymagania zarejestrowanych specyfikacji substancji czynnych, substancji pomocniczych, materiałów opakowaniowych i produktów końcowych są spełnione. Odchylenie powinno zostać szczegółowo wyjaśnione, a pierwotna przyczyna odchylenia usunięta. Może to wymagać złożenia zmiany do pozwolenia i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego w celu dalszego wytwarzania produktu.

3.1 Wpływ odchylenia powinien zostać oceniony w procesie Zarządzania Ryzykiem Jakości przy zastosowaniu podejścia opisanego w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management). Proces Zarządzania Ryzykiem powinien zawierać:

- 1) ocenę potencjalnego wpływu odchylenia na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność serii produktu i potwierdzać, że wpływ ten jest nieistotny;
- 2) ocenę dotyczącą konieczności włączenia serii do programu ciągłego badania stabilności;
- 3) analizę, czy wszelkie odchylenia od zatwierdzonego procesu mogą mieć nieoczekiwany wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność biologicznych produktów leczniczych.

Biorąc pod uwagę, że odpowiedzialności mogą być rozdzielone między więcej niż jedną Osobę Wykwalifikowaną, zaangażowaną w wytwarzanie lub kontrolę serii, Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego powinna posiadać wiedzę i brać pod uwagę wszystkie odchylenia, które mogą mieć potencjalny wpływ na zgodność serii z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania lub pozwoleniem i dokumentacją dotyczącą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego.

4. Zwolnienie serii

4.1. Serie produktów leczniczych powinny być zwolnione do obrotu wyłącznie po certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną przeprowadzonej zgodnie z tym Anekssem. Dopóki nie jest przeprowadzona certyfikacja serii produktu końcowego, seria powinna pozostawać w miejscu wytwarzania lub powinna być wysłana w statusie kwarantanny do innego miejsca wytwarzania, zatwierdzonego w tym celu przez kompetentne władze.

4.2. Należy wdrożyć rozwiązania zapewniające, że serie końcowych produktów leczniczych, które nie zostały certyfikowane przez Osobę Wykwalifikowaną, nie zostaną zwolnione do obrotu lub na eksport. Mogą to być zabezpieczenia fizyczne, np. fizyczne rozdzielenie serii i użycie etykiet albo elektroniczne rozdzielenie, m.in. przy zastosowaniu zwalidowanych systemów skomputeryzowanych. W przypadku gdy serie, które nie przeszły końcowej certyfikacji są przewożone z jednego miejsca wytwarzania do innego, powinny zostać zastosowane rozwiązania zapobiegające przedwczesnemu zwolnieniu serii do obrotu.

4.3. Sposób powiadamiania miejsca wytwarzania, w którym seria będzie zwolniona do sprzedaży, o certyfikacji serii produktu końcowego przez Osobę Wykwalifikowaną powinien zostać opisany w umowie technicznej. Powyższe powiadomienie powinno zostać przekazane przez Osobę Wykwalifikowaną w sposób formalny i jednoznaczny oraz zgodnie z wymaganiami rozdziału 4 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Dodatek I: "Potwierdzenie etapu wytwarzania produktu leczniczego" (dokument sporządzany na papierze firmowym z danymi teleadresowymi wytwórcy, który przeprowadził etap wytwarzania)

1. Nazwa produktu i opis etapu wytwarzania (np. Paracetamol 500 mg, tabletki, opakowanie bezpośrednie, blistry).
2. Numer i wielkość serii.
3. Nazwa i adres miejsca wytwarzania wykonującego dany etap wytwarzania.
4. Odniesienie do umowy (zgodnie z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia).
5. Potwierdzenie - treść oświadczenia:
Niniejszym potwierdzam, że etapy wytwarzania, o których mowa w umowie technicznej, zostały przeprowadzone w pełnej zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i warunkami określonymi w umowie, zapewniającymi zgodność z wymaganiami pozwolenia (pozwoleń) i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, jakie przekazał [nazwa - zleceniodawcy lub wytwórcy odpowiedzialnego za certyfikację i zwolnienie serii].
6. Imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej potwierdzającej dany etap wytwarzania.
7. Podpis Osoby Wykwalifikowanej potwierdzającej dany etap wytwarzania.
8. Data złożenia podpisu.

Dodatek II: "Certyfikat serii końcowego produktu leczniczego" (dokument sporządzany na papierze firmowym z danymi teleadresowymi wytwórcy, który przeprowadził certyfikację i zwalnianie serii)

1. Nazwa produktu, postać farmaceutyczna, moc/aktywność substancji czynnej oraz wielkość opakowania (dane zgodne z tekstem na opakowaniu końcowego produktu leczniczego).
2. Numer serii produktu końcowego.
3. Nazwa docelowego kraju lub krajów przeznaczenia (podać wszystkie państwa członkowskie Unii Europejskiej, jeżeli dotyczy).
4. Certyfikacja - treść oświadczenia:
Niniejszym certyfikuję, że wszystkie etapy wytwarzania końcowego produktu leczniczego zostały przeprowadzone w pełnej zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wymaganiami pozwolenia (pozwoleń) i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego docelowego kraju przeznaczenia, jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony na rynek Unii Europejskiej.
5. Imię i nazwisko Osoby Wykwalifikowanej certyfikującej serię.
6. Podpis Osoby Wykwalifikowanej certyfikującej serię.
7. Data złożenia podpisu.

ANEKS 17 ZWALNIANIE W CZASIE RZECZYWISTYM I ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU

Użyte w Aneksie 17 określenia oznaczają:

- 1) krytyczna cecha jakościowa (CQA) - właściwość fizyczna, chemiczna, biologiczna lub mikrobiologiczna lub charakterystyka, która powinna posiadać właściwy limit, zakres lub rozkład, zapewniająca oczekiwaną jakość produktu;

- 2) krytyczny parametr procesu (CPP) - parametr procesu, którego zmienność wpływa na krytyczną cechę produktu i który należy monitorować i kontrolować w celu zapewnienia, że proces pozwala na otrzymanie produktu o oczekiwanej jakości (wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development);
- 3) stan kontroli - warunki, w których system kontroli, w sposób powtarzalny, zapewnia uzyskanie akceptowalnego przebiegu procesu i jakości produktu (wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10);
- 4) strategia kontroli - planowany zestaw kontroli, ustanowiony na podstawie bieżącej wiedzy o produkcie i procesie, zapewniający prawidłowy przebieg procesu i jakość produktu. Kontrole mogą obejmować parametry i cechy odnoszące się do substancji czynnej, substancji pomocniczych i materiałów opakowaniowych, warunków operacyjnych, pomieszczeń i urządzeń, kontroli międzyoperacyjnych, specyfikacji końcowego produktu leczniczego i związanych z nią metod oraz częstotliwości prowadzenia monitoringu i kontroli;
- 5) zwalnianie parametryczne - jedna z form zwalniania w czasie rzeczywistym. Parametryczne zwalnianie produktu sterylizowanego końcowo opiera się na weryfikacji dokumentacji z monitoringu procesu (np. temperatury, ciśnienia, czasu końcowej sterylizacji) zamiast badania określonej cechy pobranej próby (pytania i odpowiedzi dotyczące wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8). Takie podejście, razem z zapewnieniem zgodności z określonymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczącymi zwalniania parametrycznego, umożliwia zapewnienie pożądanej jakości produktu (wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące zwalniania w czasie rzeczywistym);
- 6) zwalnianie w czasie rzeczywistym (RTRT) - zdolność oceny i zapewnienia jakości produktu pośredniego w trakcie procesu lub produktu końcowego na podstawie danych procesowych, które zazwyczaj zawierają odpowiednie połączenie zmierzonych cech materiału i kontroli procesu (wytyczna Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q8 Pharmaceutical Development).

1. Reguła

1.1. Produkty lecznicze muszą być zgodne z ich zatwierdzonymi specyfikacjami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i są standardowo zwalniane do obrotu po wykonaniu wszystkich badań dla substancji czynnej lub produktu końcowego w sposób określony we właściwym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. W szczególnych warunkach, gdy zostało to zatwierdzone, oraz w oparciu o wiedzę na temat produktu i zrozumieniu procesu zamiast badania produktu końcowego do zwolnienia serii mogą być wykorzystane dane uzyskane podczas procesu wytwarzania. Poszczególne działania wymagane w przypadku tej formy zwolnienia serii powinny być spójne z Farmaceutycznym Systemem Jakości.

2. Zakres

2.1. Wymagania dla stosowania zwalniania w czasie rzeczywistym (RTRT) i zwalniania parametrycznego, gdzie kontrola parametrów krytycznych i odpowiadających im cech materiału są zatwierdzone jako alternatywa dla rutynowych badań końcowych substancji czynnych lub produktów końcowych. Szczególnym celem tego aneksu jest umożliwienie zastosowania zwalniania w czasie rzeczywistym na każdym etapie procesu wytwarzania i dla każdego typu produktów końcowych albo substancji czynnych, włączając produkty pośrednie.

3. Zwalnianie w czasie rzeczywistym

3.1. W przypadku zwalniania w czasie rzeczywistym kombinacja zatwierdzonego, wewnątrzprocesowego monitoringu i kontroli stanowi alternatywę dla badań końcowych produktu jako część decyzji o zwolnieniu serii. Przed procesem rejestracyjnym i w jego trakcie jest wymagana współpraca ze wszystkimi właściwymi organami kompetentnymi. Zakres współpracy będzie zależał od poziomu złożoności procedury kontrolnej zwalniania w czasie rzeczywistym zastosowanej w miejscu wytwarzania.

3.2. Podczas planowania strategii zwalniania w czasie rzeczywistym należy ustalić i spełnić następujące minimalne wymagania:

1) pomiary w czasie rzeczywistym i kontrola istotnych wewnątrzprocesowych cech materiału i parametrów procesowych powinny dokładnie przewidzieć odpowiadające im cechy produktu końcowego;

2) aktualna kombinacja istotnych ocenionych cech materiału i parametrów kontroli procesowych w celu zastąpienia cech produktu końcowego powinna być ustalona na podstawie naukowych dowodów opartych na wiedzy o materiale, produkcji i procesie;

3) połączone pomiary procesowe (parametry procesowe i cechy materiału) i wszystkie inne dane z kontroli otrzymywane podczas procesu wytwarzania powinny stanowić mocne podstawy zwalniania w czasie rzeczywistym i decyzji o zwolnieniu serii.

3.3. Strategia RTRT powinna być zintegrowana i kontrolowana przez Farmaceutyczny System Jakości. Strategia powinna zawierać informację lub odnośniki do informacji, w co najmniej następującym zakresie:

1) zarządzania ryzykiem jakości, włączając pełną ocenę ryzyka procesowego, zgodnie z wymaganiami opisanymi w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia i w pkt 2 załącznika nr 3 do rozporządzenia;

2) programu kontroli zmian;

3) strategii kontroli;

4) odpowiedniego programu szkolenia personelu (pracowników oraz osób wykonujących obowiązki na innej podstawie prawnej);

5) polityki kwalifikacji i walidacji;

6) odchyleń oraz działań korygujących i zapobiegawczych;

7) procedury postępowania na wypadek awarii czujnika lub wyposażenia procesowego;

8) okresowego przeglądu lub programu oceny efektywności planu RTRT zapewniającego ciągłą jakość produktu.

3.4. Zgodnie z wymaganiami opisanymi w niniejszym rozporządzeniu, tj. rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia i pkt 13 załącznika nr 3 do rozporządzenia oraz Aneksie 15 niniejszego załącznika, program kontroli zmian jest ważną częścią strategii zwalniania w czasie rzeczywistym. Każda zmiana, która potencjalnie mogłaby wpłynąć na wytwarzanie i badanie produktu lub na zwalidowany status obszarów, systemów, urządzeń, metod analitycznych albo procesów powinna być oceniona pod kątem ryzyka dla jakości produktu lub wpływu na powtarzalność procesu wytwarzania. Każda zmiana powinna być uzasadniona przez precyzyjne zastosowanie zasad zarządzania ryzykiem jakości i w pełni udokumentowana. Po wdrożeniu zmiany należy dokonać oceny, aby wykazać, czy nie ma ona niezamierzonego lub negatywnego wpływu na jakość produktu.

3.5. Strategia kontroli powinna być przeznaczona nie tylko do monitorowania procesu, ale także do utrzymania stanu kontroli oraz zapewniać, że produkt o wymaganej jakości będzie wytwarzany w powtarzalnym procesie. Strategia kontroli powinna opisywać i uzasadniać wybrane kontrole wewnątrzprocesowe, cechy materiału i parametry procesowe, które wymagają rutynowego monitoringu i powinna być oparta na znajomości produktu, jego formulacji oraz zrozumieniu procesu. Strategia kontroli jest dynamiczna i może się zmieniać podczas cyklu życia produktu, co wymaga zarządzania ryzykiem jakości i zarządzania wiedzą. Strategia kontroli powinna także opisywać plan pobierania prób oraz kryteria akceptacji lub kryteria odrzucenia.

3.6. Personel powinien być odpowiednio przeszkolony z technologii, zasad i procedur zwalniania w czasie rzeczywistym. Personel kluczowy powinien posiadać odpowiednie doświadczenie, wykazywać zrozumienie i wiedzę o produkcie i procesie. Pomyślne wdrożenie zwalniania w czasie rzeczywistym wymaga współdziałania interdyscyplinarnego i wielozadaniowego zespołu z odpowiednim doświadczeniem w specyficznych dziedzinach, takich jak inżynieria, analityka, modelowanie chemometryczne lub statystyka.

3.7. Ważnymi elementami strategii zwalniania w czasie rzeczywistym jest polityka walidacji i kwalifikacji, ze szczególnym odniesieniem do zaawansowanych metod analitycznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na kwalifikację, walidację i zarządzanie metodami analitycznymi in-line i on-line, gdzie sonda próbkująca jest umieszczona w urządzeniu produkcyjnym.

3.8. Każde odchylenie lub niepowodzenie procesu powinny być szczegółowo wyjaśnione i w przypadku każdego niepożądanego trendu wskazującego na zmianę stanu kontroli powinny być prowadzone odpowiednie działania następcze.

3.9. Ustawiczne nabywanie wiedzy przez personel wynikające z gromadzenia i analizy danych w trakcie cyklu życia produktu jest ważne i powinno być częścią Farmaceutycznego Systemu Jakości. Wraz z postępem technologicznym mogą być obserwowane pewne trendy dla danych, nieodłączne dla obecnie akceptowalnego procesu. Wytwórcy powinni naukowo ocenić te dane, jeżeli jest to zasadne, w konsultacji z odpowiednimi organami kompetentnymi, aby określić, jak lub czy takie trendy wykazują możliwości polepszenia jakości lub odpowiedniości procesu.

3.10. Po zatwierdzeniu zwalniania w czasie rzeczywistym przez właściwe organy, podejście to powinno być rutynowo stosowane do zwalniania serii. W przypadku gdy wyniki zwalniania w czasie rzeczywistym nie spełniają wymagań lub wskazuje na to trend, podejście zwalniania w czasie rzeczywistym nie może być zastąpione przez badania produktu końcowego. Każde takie zdarzenie powinno być szczegółowo wyjaśnione, a wyniki tego postępowania wyjaśniającego uwzględnione podczas podejmowania decyzji o zwolnieniu serii do obrotu. Postępowanie musi być zgodne z dokumentacją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Trendy powinny być monitorowane i powinny być prowadzone odpowiednie działania następcze.

3.11. Cechy (np. jednolitość zawartości), które nie są bezpośrednio kontrolowane przez zatwierdzone zwalnianie w czasie rzeczywistym, powinny nadal być umieszczone w certyfikacie analitycznym serii. Powinna być przywołana zatwierdzona metoda badania produktu końcowego, a wyniki podane jako "Zgodne, jeśli badano" z adnotacją "Kontrolowano poprzez zatwierdzone zwalnianie w czasie rzeczywistym (RTRT)".

4. Zwolnienie parametryczne i sterylizacja

4.1. Niniejsza część zawiera wytyczne do zwalniania parametrycznego, które jest rozumiane jako zwolnienie serii produktu sterylizowanego końcowo w oparciu o przegląd krytycznych parametrów kontroli procesu zamiast wymagania badania sterylności produktu końcowego.

4.2. Badanie produktu końcowego na sterylność ma ograniczoną zdolność wykrycia zanieczyszczeń, ponieważ wykorzystuje jedynie małą liczbę prób w stosunku do całkowitej wielkości serii. Po drugie, podłoże hodowlane może jedynie stymulować wzrost niektórych, lecz nie wszystkich mikroorganizmów. W związku z powyższym badanie końcowe na sterylność daje możliwość wykrycia poważnych błędów w systemie zapewnienia sterylności (np. błędu, który skutkuje zanieczyszczeniem dużej liczby jednostek produktu lub skutkuje zanieczyszczeniem specyficznym mikroorganizmem, którego wzrost jest stymulowany przez użyte podłoże hodowlane). W przeciwieństwie do powyższego dane otrzymane z kontroli wewnątrzprocesowych (np. wyniki obciążenia mikrobiologicznego produktu przed sterylizacją lub monitoringu środowiska) i monitoring odpowiednich parametrów sterylizacji mogą dostarczyć bardziej dokładnych i istotnych informacji, potwierdzających zapewnienie sterylności produktu.

4.3. Zwalnianie parametryczne może być stosowane wyłącznie do produktów sterylizowanych w ich bezpośrednim opakowaniu przy użyciu nasyconej pary wodnej, suchego, gorącego powietrza lub promieniowania jonizującego (zwolnienie dozymetryczne), zgodnie z wymaganiami Farmakopei Europejskiej.

4.4. Aby zastosować zwalnianie w czasie rzeczywistym, wytwórca powinien w miejscu wytwarzania mieć udokumentowaną historię spełnienia na akceptowalnym poziomie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i posiadać stabilny program zapewnienia sterylności, w celu wykazania odporności na niewielkie zmiany w kontroli procesu i wykazania znajomości procesu.

4.5. Program zapewnienia sterylności powinien być udokumentowany i zawierać co najmniej identyfikację i monitoring krytycznych parametrów procesu, rozwój i walidację cyklu pracy sterylizatora, walidację integralności opakowania, kontrolę obciążenia biologicznego, program monitoringu środowiska, plan rozmieszczenia produktu w sterylizatorze, plan wyposażenia, plan usług serwisowych i obszaru, program kwalifikacji, program utrzymania i kalibracji, program kontroli zmian, program szkolenia personelu i wdrożone podejście zarządzania ryzykiem jakości.

4.6. Zarządzanie ryzykiem jest podstawowym wymaganiem dla zwalniania parametrycznego i powinno skupiać się na minimalizacji czynników, które zwiększają ryzyko niepowodzenia w osiągnięciu i utrzymaniu sterylności w jednostce serii. W przypadku gdy rozważane jest parametryczne zwalnianie dla nowego produktu lub procesu, ocena ryzyka powinna być prowadzona w trakcie rozwoju procesu, włączając ocenę danych produkcyjnych dla istniejących produktów, jeżeli dotyczy. Rozważając istniejący produkt lub proces, ocena ryzyka powinna zawierać ocenę wszystkich uzyskanych danych historycznych.

4.7. Personel zaangażowany w proces zwalniania parametrycznego powinien posiadać doświadczenie w następujących obszarach: mikrobiologia, zapewnienie sterylności, inżynieria, produkcja, sterylizacja. Kwalifikacje, doświadczenie, kompetencje i szkolenia całego personelu zaangażowanego w zwalnianie parametryczne powinny być udokumentowane.

4.8. Każda zaproponowana zmiana mogąca mieć wpływ na zapewnienie sterylności powinna być odnotowana w systemie kontroli zmian i zweryfikowana przez odpowiedni, wykwalifikowany i posiadający doświadczenie w zapewnianiu sterylności personel.

4.9. Program monitorowania obciążenia biologicznego przed sterylizacją dla produktu i składników powinien zostać opracowany w taki sposób, aby wspierać zwolnienie parametryczne. Dla każdej serii należy wykonywać badania obciążenia biologicznego. Wybór miejsc poboru prób napełnionych jednostek przed sterylizacją powinien wynikać ze scenariusza najgorszego przypadku i być reprezentatywny dla danej serii. Każdy mikroorganizm wykryty podczas badań obciążenia biologicznego powinien być zidentyfikowany, aby potwierdzić, że nie wytwarza spor, które mogą być bardziej odporne na proces sterylizacji.

4.10. Obciążenie biologiczne produktu powinno być minimalizowane przez odpowiedni projekt środowiska wytwarzania i procesu przez:

- 1) odpowiedni projekt wyposażenia i obszaru pozwalający na skuteczne czyszczenie, dezynfekcję i sanityzację;
- 2) dostępność szczegółowych i skutecznych procedur czyszczenia, dezynfekcji i sanityzacji;
- 3) używanie filtrów zatrzymujących mikroorganizmy tam, gdzie jest to możliwe;
- 4) stosowanie praktyk i procedur podnoszących świadomość istotności higieny personelu oraz wymuszających odpowiednią kontrolę odzieży i obuwia oraz środków ochrony indywidualnej;
- 5) odpowiednie specyfikacje mikrobiologiczne dla materiałów wyjściowych, produktów pośrednich i materiałów pomocniczych, np. gazów.

4.11. W przypadku roztworów lub inaczej niestabilnych mikrobiologicznie produktów przedział czasowy między rozpuszczaniem materiałów wyjściowych, filtracją roztworu produktu i sterylizacją powinien być określony w celu zminimalizowania wzrostu obciążenia biologicznego i wzrostu zawartości endotoksyn, jeżeli dotyczy.

Proces sterylizacji

4.12. Kwalifikacja i walidacja są działaniami krytycznymi zapewniającymi, że sterylizator może niezmiennie osiągać parametry operacyjne cyklu, a urządzenia monitorujące zapewniają weryfikację procesu sterylizacji.

4.13. Okresowa rekwalifikacja wyposażenia i rewalidacja procesów powinna być planowana i uzasadniana zgodnie z wymaganiami Aneksu 1 i Aneksu 15.

4.14. Krytycznym wymaganiem w programie zwalniania parametrycznego są odpowiednie pomiary krytycznych parametrów procesu podczas sterylizacji. Należy określić normy stosowane dla urządzeń pomiarowych stosowanych w procesie, a kalibracja powinna być zgodna z normami krajowymi lub międzynarodowymi.

4.15. Krytyczne parametry procesu powinny być ustalone, zdefiniowane i podlegać okresowej ocenie. Zakresy operacyjne powinny być określone w odniesieniu do procesu sterylizacji, zdolności procesu, limitów tolerancji kalibracji i krytyczności parametrów.

4.16. Rutynowy monitoring sterylizatora powinien wykazać, że zwalidowane warunki konieczne do przeprowadzenia określonego procesu są osiąganе w każdym cyklu. Krytyczne procesy powinny być szczególnie monitorowane podczas fazy sterylizacji.

4.17. Zapisy ze sterylizacji powinny obejmować wszystkie krytyczne parametry procesu. Zapisy ze sterylizacji powinny być sprawdzane na zgodność ze specyfikacją przy pomocy co

najmniej dwóch niezależnych systemów. Takimi systemami mogą być dwie osoby z personelu lub zwalidowany system komputerowy i jedna osoba z personelu.

4.18. Jeżeli zwalnianie parametryczne zostało zatwierdzone przez właściwe organy, decyzje o zwolnieniu serii do obrotu lub odrzuceniu serii powinny być oparte na zatwierdzonych specyfikacjach i ocenie krytycznych danych z kontroli procesu.

Rutynowe sprawdzenia sterylizatora, zmiany, odchylenia, nieplanowane i rutynowe czynności konserwacyjne powinny być zapisywane, oceniane i zatwierdzane przed zwolnieniem produktu do obrotu. Niezgodności ze specyfikacją parametrycznego zwolnienia nie powinny być unieważniane na podstawie pozytywnych wyników sterylności produktu końcowego.

ANEKS 19 PRÓBY REFERENCYJNE I ARCHIWALNE

1.

Zakres

Niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące pobierania i utrzymywania prób referencyjnych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów końcowych oraz prób archiwalnych produktów końcowych. Specyficzne wymagania dla produktów leczniczych do badań są zawarte w Aneksie 13 niniejszego załącznika. Niniejszy aneks zawiera także wymagania dotyczące pobierania prób archiwalnych produktów leczniczych pochodzących z importu równoległego lub dystrybucji równoległej.

2.

Reguła

Próby są utrzymywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbami niezbędnymi do badań analitycznych i po drugie, aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczone do następujących dwóch kategorii: Próba referencyjna - próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie podczas okresu przydatności serii, z której została pobrana. Jeżeli stabilność produktu na to pozwala, utrzymuje się próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (np. w tych, które wymagają badań laboratoryjnych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

Próba archiwalna - próba całkowicie zapakowanej jednostki serii produktu końcowego. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych jeżeli taka potrzeba zaistnieje podczas okresu przydatności serii, z której została pobrana. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki informacyjnej dla pacjenta, numeru serii i daty ważności. Mogą zaistnieć wyjątkowe okoliczności, kiedy te wymagania mogą być spełnione bez archiwizowania podwójnych prób, np. kiedy seria składająca się z małej ilości jednostek jest pakowana z przeznaczeniem na różne rynki lub kiedy wytwarzany jest bardzo kosztowny produkt leczniczy.

Dla końcowych produktów leczniczych, w wielu przypadkach, próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie.

Konieczne jest, aby wytwórca, importer lub miejsce wytwarzania, w którym następuje zwalnianie serii, jak to opisano w części 7 i 8, utrzymywał próby referencyjne lub archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego, zaś wytwórca utrzymywał próby referencyjne materiałów wyjściowych (poza pewnymi wyjątkami - zobacz pkt 3.2) lub produktów pośrednich. W każdym miejscu wytwarzania, gdzie przebiega pakowanie produktów są utrzymywane próby referencyjne każdej serii bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych. Może zostać zaakceptowane przechowywanie materiałów zadrukowanych, jako części prób referencyjnych lub archiwalnych produktu końcowego.

Próby referencyjne lub archiwalne pełnią rolę dokumentacyjną dla serii produktu końcowego lub materiału wyjściowego i mogą być oceniane na przykład w przypadku reklamacji dotyczącej jakości postaci farmaceutycznej, zapytania dotyczącego zgodności z dokumentacją rejestracyjną, zapytania dotyczącego opakowania czy etykiety lub raportu dotyczącego działań niepożądanych.

Zapisy dotyczące pochodzenia prób są należycie utrzymywane i dostępne w celu przeglądu przez organy kompetentne.

3.

Okres przechowywania

Próby referencyjne i archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego są przechowywane przez okres co najmniej jednego roku po upływie daty ważności. Próby referencyjne są utrzymywane w ich finalnych opakowaniach bezpośrednich lub w opakowaniach składających się z tych samych materiałów, jak opakowanie bezpośrednie, w którym produkt znajduje się na rynku (dla produktów weterynaryjnych innych niż produkty immunologiczne, zobacz Aneks 4 pkt 8 i 9 niniejszego załącznika).

Próby materiałów wyjściowych (innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda używana do procesu wytwarzania) są przechowywane przez okres co najmniej dwóch lat po zwolnieniu produktu do obrotu, chyba, że prawo państwa członkowskiego, w którym produkt jest wytwarzany wymaga okresu dłuższego. Okres przechowywania może zostać skrócony, jeżeli stabilność materiału, jaka została wskazana w odpowiedniej specyfikacji, jest krótsza. Materiały opakowaniowe są utrzymywane przez okres terminu przydatności odpowiedniego produktu końcowego.

4.

Wielkość prób referencyjnych i archiwalnych

4.1 Wielkość próby referencyjnej pozwala na przeprowadzenie przynajmniej dwóch pełnych badań analitycznych serii zgodnie z ocenioną i zatwierdzoną przez kompetentne władze dokumentacją będącą podstawą do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Tam, gdzie jest to konieczne, należy używać przy prowadzeniu badań analitycznych opakowań

nieotwartych. Każdy zaproponowany wyjątek od tej reguły powinien być uzasadniony i uzyskać akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.

4.2 Tam, gdzie ma to zastosowanie, przestrzega się wymagań krajowych odnoszących się do wielkości prób referencyjnych i, jeśli jest to konieczne, prób archiwalnych.

4.3 Próby referencyjne są reprezentatywne dla serii materiałów wyjściowych, produktów pośrednich lub produktów końcowych, z których zostały pobrane. W celu monitorowania etapów procesu produkcyjnego o wysokim ryzyku powstania błędu (np. początek lub koniec tego procesu), można także pobrać dalsze próby. W przypadku gdy pakowanie serii przebiega w dwóch lub więcej oddzielnych operacjach, pobiera się przynajmniej jedną próbę archiwalną z każdej indywidualnej operacji pakowania. Każdy zaproponowany wyjątek od tej reguły powinien być uzasadniony i uzyskać akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.

4.4 Zapewnia się, aby wszystkie materiały i sprzęt analityczny, niezbędne w celu przeprowadzenia wszystkich badań podanych w specyfikacji, były dostępne lub łatwe do zdobycia w ciągu jednego roku po upływie terminu ważności ostatniej wyprodukowanej serii.

5.

Warunki przechowywania

5.1 Przechowywanie prób referencyjnych produktów końcowych i substancji czynnych powinno być zgodne z aktualną wersją wytycznej "Deklaracja o Warunkach Przechowywania Produktów Leczniczych i Substancji Czynnych.

5.2 Warunki przechowywania odpowiadają dokumentacji rejestracyjnej (tam, gdzie ma to zastosowanie - np. przechowywanie w chłodni).

6.

Umowy pisemne

6.1 W przypadku, kiedy właściciel pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest tym samym podmiotem prawnym co miejsce (miejsca) wytwarzania, w których następuje zwolnienie serii na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób referencyjnych lub archiwalnych powinna być zawarta w pisemnej umowie pomiędzy tymi podmiotami. Umowa taka jest sporządzona zgodnie z wymaganiami zawartymi w rozdziale 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Powyższe ma zastosowanie także w przypadku, kiedy każda działalność związana z wytwarzaniem lub zwalnianiem serii przebiega w miejscu wytwarzania innym, niż to, na którym spoczywa ogólna odpowiedzialność za serię znajdującą się na rynku państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Uzgodnienia pomiędzy każdym miejscem wytwarzania dotyczące pobierania i przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych są określone w pisemnej umowie.

6.2 Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię przeznaczoną do sprzedaży, zapewnia, że odpowiednie próby referencyjne i archiwalne są w razie potrzeby dostępne w

odpowiednim czasie. Kiedy jest to niezbędne, uzgodnienia dotyczące takiego dostępu są określone w pisemnej umowie.

6.3 W przypadku, kiedy wytwarzanie produktu końcowego przebiega w więcej niż jednym miejscu wytwarzania, dostępność pisemnych umów jest istotna dla kontroli pobierania i miejsca przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych.

7.

Próby referencyjne - główne założenia

7.1 Próby referencyjne są utrzymywane w celu przeprowadzenia analiz, dlatego też powinny być łatwo dostępne dla laboratorium, które dysponuje zwalidowaną metodologią. Dla materiałów wyjściowych używanych do wytwarzania produktów leczniczych na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania produktu końcowego. Dla produktów końcowych wytwarzanych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania tego produktu.

7.2 Dla produktów końcowych wytwarzanych przez wytwórcę w kraju poza obszarem państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;

7.2.1 W przypadku krajów, wobec których obowiązuje umowa MRA - Mutual Recognition Agreement, próby referencyjne mogą zostać pobrane i przechowywane w miejscu wytwarzania. Takie postępowanie objęte pisemną umową (określoną w pkt 6) pomiędzy importerem lub miejscem wytwarzania, gdzie następuje zwalnianie serii a wytwórcą zlokalizowanym poza obszarem państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

7.2.2 W przypadku krajów, wobec których nie obowiązuje umowa MRA - Mutual Recognition Agreement, próby referencyjne końcowych produktów leczniczych powinny zostać pobrane i być przechowywane w miejscu wytwarzania zlokalizowanym na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Próby te powinny zostać pobrane zgodnie z pisemnymi umowami zawartymi pomiędzy wszystkimi stronami, których to dotyczy. Zaleca się, aby te próby przechowywane były w miejscu, gdzie przeprowadzone było badanie produktu importowanego.

7.2.3 Próby referencyjne materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych są przechowywane w miejscu, gdzie były one używane do wytwarzania produktów leczniczych.

8.

Próby archiwalne - główne założenia

8.1 Próby archiwalne reprezentują serię produktu końcowego, jaka jest dystrybuowana na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze

Gospodarczym. Mogą one być potrzebne do przeprowadzenia badania w celu potwierdzenia zgodności z dokumentacją rejestracyjną lub przepisach obowiązujących na obszarze Unii Europejskiej w zakresie cech nietechnicznych. Zaleca się, aby próby te były przechowywane w miejscu wytwarzania, gdzie zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana, certyfikująca serię produktu gotowego.

8.2 Zgodnie z pkt 8.1, w przypadku państw, gdzie obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu MRA - Mutual Recognition Agreement, a próby referencyjne są przechowywane u wytwórcy zlokalizowanego poza obszarem państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, (pkt 7.2.2), oddzielne próby archiwalne są przechowywane na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

8.3 Próby archiwalne są przechowywane w pomieszczeniach wytwórcy, w celu zapewnienia pełnego dostępu do nich kompetentnych władz.

8.4 W przypadku, kiedy wytwarzanie, import lub pakowanie lub badanie lub zwolnienie serii przebiega w więcej niż w jednym miejscu wytwarzania na terytorium państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób archiwalnych powinno zostać określone w pisemnej umowie (umowach) pomiędzy wszystkimi stronami, których to dotyczy.

9.

Próby referencyjne i archiwalne w przypadku importu równoległego lub dystrybucji równoległej produktów.

9.1 W przypadku, kiedy nie zachodzi potrzeba otwierania opakowań zewnętrznych i jeżeli ryzyko pomieszania produktów nie istnieje, bądź jest minimalne, należy przechowywać tylko materiały opakowaniowe, jakie zostały użyte.

9.2 Kiedy opakowania zewnętrzne są otwierane, na przykład w przypadku zamiany kartonika lub ulotki informacyjnej dla pacjenta, wtedy pobiera się, dla każdej operacji pakowania, jedną próbę archiwalną zawierającą ten produkt, gdyż może zachodzić ryzyko pomieszania produktów podczas procesu przepakowania. Bardzo ważne jest, aby można było szybko określić, kto jest odpowiedzialny za pomieszanie (pierwotny wytwórca, czy importer równoległy dokonujący przepakowania), ponieważ ma to wpływ na zakres każdej ewentualnej operacji wycofywania, dotyczącej tego produktu.

10.

Próby referencyjne i archiwalne w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę

10.1 Kiedy wytwórca zaprzestaje działalności i zrzeka się zezwolenia na wytwarzanie lub import albo zostaje mu ono cofnięte z urzędu, bądź przestaje obowiązywać, możliwe jest, że wiele serii produktu wytworzonego przez tego wytwórcę pozostaje nadal w obrocie do czasu upływu terminu ważności. W celu zachowania takich serii na rynku, wytwórca powinien poczynić szczegółowe ustalenia dotyczące przekazania prób referencyjnych i archiwalnych

(oraz odpowiedniej dokumentacji Dobrej Praktyki Wytwarzania) do jednostki posiadającej zezwolenie na przechowywanie takich prób. Wytwórca powinien uzasadnić wobec organu kompetentnego, że ustalenia dotyczące przechowywania są odpowiednie oraz, że w razie konieczności próby będą łatwo dostępne i będą mogły być poddane badaniom.

10.2 Jeżeli wytwórca nie jest w stanie poczynić niezbędnych ustaleń, działania te mogą zostać przekazane innemu wytwórcy. Podmiot Odpowiedzialny jest odpowiedzialny za przekazanie tych obowiązków oraz za dostarczenie wszystkich niezbędnych informacji do organów kompetentnych. Ponadto, podmiot odpowiedzialny, w odniesieniu do prawidłowości proponowanych ustaleń dotyczących przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych, powinien przeprowadzić konsultacje z organem kompetentnym każdego państwa członkowskiego, gdzie w obrocie rynkowym znajduje się seria produktu z zachowaną datą ważności.

10.3 Wymagania te mają zastosowanie także w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórnie zlokalizowane poza obszarem państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. W takim przypadku, na importerze spoczywa szczególna odpowiedzialność zapewnienia, że zostały poczynione właściwe ustalenia i że zostały one skonsultowane z kompetentnym organem.