DZIENNIK USTAW
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 29 października 2026 r.

Poz. 1428

OBWIESZCZENIE
MINISTRA ZDROWIA[1)]

z dnia 15 września 2026 r.

w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

1. Na podstawie art. 16 ust. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2000 r. o ogłaszaniu aktów normatywnych i niektórych innych aktów prawnych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1461 oraz z 2026 r. poz. 912) ogłasza się w załączniku do niniejszego obwieszczenia jednolity tekst rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2022 r. poz. 1273), z uwzględnieniem zmian wprowadzonych:

1) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2024 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1323);

2) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2024 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1816);

3) rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 lipca 2026 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 949).

2. Podany w załączniku do niniejszego obwieszczenia tekst jednolity rozporządzenia nie obejmuje:

1) odnośnika nr 2 oraz § 2 i § 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2024 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1323), które stanowią:

„[2)] Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji służy stosowaniu:

1) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5);

2) rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12).”

„§ 2. 1. Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów produktu leczniczego, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia, stosuje się przepisy dotychczasowe.

2. Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów badanego produktu leczniczego, którzy wytwarzają produkt na potrzeby badania klinicznego, dla którego zostało wydane pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego na podstawie art. 37l ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne w brzmieniu obowiązującym przed dniem 14 kwietnia 2023 r., wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia, stosuje się przepisy dotychczasowe, jednak nie dłużej niż do dnia 31 stycznia 2025 r.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie miesiąca od dnia ogłoszenia.”;

---

1) Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 25 lipca 2025 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1004).

2) odnośnika nr 2 oraz § 2 i § 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2024 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1816), które stanowią:

„[2)] Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji służy stosowaniu:

1) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5);

2) rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12).”

„§ 2. Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów produktu leczniczego lub produktu leczniczego weterynaryjnego, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 7 dni od dnia ogłoszenia.”;

3) § 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 lipca 2026 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 949), który stanowi:

„§ 2. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.”.

Minister Zdrowia: wz. *K. Kacperczyk*

Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia
z dnia 15 września 2026 r. (Dz. U. poz. 1428)

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA[1)]

z dnia 9 listopada 2015 r.

w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania[2)][I)]

Na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2026 r. poz. 612, 791, 1004 i 1079) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

1a)[3)] ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego zawarte w załączniku nr 1a do rozporządzenia;

2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych zawarte w załączniku nr 2 do rozporządzenia;

3) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych zawarte w załączniku nr 3 do rozporządzenia;

4) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące dokumentacji związanej z wytwarzaniem zawarte w załączniku nr 4 do rozporządzenia;

5) dodatkowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 5 do rozporządzenia;

6) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawarte w załączniku nr 6 do rozporządzenia;

7)[4)] szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawarte w załączniku nr 7 do rozporządzenia.

§ 2. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia[5)], z wyjątkiem pkt 3.6 i 5.20 załącznika nr 2 do rozporządzenia, w zakresie dotyczącym oceny toksykologicznej, które wchodzą w życie z dniem:

1) 30 listopada 2015 r., w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych dotychczas w pomieszczeniach, w których wytwarza się także inne produkty lecznicze;

2) 31 maja 2016 r., w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych wytwarzanych dotychczas w pomieszczeniach, w których wytwarza się wyłącznie produkty lecznicze weterynaryjne.[6)]

---

1) Na dzień ogłoszenia obwieszczenia w Dzienniku Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej działem administracji rządowej – zdrowie kieruje Minister Zdrowia, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 25 lipca 2025 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 1004).

I) Odnośnik nr 2 dodany do tytułu rozporządzenia przez § 1 pkt 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2024 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1323), które weszło w życie z dniem 3 października 2024 r.

2) Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji służy stosowaniu:
   1) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5);
   2) rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12).

3) Dodany przez § 1 pkt 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2024 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1816), które weszło w życie z dniem 18 grudnia 2024 r.

4) Dodany przez § 1 pkt 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 sierpnia 2024 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 1323), które weszło w życie z dniem 3 października 2024 r.

5) Rozporządzenie zostało ogłoszone w dniu 27 listopada 2015 r.

6) Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2014 r. poz. 318), które utraciło moc z dniem 8 lutego 2015 r. w związku z wejściem w życie ustawy z dnia 19 grudnia 2014 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2015 r. poz. 28).

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. (Dz. U. z 2026 r. poz. 1428)

Załącznik nr 1[7)]

OGÓLNE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO STOSOWANEGO U LUDZI

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1) Farmaceutyczny System Jakości – ogół organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych wymaganej dla ich planowanego zastosowania;

2)[8)] wytwórca – każda osoba zajmująca się czynnościami, dla których jest wymagane zezwolenie, o którym mowa w art. 38 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2026 r. poz. 612, z późn. zm.) i art. 40 ust. 1 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm. – Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69, z późn. zm.), zwanej dalej „dyrektywą 2001/83/WE”.

1. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym.

2. W przypadku konieczności wprowadzenia zmiany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu taka zmiana powinna być przedłożona do właściwego organu kompetentnego, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

3. Wytwórca ustanawia, wdraża i stosuje skuteczny Farmaceutyczny System Jakości z aktywnym udziałem kierownictwa, w tym kadry wyższego szczebla i pracowników z różnych działów.

4. Wytwórca w danym miejscu wytwarzania lub importu zatrudnia odpowiednią liczbę kompetentnych, wykształconych i wykwalifikowanych pracowników, aby osiągnąć cele Farmaceutycznego Systemu Jakości.

5. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa (w tym Osób Wykwalifikowanych) i pracowników nadzorujących działania wytwórcze, odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania, określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe są określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa, zakresy obowiązków i odpowiedzialności są zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.

6. Pracownicy, o których mowa w pkt 5, mają wystarczające uprawnienia do prawidłowego wykonywania swoich obowiązków.

---

7) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 2 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

8) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 lipca 2026 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. poz. 949), które weszło w życie z dniem 30 lipca 2026 r.

7. Wszyscy pracownicy przechodzą szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i dokształcające. Skuteczność szkoleń jest weryfikowana. Szkolenia obejmują co najmniej teorię i praktykę funkcjonowania Farmaceutycznego Systemu Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.

8. Wytwórca opracowuje i stosuje programy zachowania higieny, odpowiednie do rodzaju działalności i zakresu wytwarzania, które obejmują w szczególności procedury dotyczące zdrowia, higieny i odzieży roboczej personelu.

9. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, są rozmieszczone, zaprojektowane, wykonane, dostosowane i utrzymywane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.

10. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń uwzględniają konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiają skuteczne czyszczenie i konserwację w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczenia innym materiałem lub produktem, zwanych dalej „zanieczyszczeniem krzyżowym", oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.

11. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wytwarzania lub importu produktu leczniczego, które mają istotny wpływ na jakość tych produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.

12. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te zapewniają jakość i spójność danych, są sformułowane w jasny sposób, wolne od błędów i aktualizowane.

13. Dokumentacja, o której mowa w pkt 12, obejmuje uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące serii produktu leczniczego, tak aby umożliwić prześledzenie historii wytwarzania danej serii produktu leczniczego.

14. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych przechowuje się przez co najmniej rok od upływu terminu ważności serii, której dotyczą, ale niekrócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

15. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca najpierw zwaliduje te systemy, w celu wykazania, że rejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas. Wytwórca udostępnia dane właściwym organom na ich żądanie.

16. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w pkt 15, są łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed bezprawnym dostępem, utratą lub zniszczeniem, w szczególności przez wykonanie kopii lub przeniesienie do innego systemu przechowywania danych, przy czym wytwórca ma możliwość odtworzenia historii przetwarzania danych.

17. Operacje produkcyjne są przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami, procedurami i wymaganiami określonymi w niniejszym rozporządzeniu. W celu skutecznej kontroli procesu wytwarzania zapewnia się właściwe i wystarczające środki techniczne oraz organizacyjne. Odchylenia od ustalonego przebiegu procesu oraz wady produktu leczniczego są udokumentowane, a ich przyczyny dokładnie wyjaśnione.

18. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym oraz pomieszaniu materiałów i produktów.

19. Każdy nowy proces oraz istotna zmiana w procesie wytwarzania produktów leczniczych podlegają walidacji. Krytyczne etapy procesu wytwarzania są regularnie rewalidowane.

20. Wytwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od działu produkcji i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

21. Osoba, o której mowa w pkt 20, ma do swojej dyspozycji laboratorium kontroli jakości lub ma dostęp do co najmniej jednego takiego laboratorium, z odpowiednim personelem i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

22. W przypadku produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych importowanych, badania kontroli jakości może przeprowadzić laboratorium kontrolne na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

23. Podczas kontroli produktu końcowego system kontroli jakości przed zwolnieniem serii uwzględnia wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

24. Próbki z każdej serii produktu końcowego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.

25. Próbki materiałów wyjściowych używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.

26. W przypadku materiałów wyjściowych lub produktów leczniczych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach albo takich, których przechowywanie jest związane ze szczególnymi problemami, wytwórca, za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego, może określić inne warunki pobierania i przechowywania próbek.

27. Przechowywane próbki udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i innym właściwym organom na ich żądanie.

28. Wytwórca rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu leczniczego z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego i – w stosownych przypadkach – podmiot odpowiedzialny, o okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego, i wskazuje państwa, do których produkt leczniczy został wysłany.

29. Wytwórca rejestruje reklamacje dotyczące wady produktu, wyjaśnia przyczynę powstania wady i informuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego o wadach mogących być przyczyną wycofania produktu leczniczego lub decyzji o ograniczeniu dostaw.

30. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią systemu zapewnienia jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze lub zapobiegawcze.

31. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania działań naprawczych i zapobiegawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

Załącznik nr 1a[9)]

OGÓLNE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1) Farmaceutyczny System Jakości – ogół organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych weterynaryjnych wymaganej dla ich planowanego zastosowania;
2) wytwórca – każda osoba zajmująca się czynnościami, dla których jest wymagane zezwolenie, o którym mowa w art. 38 ust. 1 w związku z art. 51a pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

1. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym.

2. W przypadku konieczności wprowadzenia zmiany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego weterynaryjnego do obrotu taka zmiana powinna być przedłożona do właściwego organu kompetentnego, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

3. Wytwórca ustanawia, wdraża i stosuje skuteczny Farmaceutyczny System Jakości w wytwarzaniu produktów leczniczych weterynaryjnych z aktywnym udziałem kierownictwa, w tym kadry wyższego szczebla i pracowników z różnych działów.

4. Wytwórca w danym miejscu wytwarzania zatrudnia odpowiednią liczbę kompetentnych, wykształconych i wykwalifikowanych pracowników, aby osiągnąć cele Farmaceutycznego Systemu Jakości.

5. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa (w tym Osób Wykwalifikowanych), pracowników nadzorujących działania wytwórcze, osób odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe są określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa, zakresy obowiązków i odpowiedzialności są zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.

6. Pracownicy, o których mowa w pkt 5, mają wystarczające uprawnienia do prawidłowego wykonywania swoich obowiązków.

7. Wszyscy pracownicy przechodzą szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i dokształcające. Skuteczność szkoleń jest weryfikowana. Szkolenia obejmują co najmniej teorię i praktykę funkcjonowania Farmaceutycznego Systemu Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.

8. Wytwórca opracowuje i stosuje programy zachowania higieny, odpowiednie do rodzaju działalności i zakresu wytwarzania, które obejmują w szczególności procedury dotyczące zdrowia, higieny i odzieży roboczej personelu.

9. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze weterynaryjne, są rozmieszczone, zaprojektowane, wykonane, dostosowane i utrzymywane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.

9) Dodany przez § 1 pkt 3 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

10. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń uwzględniają konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiają skuteczne czyszczenie i konserwację w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczenia innym materiałem lub produktem, zwanych dalej „zanieczyszczeniem krzyżowym”, oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.

11. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wytwarzania produktów leczniczych weterynaryjnych, które mają istotny wpływ na jakość tych produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.

12. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te są sformułowane w jasny sposób, wolne od błędów i aktualizowane.

13. Dokumentacja, o której mowa w pkt 12, obejmuje uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące serii produktu leczniczego weterynaryjnego, tak aby umożliwić prześledzenie historii wytwarzania danej serii produktu leczniczego weterynaryjnego.

14. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych weterynaryjnych przechowuje się przez co najmniej rok od upływu terminu ważności serii, której dotyczą, ale niekrócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

15. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca najpierw zwaliduje te systemy w celu wykazania, że rejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas.

16. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w pkt 15, są łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed utratą lub zniszczeniem, w szczególności przez wykonanie kopii lub przeniesienie do innego systemu przechowywania danych.

17. Operacje produkcyjne są przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami, procedurami oraz wymaganiami określonymi w niniejszym rozporządzeniu. W celu skutecznej kontroli procesu wytwarzania zapewnia się właściwe i wystarczające środki techniczne oraz organizacyjne.

18. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym oraz pomieszaniu materiałów i produktów.

19. Każdy nowy proces oraz istotna zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych weterynaryjnych podlegają walidacji. Krytyczne etapy procesów wytwarzania są regularnie rewalidowane.

20. Wytwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od innych działów i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

21. Dział Kontroli Jakości ma do swojej dyspozycji co najmniej jedno laboratorium kontroli jakości, z odpowiednim personelem i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

22. W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych, w tym produktów leczniczych weterynaryjnych importowanych, badania może przeprowadzić laboratorium kontrolne na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

23. Podczas kontroli produktu końcowego, system kontroli jakości przed zwolnieniem serii uwzględnia wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

24. Próbki z danej serii końcowego produktu leczniczego weterynaryjnego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.

25. Próbki materiałów wyjściowych używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu leczniczego weterynaryjnego do obrotu. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.

26. W przypadku materiałów wyjściowych używanych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego lub produktów leczniczych weterynaryjnych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach, albo takich, których przechowywanie jest związane ze szczególnymi problemami, wytwórca, za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego, może określić inne warunki pobierania i przechowywania próbek.

27. Przechowywane próby udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i innym właściwym organom na ich żądanie.

28. Wytwórca rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu leczniczego weterynaryjnego z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego i inny właściwy organ o okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego weterynaryjnego, i wskazuje państwa, do których produkt leczniczy weterynaryjny został wysłany.

29. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią systemu zapewnienia jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze lub zapobiegawcze.

30. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania zaleconych działań naprawczych i zapobiegawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1) bilans – porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;
2) kalibracja – uruchomienie postępowania, które ustali w wyspecyfikowanych warunkach związek pomiędzy wartością wskazaną przez instrument pomiarowy lub system pomiarowy lub wartością otrzymaną w wyniku pomiaru fizycznego i porównanie ich ze znanymi wartościami standardu referencyjnego;
3) Kontrola Jakości – część Dobrej Praktyki Wytwarzania związana z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub dystrybucji, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca;
4) kontrola wewnątrzprocesowa – czynności kontrolne obejmujące monitorowanie i w miarę potrzeb korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji, a kontrola środowiska lub wyposażenia może być również uwzględniana jako część kontroli procesu;
5) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników (kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji);
6) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów lub produktów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
7) materiał opakowaniowy – materiał użyty do pakowania produktu leczniczego, z wyjątkiem opakowań zbiorczych używanych do transportu i wysyłki; materiały opakowaniowe dzielą się na bezpośrednie i zewnętrzne, w zależności od tego, czy mają one bezpośrednio stykać się z produktem, czy nie;
8) numer serii (albo numer szarży) – unikalna kombinacja cyfr lub liter, która jednoznacznie identyfikuje serię (albo szarżę);
9) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
10) odzysk – wprowadzenie całości lub części poprzednich serii o wymaganej jakości do innej serii w określonym etapie wytwarzania;
11) pakowanie – operacje, łącznie z napełnianiem i etykietowaniem, którym poddany jest produkt luzem, tak aby mógł stać się produktem końcowym, przy czym napełnianie sterylne zwykle nie jest traktowane jako część pakowania produktu luzem, lecz jako napełnianie opakowań bezpośrednich;
12) powtórne przetwarzanie – poddanie całości lub części serii produktu o nieodpowiedniej jakości pochodzącej z określonego etapu wytwarzania jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;
13) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być dokonane, środków ostrożności, które mają być przedsięwzięte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu leczniczego;
14) produkcja – czynności związane z przygotowaniem produktu leczniczego, począwszy od przyjęcia materiałów poprzez przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu końcowego;
15) produkt końcowy – produkt leczniczy, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, łącznie z pakowaniem w opakowania zewnętrzne;
16) produkt luzem – produkt, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania w opakowanie zewnętrzne;
17) produkt pośredni – częściowo przetworzony materiał, który poddany jest dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
18) specyfikacja – opisuje szczegółowo wymagania, którym odpowiada produkt leczniczy albo materiał używany lub otrzymywany w trakcie produkcji (stanowi ona podstawę oceny jakości);
19) system – grupa urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;
20) system skomputeryzowany – system obejmujący wprowadzenie danych, elektroniczne przetwarzanie i uzyskiwanie informacji wyjściowych, stosowanych zarówno do raportowania lub sterowania automatycznego;
21) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;

22) wytwórnia – miejsce wytwarzania stanowiące zakład lub jego część, w którym wytwarza się produkty lecznicze;
23) zabezpieczenie – działanie mające na celu ograniczenie występowania czynnika biologicznego lub innego czynnika na określonym obszarze;
24) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
25) zapisy – przedstawiają dowody działań podjętych w celu wykazania zgodności z instrukcją, np. działań, zdarzeń, badań oraz, w przypadku wytwarzania serii, historii serii produktu leczniczego, w tym jego dystrybucji (zapisy zawierają surowe dane, które wykorzystuje się do tworzenia innych zapisów, a dla zapisów elektronicznych uprawnieni użytkownicy określą, które dane mają być wykorzystane jako surowe dane, przy czym jako surowe dane zostaną zdefiniowane co najmniej dane, na których są oparte działania dotyczące jakości);
26) zwrot – odesłanie do wytwórcy lub dystrybutora produktu, który może być podejrzany o wadę jakościową.

Uwaga 1: W celu przeprowadzenia niektórych etapów wytwarzania może być konieczny podział serii do kilku podserii, które później zostaną połączone w jedną jednorodną serię końcową. W przypadku wytwarzania ciągłego, seria odpowiada określonej frakcji produkcyjnej charakteryzowanej jako jednorodna;
Uwaga 2: W celu kontroli produktu końcowego seria zarejestrowanego produktu leczniczego zawiera wytworzone jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej masy początkowej materiału i które przeszły jeden szereg operacji produkcyjnych lub pojedynczą operację sterylizacji lub, w przypadku ciągłego procesu produkcyjnego są to jednostki wytworzone w danym okresie czasu.

ROZDZIAŁ 1 FARMACEUTYCZNY SYSTEM JAKOŚCI

Reguła

Wytwórca zapewni, że produkty lecznicze przez niego wytwarzane są odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniają wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu albo pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i nie narażają pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub skutecznością. Odpowiedzialność za realizację tych celów jakościowych spoczywa na kierownictwie wytwórni i wymaga udziału oraz zaangażowania osób zatrudnionych w różnych działach i na różnych szczeblach organizacyjnych wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. Aby w sposób rzetelny osiągnąć taki cel jakościowy, szczegółowo opracowuje się i prawidłowo wdraża Farmaceutyczny System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości. Taki system powinien być w pełni udokumentowany, a jego skuteczność monitorowana. Wszystkie elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości powinny funkcjonować w oparciu o wystarczającą liczbę pracowników o odpowiednich kompetencjach oraz odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje. Wytwórca i Osoba Wykwalifikowana ponoszą także odpowiedzialność prawną. Podstawowe wymagania Zarządzania Jakością, Dobrej Praktyki Wytwarzania i Zarządzania Ryzykiem Jakości są ze sobą wzajemnie powiązane. Są one przedstawione w celu podkreślenia ich wzajemnych relacji i ich zasadniczego znaczenia dla produkcji i kontroli produktów leczniczych.

Farmaceutyczny System Jakości

1.1 Zarządzanie Jakością obejmuje wszystkie zagadnienia, mające wpływ na jakość produktu i stanowiące sumę wszystkich działań ustalonych w celu zapewnienia, aby produkty lecznicze miały jakość odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania. W związku z tym Zarządzanie Jakością obejmuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.
1.2 Dobra Praktyka Wytwarzania ma zastosowanie do etapów cyklu życia produktu od wytwarzania badanych produktów leczniczych, transferu technologii, wytwarzania komercyjnego aż do zakończenia życia produktu. Farmaceutyczny System Jakości może jednak rozpoczynać się od etapu rozwoju farmaceutycznego w cyklu życia produktu, zgodnie z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), co powinno ułatwiać innowacje i ciągłe doskonalenie oraz wzmacniać powiązanie pomiędzy rozwojem farmaceutycznym produktu i działaniami związanymi z wytwarzaniem.
1.3 Wielkość i złożoność działalności przedsiębiorstwa powinna być brana pod uwagę podczas opracowania nowego Farmaceutycznego Systemu Jakości albo modyfikacji istniejącego. Projekt Farmaceutycznego Systemu Jakości powinien zawierać odpowiednie wymagania dotyczące zarządzania ryzykiem, uwzględniając użycie właściwych narzędzi. Pomimo, że niektóre elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości mogą obejmować całe przedsiębiorstwo, a inne elementy mogą dotyczyć poszczególnych miejsc wytwarzania, efektywność Farmaceutycznego Systemu Jakości jest zwykle wykazywana na poziomie miejsca wytwarzania.

1.4 Farmaceutyczny System Jakości powinien zapewniać, że:
1) realizacja produktu jest osiągana przez projektowanie, planowanie, wdrażanie, utrzymywanie i ciągłe doskonalenie systemu, co w efekcie pozwala na stałe dostawy produktu o odpowiedniej jakości;
2) zarządzanie wiedzą na temat produktu i procesu ma miejsce podczas całego cyklu życia produktu;
3) produkty lecznicze są zaprojektowane i rozwijane z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania;
4) operacje produkcyjne i kontrolne są jasno określone, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
5) zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych jest jasno określony;
6) są ustalone działania dotyczące wytwarzania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych, wyboru i monitorowania dostawców oraz takiej weryfikacji, która zapewni, że dostawa pochodzi z zatwierdzonego łańcucha dostaw;
7) istnieją procesy zapewniające zarządzanie działaniami zlecanymi na zewnątrz;
8) jest ustanowiony i utrzymywany nadzór, poprzez rozwój i wykorzystanie skutecznego systemu monitoringu i systemu kontroli prowadzenia procesu i kontroli jakości produktu;
9) wyniki monitoringu procesu oraz produktu są brane pod uwagę podczas zwolnienia serii, wyjaśniania odchyleń, i w celu podjęcia działań zapobiegawczych pozwalających na uniknięcie pojawienia się odchyleń w przyszłości;
10) są przeprowadzane niezbędne walidacje, kontrole produktów pośrednich, i kontrole wewnątrzprocesowe;
11) ciągłe doskonalenie jest ułatwione przez wdrażanie doskonalenia jakości odpowiedniego do bieżącego poziomu znajomości procesu i produktu;
12) są podejmowane działania w celu prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzania przed wprowadzeniem w życie, biorąc pod uwagę zgłoszenie do właściwych organów i ich zatwierdzenie w razie potrzeby;
13) po wdrożeniu każdej zmiany jest wykonywana ocena w celu potwierdzenia, że cele jakościowe zostały osiągnięte oraz że nie było niezamierzonego, negatywnego wpływu na jakość produktu;
14) jest stosowany właściwy poziom analizy pierwotnych przyczyn podczas działań wyjaśniających dotyczących odchyleń, podejrzenia wad produktu i innych problemów, może to być osiągnięte poprzez zastosowanie wymagań dotyczących Zarządzania Ryzykiem Jakości, w przypadku gdy pierwotna przyczyna problemu nie może być określona, należy zidentyfikować i wyjaśnić najbardziej prawdopodobną przyczynę tego problemu, jeżeli podejrzewaną lub zidentyfikowaną przyczyną problemu jest błąd ludzki, należy uzasadnić i zapewnić, że nie przeoczono błędów procesowych, proceduralnych lub systemowych, jeżeli miały miejsce. W wyniku postępowania wyjaśniającego, należy zidentyfikować i podjąć odpowiednie działania korygujące lub zapobiegawcze, a efektywność takich działań powinna być monitorowana i oceniana, zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości;
15) produkty lecznicze nie są sprzedawane ani dostarczane, zanim Osoba Wykwalifikowana nie certyfikuje przez potwierdzenie, że każda seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i innymi wymaganiami dotyczącymi wytwarzania, kontroli oraz zwalniania do obrotu produktów leczniczych;
16) istnieją ustalenia zapewniające, że produkty lecznicze są przechowywane, dystrybuowane, a następnie obchodzi się z nimi w taki sposób, aby zachowały odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
17) jest stosowany proces inspekcji wewnętrznych lub audytów jakości, służący do regularnej oceny skuteczności i przydatności Farmaceutycznego Systemu Jakości.

1.5 Na kierownictwie wytwórni spoczywa ostateczna odpowiedzialność za zapewnienie skutecznego Farmaceutycznego Systemu Jakości, odpowiednich zasobów oraz tego, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia są zdefiniowane, komunikowane i wdrożone w całej organizacji. Kierownictwo wytwórni przewodniczy oraz aktywnie uczestniczy w Farmaceutycznym Systemie Jakości, zapewniając wsparcie i zaangażowanie personelu w istniejących miejscach wytwarzania.

1.6 Wytwórca przeprowadza okresowy przegląd zarządzania funkcjonującego Farmaceutycznego Systemu Jakości z udziałem kierownictwa, celem identyfikacji możliwości ciągłego doskonalenia produktów, procesów i samego systemu.

1.7 Farmaceutyczny System Jakości jest zdefiniowany i udokumentowany. Powinna być opracowana Księga Jakości lub równoważna dokumentacja, zawierająca opis Systemu Zarządzania Jakością i odpowiedzialność kierownictwa.

Dobra Praktyka Wytwarzania produktów leczniczych

1.8 Dobra Praktyka Wytwarzania jest tą częścią Zarządzania Jakością, która zapewnia, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania i wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pozwolenia na

prowadzenie badania klinicznego lub specyfikacji produktu leczniczego. Dobra Praktyka Wytwarzania dotyczy zarówno produkcji, jak i kontroli jakości. Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są następujące:

1) wszystkie procesy wytwarzania są jasno zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania w sposób powtarzalny produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych ze specyfikacjami jest udowodniona;
2) krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie są zwalidowane;
3) są zapewnione niezbędne elementy wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, w szczególności:

a) odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
b) odpowiednie pomieszczenia i przestrzeń,
c) odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
d) właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
e) zatwierdzone procedury i instrukcje, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości,
f) odpowiednie warunki magazynowania i transportu;

4) instrukcje i procedury są sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
5) procedury są poprawnie realizowane, a operatorzy są przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
6) przebieg procesów jest rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących podczas produkcji, w celu udowodnienia, że wszystkie czynności wymagane przez ustalone procedury i instrukcje zostały rzeczywiście wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami;
7) wszystkie ważne odchylenia są w pełni rejestrowane, wyjaśniane w celu ustalenia przyczyn pierwotnych, a odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze wdrożone;
8) przechowywane są zapisy w zrozumiałej i dostępnej formie dotyczące wytwarzania łącznie z dystrybucją i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;
9) dystrybucja produktów ogranicza do minimum ryzyko obniżenia ich jakości oraz uwzględnia wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej;
10) istnieje system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu każdej serii produktu;
11) reklamacje dotyczące produktów leczniczych są badane. Przyczyny wad jakościowych są wyjaśniane i są podejmowane odpowiednie środki w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych wad.

Kontrola Jakości

1.9 Kontrola Jakości jest częścią Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty zwalniane do sprzedaży lub dystrybucji, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca. Podstawowe wymagania dotyczące Kontroli Jakości są następujące:

1) są dostępne odpowiednio wyposażone pomieszczenia, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne z uwagi na Dobrą Praktykę Wytwarzania, monitorowania warunków środowiska;
2) próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są pobierane przez uprawnionych pracowników i przy zastosowaniu zatwierdzonych metod;
3) metody badań są zwalidowane;
4) są dokonywane zapisy, ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących, dowodzące, że wszystkie wymagane procedury dotyczące pobierania prób oraz kontrole i badania zostały rzeczywiście wykonane, a każde stwierdzone odchylenie szczegółowo opisane i wyjaśnione;
5) produkty końcowe zawierają substancje czynne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych, mają wymaganą czystość i znajdują się we właściwych opakowaniach oraz są prawidłowo oznakowane;
6) są prowadzone zapisy wyników kontroli i badań wskazujących, że materiały wyjściowe, produkty pośrednie, produkty luzem i produkty końcowe są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami. Ocena produktu obejmuje przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyleń od określonych procedur;
7) żadna seria produktu nie zostanie zwolniona do sprzedaży lub dystrybucji bez uprzedniej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z Aneksem 16 zawartym w załączniku nr 5 do rozporządzenia;

8) są przechowywane w wystarczającej ilości próby referencyjne materiałów wyjściowych oraz produktów zgodnie z wymaganiami Aneksu 19 zawartego w załączniku nr 5 do rozporządzenia, aby w razie potrzeby umożliwić wykonanie badania produktu w przyszłości. Próby są przechowywane w opakowaniu końcowym.

Przegląd Jakości Produktu Leczniczego

1.10 Regularne okresowe lub stałe przeglądy jakości wszystkich produktów leczniczych objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, łącznie z produktami przeznaczonymi tylko na eksport, powinny być przeprowadzane z uwzględnieniem weryfikacji powtarzalności istniejących procesów, odpowiedniości aktualnych specyfikacji, zarówno dla materiałów wyjściowych, jak i produktów końcowych, w celu określenia wszystkich trendów oraz w celu zdefiniowania ulepszeń produktów i procesów. Takie przeglądy powinny być przeprowadzane raz w roku z uwzględnieniem poprzednich przeglądów, są udokumentowane i obejmują co najmniej:

1) przegląd materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych używanych do wytwarzania produktu, szczególnie tych, pochodzących z nowych źródeł, a zwłaszcza przegląd identyfikowalności łańcucha dostaw substancji czynnych;
2) przegląd wyników krytycznych kontroli wewnątrzprocesowych i wyników badań produktu końcowego;
3) przegląd wszystkich serii, które nie spełniły wymagań specyfikacji i związanych z nimi postępowań wyjaśniających;
4) przegląd wszystkich znaczących odchyleń lub niezgodności, powiązanych działań wyjaśniających oraz skuteczności podjętych działań korygujących i zapobiegawczych będących ich rezultatem;
5) przegląd wszystkich zmian dotyczących procesu lub metod analitycznych;
6) przegląd złożonych, zatwierdzonych lub odrzuconych zmian do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie ze zmianami dotyczącymi dokumentacji dla produktów przeznaczonych dla krajów trzecich (wyłącznie na eksport);
7) przegląd wyników programu monitorowania stabilności i wszystkich niepożądanych trendów;
8) przegląd wszystkich zwrotów, reklamacji i wycofań związanych z jakością i działań wyjaśniających przeprowadzanych w tym czasie;
9) przegląd prawidłowości wszystkich poprzednich działań korygujących dotyczących produktu, procesu lub sprzętu;
10) przegląd zobowiązań porejestracyjnych dla nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;
11) status kwalifikacji sprzętu i mediów, np.: instalacji wentylacyjno-klimatyzacyjnej wody, sprężonych gazów;
12) przegląd wszystkich ustaleń wynikających z umów określonych w Rozdziale 7, w celu zapewnienia ich aktualności.

1.11 Wytwórca i podmiot odpowiedzialny, jeżeli są to różne podmioty, ocenia wyniki przeglądu i w ich rezultacie wydaje opinię o ewentualnym podjęciu działań korygujących, zapobiegawczych lub rewalidacji zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości. Istnieją procedury dotyczące ciągłego zarządzania i przeprowadzania przeglądów działań, a skuteczność tych procedur należy weryfikować podczas inspekcji wewnętrznych. W przypadkach uzasadnionych naukowo, przeglądy jakościowe produktów mogą być pogrupowane według typu produktu, np. formy stałe, formy płynne, produkty sterylne. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny nie jest wytwórcą, zawierana jest umowa techniczna pomiędzy różnymi stronami, która określa ich odpowiedzialność za opracowywanie przeglądu jakości.

Zarządzanie Ryzykiem Jakości

1.12 Zarządzanie Ryzykiem Jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, komunikacji oraz przeglądzie ryzyka dotyczącego jakości produktu leczniczego. Zarządzanie Ryzykiem Jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości, jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości.

1.13 Wymagania Systemu Zarządzania Ryzykiem Jakości są następujące:

1) ocena ryzyka dla jakości jest oparta na wiedzy naukowej, doświadczeniu w prowadzeniu procesu zarządzania ryzykiem jakości oraz ostatecznie jest powiązana z ochroną pacjenta;
2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i udokumentowania procesu zarządzania ryzykiem jest współmierny do poziomu ryzyka.

   Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management).

ROZDZIAŁ 2 PRACOWNICY

Reguła

Wytwórca zatrudnia wykwalifikowany personel, aby wykonać zadania, za które ponosi odpowiedzialność. Odpowiedzialność osobista poszczególnych pracowników jest im znana i określona na piśmie. Wszyscy pracownicy znają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, które ich dotyczą, przechodzą szkolenia wstępne i przypominające obejmujące także wymagania dotyczące higieny, odpowiednie do ich potrzeb.

Wymagania ogólne

2.1 Wytwórca zatrudnia odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Kierownictwo przedsiębiorstwa określi i zapewni odpowiednie zasoby (ludzie, środki finansowe, materiały, pomieszczenia i urządzenia) w celu wdrożenia i utrzymania Systemu Zarządzania Jakością i ciągłego doskonalenia jego skuteczności. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie może powodować ryzyka obniżenia jakości.

2.2 Wytwórca posiada schemat organizacyjny, w którym będą jasno pokazane zależności w strukturze organizacyjnej między Kierownikami Produkcji, Kontroli Jakości, i jeżeli jest to właściwe, Kierownikiem Zapewnienia Jakości lub Działu Jakości wymienionym w pkt 2.5, oraz Osobą Wykwalifikowaną.

2.3 Pracownicy zatrudnieni na odpowiedzialnych stanowiskach mają szczegółowy zakres obowiązków określony na piśmie oraz posiadają uprawnienia niezbędne do realizacji zadań, za które są odpowiedzialni. Ich obowiązki mogą być przekazane określonym pisemnie zastępcom posiadającym niezbędne kwalifikacje. W zakresie odpowiedzialności pracowników zaangażowanych w stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania nie może być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.

2.4 Kierownictwo przedsiębiorstwa ponosi główną odpowiedzialność za zapewnienie efektywnego Systemu Zarządzania Jakością, służącego osiąganiu celów jakościowych oraz za zapewnienie, że obowiązki, odpowiedzialności i uprawnienia w przedsiębiorstwie są zdefiniowane, przekazane i wdrożone. Kierownictwo przedsiębiorstwa powinno ustanowić politykę jakości opisującą ogólne cele i działania przedsiębiorstwa w zakresie jakości oraz zapewni w sposób ciągły odpowiedniość i skuteczność Systemu Zarządzania Jakością oraz zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania poprzez udział w przeglądach zarządzania.

Personel kluczowy

2.5 Kierownictwo przedsiębiorstwa wyznacza personel kluczowy obejmujący Kierownika Produkcji, Kierownika Kontroli Jakości i jeżeli jedna z tych osób nie jest w wystarczającej mierze odpowiedzialna za obowiązki określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, przynajmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną do tego celu. Stanowiska kluczowe powinny być obsadzone przez osoby zatrudnione w pełnym wymiarze czasu pracy. Kierownicy Produkcji i Kierownicy Kontroli Jakości są od siebie niezależni. W dużych wytwórniach może być konieczne delegowanie niektórych obowiązków wymienionych w pkt 2.7, 2.8, 2.9. Ponadto w zależności od wielkości przedsiębiorstwa i jego struktury organizacyjnej, może być dodatkowo powołany Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości. Jeżeli taka funkcja istnieje, wówczas niektóre odpowiedzialności, o których mowa w pkt 2.7, 2.8 i 2.9, mogą być dzielone z Kierownikiem Kontroli Jakości i Kierownikiem Produkcji. Kierownictwo przedsiębiorstwa zapewnia odpowiednie zdefiniowanie i przypisanie tych obowiązków, odpowiedzialności i uprawnień.

2.6 Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej są określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne i mogą być scharakteryzowane w następujący sposób:

1) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych na obszarze Unii Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że wytworzona seria została wyprodukowana i przebadana lub skontrolowana zgodnie z prawem farmaceutycznym i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Serie produktów leczniczych, które przeszły kontrole w Państwie Członkowskim są zwolnione z tej kontroli, jeżeli znajdują się w obrocie w jednym z państw członkowskich i jeżeli zostało przedłożone świadectwo zwolnienia serii podpisane przez Osobę Wykwalifikowaną;

2)[10] w przypadku produktów leczniczych pochodzących spoza obszaru Unii Europejskiej, niezależnie od tego, czy produkt był wytwarzany w Unii Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że każda importowana seria przeszła w państwie członkowskim Unii Europejskiej wszystkie badania jakościowe, badania ilościowe, co najmniej wszystkich substancji czynnych oraz inne badania i sprawdzenia konieczne do zapewnienia jakości produktów leczniczych zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Osoba Wykwalifikowana certyfikuje w rejestrze lub w równorzędnym dokumencie, po wykonaniu

[10] Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 2 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

operacji produkcyjnych, a przed zwolnieniem, że każda seria produkcyjna spełnia wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej może wypełniać osoba, która ma kwalifikacje określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, która jest stale, w ciągły sposób do dyspozycji wytwórcy, a odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej może być przekazana tylko innej Osobie Wykwalifikowanej. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej zostały określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 16.

2.7 Kierownik Działu Produkcji ponosi odpowiedzialność za:

1) zapewnienie, aby produkty były produkowane i przechowywanie zgodnie z właściwą dokumentacją, w celu uzyskania wymaganej jakości;
2) zatwierdzanie instrukcji dotyczących operacji produkcyjnych i zapewnianie ich ścisłego przestrzegania;
3) zapewnienie, aby zapisy produkcyjne były oceniane i podpisywane przez uprawnione osoby;
4) zapewnienie kwalifikacji i utrzymania pomieszczeń i urządzeń w jego dziale;
5) zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
6) zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i dokształcające szkolenia pracowników zatrudnionych w Dziale Produkcji.

2.8 Kierownik Działu Kontroli Jakości ponosi odpowiedzialność za:

1) akceptowanie bądź odrzucanie badanych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem oraz produktów końcowych;
2) zapewnianie wykonywania wszystkich niezbędnych badań i oceny związanych z nimi zapisów;
3) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur Kontroli Jakości;
4) zatwierdzanie i monitorowanie analityków kontraktowych;
5) zapewnienie kwalifikacji i utrzymania pomieszczeń i aparatury w dziale;
6) zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
7) zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i dokształcające szkolenia personelu zatrudnionego w podległym dziale.

2.9 Kierownicy Produkcji, Kontroli Jakości i w stosownych przypadkach Kierownik Zapewnienia Jakości lub Kierownik Działu Jakości mają pewne dzielone lub wspólnie wykonywane obowiązki dotyczące jakości, w tym w szczególności projektowania, skutecznego wdrażania, monitorowania i utrzymywania Systemu Zarządzania Jakością. Obowiązki te obejmują co najmniej:

1) zatwierdzanie pisemnych procedur i innych dokumentów, włączając aktualizacje;
2) monitorowanie i kontrolę środowiska produkcji;
3) higienę wytwórni;
4) walidację procesów;
5) szkolenia;
6) zatwierdzanie i monitorowanie dostawców materiałów;
7) zatwierdzanie i monitorowanie wytwórców kontraktowych i innych dostawców związanych z działalnością zlecaną na zewnątrz w ramach Dobrej Praktyki Wytwarzania;
8) ustalanie i monitorowanie warunków magazynowania materiałów i produktów;
9) przechowywanie zapisów;
10) monitorowanie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
11) kontrolę, wyjaśnianie i pobieranie prób w celu monitorowania czynników mogących mieć wpływ na jakość produktu;
12) udział w przeglądach zarządzania dotyczących przebiegu procesu, jakości produktu i Systemu Zarządzania Jakością oraz udział w doskonaleniu systemu;
13) zapewnienie terminowej i efektywnej komunikacji oraz przekazywanie zagadnień związanych z jakością na odpowiednie szczeble zarządzania.

Szkolenia

2.10 Wytwórca zapewnia szkolenia pracownikom, którzy przebywają w obszarach produkcyjnych lub w laboratoriach kontrolnych (łącznie z pracownikami technicznymi, utrzymania ruchu i pracownikami sprzątającymi), a także innym pracownikom, których działalność może mieć wpływ na jakość produktu.

2.11 Oprócz podstawowego przeszkolenia z teorii i praktycznego stosowania Systemu Zarządzania Jakością i Dobrej Praktyki Wytwarzania, nowi pracownicy są przeszkoleni w zakresie odpowiednim do powierzonych im obowiązków. Są prowadzone szkolenia dokształcające, a ich skuteczność jest okresowo oceniana. Opracowane programy szkoleń są zatwierdzone przez Kierownika Produkcji lub Kierownika Kontroli Jakości. Zapisy ze szkoleń są przechowywane.

2.12 Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których zanieczyszczenia stanowią zagrożenie, np. w pomieszczeniach czystych lub w pomieszczeniach, gdzie są używane substancje silnie działające, trujące, zakaźne lub uczulające, przechodzą specjalne przeszkolenie.

2.13 Osoby odwiedzające niebędące pracownikami i pracownicy nieprzeszkoleni nie powinni wchodzić do pomieszczeń produkcyjnych i pomieszczeń Działu Kontroli Jakości. Jeżeli nie można tego uniknąć, wydaje się im wskazówki, szczególnie dotyczące higieny osobistej i zalecanej odzieży ochronnej. Osoby takie pozostają pod ścisłym nadzorem.
2.14 Farmaceutyczny System Jakości i środki umożliwiające poprawę jego zrozumienia i wdrożenie są omawiane w czasie sesji szkoleniowych.

Higiena osobista
2.15 Szczegółowe programy higieny są dostosowane do potrzeb występujących w wytwórni. Zawierają one procedury dotyczące zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Procedury te są ściśle przestrzegane przez wszystkich pracowników, którzy z racji pełnionych obowiązków przebywają w obszarach produkcyjnych i obszarach kontroli jakości. Kierownictwo wspiera stosowanie programów higieny i szeroko omawia je w czasie sesji szkoleniowych.
2.16 Pracownicy przyjmowani do pracy są poddawani badaniom lekarskim. Wytwórca jest odpowiedzialny za opracowanie i przestrzeganie instrukcji zapewniających, że są mu przekazywane informacje o stanie zdrowia pracowników, jeżeli może to mieć wpływ na jakość produktów. Po wstępnym badaniu lekarskim, są przeprowadzane kolejne badania, tak często jak jest to konieczne, ze względu na charakter pracy lub zdrowie pracowników.
2.17 Osoba chora na chorobę zakaźną lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała nie może być dopuszczona do wytwarzania produktów leczniczych.
2.18 Każda osoba wchodząca do obszarów produkcyjnych powinna nosić odzież ochronną odpowiednią do czynności wykonywanych w tych obszarach.
2.19 Jedzenie, picie, żucie lub palenie, jak również przechowywanie pożywienia, napojów, artykułów tytoniowych lub prywatnych produktów leczniczych w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione. Zabronione jest również każde niehigieniczne zachowanie w pomieszczeniach produkcyjnych lub w innych obszarach, w których mogłoby mieć to niekorzystny wpływ na produkt.
2.20 Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
2.21 Pracownicy powinni być poinstruowani o konieczności korzystania z urządzeń do mycia rąk.
2.22[11)] Specyficzne wymagania dotyczące wytwarzania specjalnych grup produktów (np. produktów sterylnych) są określone w odpowiednich Aneksach załącznika nr 5 do rozporządzenia i w załączniku nr 7 do rozporządzenia.

Konsultanci
2.23 Konsultanci spełniają co najmniej dwa z następujących wymogów: wykształcenie, szkolenia, doświadczenie, które są odpowiednie do tego aby doradzać w sprawach, do których są powołani. Wytwórca prowadzi rejestr zawierający następujące informacje: nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj usług świadczonych przez konsultanta.

ROZDZIAŁ 3 POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

Reguła
Pomieszczenia i urządzenia są rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych operacji. Ich rozmieszczenie i konstrukcja ma na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwia skuteczne czyszczenie i konserwację, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.

POMIESZCZENIA
Wymagania ogólne
3.1 Pomieszczenia powinny być usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania, ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub produktów.
3.2 Pomieszczenia powinny być starannie konserwowane, w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Czyszczenie i, jeżeli jest to potrzebne, dezynfekcja, są przeprowadzane zgodnie ze szczegółowymi pisemnymi procedurami.

11) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 3 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

3.3 Oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie i nie powinny wywierać, bezpośrednio bądź pośrednio, ujemnego wpływu na produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania oraz na prawidłowe działanie urządzeń.
3.4 Pomieszczenia są zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt.
3.5 Pomieszczenia są zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla pracowników niewykonujących pracy w tych pomieszczeniach.

Obszary produkcyjne

3.6 Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym wszystkich produktów leczniczych poprzez odpowiednie projektowanie i korzystanie z pomieszczeń produkcyjnych. Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym powinny być proporcjonalne do związanego z nimi ryzyka. Do oceny i kontroli ryzyka mają zastosowanie wymagania Zarządzania Ryzykiem Jakości. W zależności od poziomu ryzyka, może być konieczne wydzielenie dedykowanych obszarów i urządzeń do wykonywania operacji wytwarzania lub pakowania w celu kontrolowania ryzyka jakie stwarzają niektóre produkty lecznicze. Wymagane są obszary dedykowane dla wytwarzania produktu, który stwarza ryzyko, ponieważ:
1) nie ma możliwości kontroli ryzyka przy użyciu środków technicznych i organizacyjnych;
2) dane naukowe z badań toksykologicznych nie potwierdzają możliwości kontroli ryzyka (np. możliwość wywołania alergii przez materiały silnie uczulające takie, jak beta-laktamy) lub
3) zwalidowana metoda nie pozwala określić w zadowalający sposób czy odpowiednie limity pozostałości (otrzymane na podstawie danych z oceny toksykologicznej) są osiągane.

(Dalsze wymagania są określone w rozdziale 5 i w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksach 2–6).

3.7 Rozkład pomieszczeń jest zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganym klasom czystości.
3.8 W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych powinno być wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregokolwiek etapu produkcyjnego bądź kontrolnego.
3.9 W pomieszczeniach, w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) powinny być gładkie, pozbawione rys, pęknięć i otwartych spoin, tak aby nie stanowić źródła cząstek stałych i być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne także do dezynfekcji.
3.10 Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia miejsc. W miarę możliwości, są one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.
3.11 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, powinny być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.
3.12 Pomieszczenia produkcyjne są skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i jeżeli konieczne wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.
3.13 Ważenie materiałów wyjściowych zwykle odbywa się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pomieszczeniach wagowych.
3.14 Podczas procesów, w których powstaje pył (podczas pobierania prób, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów suchych) stosuje się specjalne zabezpieczenia, zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.
3.15 Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych powinny być specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć pomieszania lub zanieczyszczeń krzyżowych.
3.16 Pomieszczenia produkcyjne są dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.
3.17 Czynności dotyczące kontroli procesu mogą być prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie powodują żadnego ryzyka dla prawidłowego przebiegu procesów produkcyjnych.

Pomieszczenia magazynowe

3.18 Pomieszczenia magazynowe są dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: materiałów wyjściowych i opakowaniowych,

produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w czasie kwarantanny, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych.

3.19 Pomieszczenia magazynowe są zaprojektowane lub zaadaptowane tak, aby zapewnić odpowiednie warunki magazynowania. W szczególności są czyste, suche, a panująca w nich temperatura jest utrzymywana w dopuszczalnych granicach. Jeżeli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność), warunki te są zapewnione, sprawdzane i monitorowane.

3.20 Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty lecznicze są zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Komory przyjęć powinny być tak zaprojektowane i wyposażone, aby umożliwić w razie potrzeby czyszczenie pojemników z przyjmowanymi materiałami, przed magazynowaniem.

3.21 Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych obszarach, to są one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Inny system, zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne, powinien zapewnić równoważny stopień zabezpieczenia.

3.22 Próby materiałów wyjściowych są pobierane w oddzielnym pomieszczeniu. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w pomieszczeniu magazynowym, to powinno odbywać się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom z otoczenia lub zanieczyszczeniom krzyżowym.

3.23 Materiały i produkty odrzucone, wycofane lub zwrócone są przechowywane w oddzielonych miejscach.

3.24 Materiały lub produkty o silnym działaniu są przechowywane w pomieszczeniach bezpiecznych i chronionych.

3.25 Drukowane materiały opakowaniowe ze względu na krytyczne znaczenie dla właściwej identyfikacji produktów leczniczych, są szczególnie zabezpieczone i chronione podczas przechowywania.

Pomieszczenia Kontroli Jakości

3.26 Laboratoria Kontroli Jakości powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jest to szczególnie ważne w przypadku laboratoriów do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i radioizotopowych, które to pomieszczenia są dodatkowo oddzielone od siebie.

3.27 Laboratoria kontrolne są zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Są wystarczająco duże, tak aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych. Posiadają odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.

3.28 W razie potrzeby wydziela się osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czułych urządzeń pomiarowych przed drganiami, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią itp.

3.29 Laboratoria, w których są prowadzone prace ze szczególnymi substancjami, takimi jak próby materiałów biologicznych lub radioaktywnych, spełniają wymagania określone w przepisach odrębnych dotyczących takich substancji.

Pomieszczenia pomocnicze

3.30 Pomieszczenia przeznaczone do wypoczynku i spożywania posiłków są oddzielone od innych pomieszczeń.

3.31 Przebieralnie, umywalnie i toalety są łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie mają bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi lub magazynowymi.

3.32 Warsztaty konserwacyjne, na ile to możliwe, są oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w pomieszczeniach produkcyjnych, należy je trzymać w specjalnie do tego przeznaczonych schowkach.

3.33 Zwierzętarnie są dobrze odizolowane od innych pomieszczeń, powinny mieć osobne wejście dla zwierząt oraz urządzenia wentylacyjne.

URZĄDZENIA

3.34 Urządzenia produkcyjne powinny być zaprojektowane, usytuowane i konserwowane odpowiednio do zamierzonego zastosowania.

3.35 Naprawy i prace konserwacyjne nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktów.

3.36 Urządzenia produkcyjne powinny być tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Urządzenia produkcyjne są czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i przechowywane w stanie czystym i suchym.

3.37 Sprzęt do mycia i czyszczenia jest tak dobrany i używany, aby nie stanowił źródła zanieczyszczeń.

3.38 Urządzenia powinny być zainstalowane w taki sposób, aby nie stwarzały ryzyka pomyłek lub zanieczyszczeń.

3.39 Urządzenia produkcyjne nie powinny stwarzać zagrożenia dla produktów leczniczych. Części urządzeń produkcyjnych, które mają bezpośredni kontakt z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego

absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu i tym samym stwarzać zagrożenie.

3.40 Do wykonania czynności produkcyjnych i kontrolnych są używane wagi i wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności.

3.41 Urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i kontroli są kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych dla niech odstępach czasu. Zapisy dotyczące tych czynności są przechowywane.

3.42 Rurociągi trwale połączone są wyraźnie oznakowane, z określeniem ich zawartości oraz, gdy ma to zastosowanie, z zaznaczeniem kierunku przepływu.

3.43 Rurociągi z wodą destylowaną i dejonizowaną oraz, o ile to potrzebne, także inne rurociągi wodne są sanityzowane według pisemnych instrukcji, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz środków jakie podejmuje się w przypadku ich przekroczenia.

3.44 Urządzenia niesprawne, jeżeli to możliwe, usuwa się z pomieszczeń produkcyjnych i kontroli jakości, albo wyraźnie się je oznakowuje jako niesprawne.

ROZDZIAŁ 4 DOKUMENTACJA

Reguła

Dokumentacja jest zasadniczym elementem systemu zapewnienia jakości. Wytwórca powinien zdefiniować w Systemie Zarządzania Jakością rodzaje stosowanych dokumentów i nośników. Dokumentacja jest prowadzona w różnych postaciach, w tym w postaci papierowej, elektronicznej lub fotograficznej. System dokumentacji jest wykorzystywany głównie w celu ustanowienia, kontroli, monitorowania i rejestrowania działań, które bezpośrednio lub pośrednio mają wpływ na wszystkie aspekty jakości produktów leczniczych. System Zarządzania Jakością zawiera odpowiednio szczegółowy instruktaż ułatwiający zrozumienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz zapewnia szczegółową rejestrację procesów i ocenę wszelkich obserwacji tak, aby stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania mogło być zawsze udowodnione. Istnieją dwa podstawowe rodzaje dokumentacji stosowane do zarządzania i rejestrowania spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania: instrukcje (zalecenia, wymagania) i zapisy lub raporty. Poszczególne typy dokumentów są sporządzone w sposób niebudzący wątpliwości. Prowadzi się kontrole w celu zapewnienia dokładności, integralności, dostępności i czytelności dokumentów. Dokumenty specyfikujące są wolne od błędów i opracowane na piśmie. Termin „na piśmie" oznacza dane zarejestrowane lub udokumentowane na nośniku, z którego dane te mogą być przedstawione personelowi w czytelnej formie.

Dokumenty dotyczące spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (wg rodzaju)

Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności – dokument opisujący działania posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego związane z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

Rodzaje instrukcji (zalecenia lub wymagania)

Specyfikacje opisują szczegółowo wymagania dla produktu leczniczego albo materiału używanego lub otrzymywanego w trakcie produkcji. Stanowią one podstawę oceny jakości.

Przepisy wytwarzania, instrukcje przetwarzania i pakowania oraz instrukcje badań.

Należy podać szczegółowo wszystkie wykorzystywane materiały wyjściowe, urządzenia i systemy komputerowe (jeżeli istnieją) oraz określić szczegółowo wszystkie instrukcje przetwarzania, pakowania, pobierania i badania próbek.

Kontrola wewnątrzprocesowa i kontrola procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technologies), które są stosowane w procesie, są określone wraz z kryteriami akceptacji.

Procedury: Standardowe Procedury Operacyjne (SOP – Standard Operating Procedures) określają sposób wykonywania danych operacji.

Protokoły: przedstawiają instrukcje i zapisy wykonania danych operacji.

Umowy kontraktowe: uzgodnione umowy pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą na zlecone czynności.

Rodzaje zapisów i raportów

Zapisy: przedstawiają dowody działań podjętych w celu wykazania zgodności z instrukcją, np. działań, zdarzeń, badań oraz, w przypadku wytwarzania serii, historii każdej serii produktu leczniczego, w tym jej dystrybucji. Zapisy zawierają surowe dane, które wykorzystuje się do tworzenia innych zapisów. Dla zapisów elektronicznych uprawnieni użytkownicy określą, które dane mają być wykorzystane jako surowe dane. Wszystkie dane, na których są oparte działania dotyczące jakości, powinny zostać zdefiniowane jako surowe dane.

Certyfikaty analityczne: przedstawiają podsumowanie wyników badań próbek produktów leczniczych lub materiałów wraz z oceną zgodności z określoną specyfikacją. Alternatywnie certyfikacja może opierać się w całości lub w częściach na kontroli procesu w czasie rzeczywistym (podsumowań i raportów odchyleń) dla serii związanej z kontrolą serii w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technologies), przy czym parametry i pomiary wykonywane są zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją dołączoną do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Raporty: dokumentują prowadzenie poszczególnych testów, projektów lub badań oraz wyniki, wnioski i zalecenia.

Opracowywanie i nadzór nad dokumentacją

4.1 Wszystkie rodzaje dokumentów są zdefiniowane, a wymagania w nich określone są przestrzegane. Wymagania takie odnoszą się również do wszelkich typów nośników dokumentów. Złożone systemy są opisane w sposób zrozumiały, są dobrze udokumentowane, zatwierdzone i odpowiednio kontrolowane. Wiele dokumentów (instrukcje lub zapisy) może istnieć w postaci hybrydowej, tzn. niektóre elementy jako elektroniczne oraz inne w postaci papierowej. Niezbędne jest, aby zależności i narzędzia kontroli głównych dokumentów, kopii, przetwarzanych danych oraz zapisów były określone dla obu systemów, hybrydowego i jednorodnego. Odpowiednie środki kontroli dokumentów elektronicznych, jak szablony, formularze i główne dokumenty, są wdrożone. Odpowiednie środki kontroli są wprowadzone w celu zapewnienia integralności zapisu w okresie archiwizacji.

4.2 Dokumenty powinny być starannie zaprojektowane, sporządzone, przeglądane i rozprowadzane. Powinny być zgodne z odpowiednimi częściami dokumentacji złożonej przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zezwolenie na wytwarzanie lub import. Kopiowanie dokumentów roboczych z dokumentów wzorcowych jest wykonywane w sposób uniemożliwiający powstawanie błędów.

4.3 Dokumenty zawierające instrukcje są zatwierdzone, podpisane i opatrzone datą przez właściwe osoby uprawnione i są jednoznaczne oraz łatwo identyfikowalne. Data wejścia w życie instrukcji jest w niej określona.

4.4 Dokumenty zawierające instrukcje mają uporządkowany układ i są łatwe do sprawdzania. Styl i język dokumentów jest właściwy do ich przeznaczenia.

4.5 Dokumenty Systemu Zarządzania Jakością powinny być regularnie przeglądane i uaktualniane.

4.6 Dokumenty nie powinny być pisane ręcznie, jednak jeżeli dokumenty wymagają wpisywania danych ręcznie, na wpisywanie tych danych należy przewidzieć wystarczająco dużo miejsca.

Dobra Praktyka Dokumentowania

4.7 Ręcznie wpisywane dane są wyraźne, czytelne, niemożliwe do usunięcia.

4.8 Zapisy są dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności w taki sposób, aby wszystkie ważne czynności dotyczące wytwarzania produktów leczniczych były możliwe do odtworzenia.

4.9 Każda zmiana zapisu w dokumencie jest podpisana i datowana, a sposób wprowadzenia zmiany umożliwia odczytanie pierwotnej informacji. Wpisuje się powód wprowadzenia zmiany, jeżeli jest to celowe.

Archiwizacja dokumentów

4.10 Powinien być wyraźnie zdefiniowany związek zapisu z czynnością produkcyjną oraz miejscem, w którym dany zapis się znajduje. Wytwórca zapewni bezpieczny system kontroli gwarantujący spójność i wiarygodność zapisu przez cały okres archiwizacji, jeżeli istnieje taka konieczność.

4.11 Specyficzne wymagania są stosowane do dokumentacji serii, która jest przechowywana przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związana, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy. Dla badanych produktów leczniczych dokumentacja serii jest przechowywana co najmniej pięć lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym powyższa seria została zastosowana. Powyższe nie dotyczy innych typów produktów leczniczych (np. produktów leczniczych terapii zaawansowanej), dla których przepisy odrębne przewidują inny okres archiwizacji dokumentów.

4.12 Dla innych typów dokumentacji okres archiwizacji jest zależny od rodzaju działalności. Dokumentacja krytyczna zawierająca surowe dane (np. odnosząca się do walidacji lub stabilności), która jest powiązana z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, przechowywana jest w okresie, na jaki pozwolenie zostało wydane. Uzasadnione może być rozważenie wycofania pewnej dokumentacji (np. surowe dane dotyczące raportów walidacji lub raportów badań stabilności), gdy dane te zostały zastąpione przez pełny zbiór nowych danych. Takie wycofanie powinno być udokumentowane i ujęte w wymaganiach odnośnie do przechowywania dokumentacji serii, na przykład w przypadku danych z walidacji procesu powiązane surowe dane są przechowywane co najmniej dla wszystkich zwolnionych serii w ramach danego cyklu walidacji.

(W pkt 4.13–4.21 znajdują się przykłady wymaganych dokumentów. System Zarządzania Jakością opisuje wszystkie dokumenty wymagane w celu zapewnienia jakości produktu leczniczego i bezpieczeństwa pacjenta).

Specyfikacje

4.13 Konieczne jest posiadanie odpowiednio zatwierdzonych i datowanych specyfikacji materiałów wyjściowych i opakowaniowych oraz produktów końcowych.

Specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych

4.14 Specyfikacja materiałów wyjściowych oraz bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych, jeżeli ma to zastosowanie, zawiera lub odsyła do dokumentów zawierających:

1) opis materiałów obejmujący:
a) ustaloną nazwę oraz wewnętrzny kod identyfikacyjny,
b) odwołanie do monografii w farmakopei (jeżeli istnieje),
c) wskazanie zatwierdzonych dostawców i, jeżeli uzasadnione, pierwotnego producenta materiału,
d) wzory materiałów zadrukowanych;
2) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań;
3) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
4) warunki przechowywania i środki ostrożności;
5) maksymalny czas przechowywania przed ponownym badaniem.

Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem

4.15 Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem są dostępne dla krytycznych etapów lub gdy produkty są kupowane lub wysyłane. Specyfikacje są analogiczne do specyfikacji materiałów wyjściowych lub produktów końcowych.

Specyfikacje produktów końcowych

4.16 Specyfikacje produktów końcowych powinny zawierać lub odsyłać do dokumentów zawierających:

1) ustaloną nazwę produktu i kod identyfikacyjny, jeżeli jest stosowany;
2) skład;
3) opis postaci farmaceutycznej z elementami opakowania;
4) instrukcje pobierania prób i wykonania badań;
5) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami;
6) warunki przechowywania i specjalne środki ostrożności, jeżeli dotyczy;
7) okres ważności.

Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania

Przepisy wytwarzania i instrukcje wytwarzania dla każdego produktu i każdej wytwarzanej wielkości serii są zatwierdzone pisemnie.

4.17 Przepisy wytwarzania zawierają:

1) nazwę produktu i kod identyfikacyjny mający odniesienie do jego specyfikacji;
2) opis postaci farmaceutycznej, mocy produktu leczniczego oraz wielkości serii;
3) listę wszystkich materiałów wyjściowych, które będą użyte, z podaniem ilości każdego z nich i opisu (wymienia się wszystkie użyte substancje, także te, które zanikają w czasie procesu wytwarzania);
4) oczekiwaną wydajność końcową wraz z dopuszczalnymi limitami oraz wydajności ważnych produktów pośrednich, jeżeli ma to zastosowanie.

4.18 Instrukcje wytwarzania zawierają:

1) określenie miejsca produkcji i najważniejszych urządzeń, które mają być używane;
2) metody bądź wskazanie metod stosowanych przy przygotowywaniu krytycznych urządzeń do pracy (czyszczenie, montaż, kalibracja, sterylizacja);
3) sposób kontroli, czy urządzenia oraz stanowiska pracy są oczyszczone z poprzednich produktów, czy są usunięte dokumenty lub materiały nieodpowiednie do planowanego procesu, czy wyposażenie jest czyste i odpowiednie do użycia;
4) szczegółowe instrukcje wytwarzania „krok po kroku” (np. sprawdzenie materiałów, kolejność załadunku materiałów, krytyczne parametry procesu, jak czas, temperatura itp.);
5) instrukcje dla każdej kontroli wewnątrzprocesowej z dopuszczalnymi limitami;
6) wymagania dotyczące przechowywania produktów luzem, z uwzględnieniem pojemników, etykietowania oraz specjalnych warunków przechowywania, o ile to konieczne;
7) wszystkie specjalne środki ostrożności, które mają być stosowane.

Instrukcje pakowania

4.19 Tworzy się i zatwierdza instrukcje pakowania każdego produktu leczniczego, dla każdej wielkości i typu opakowania. Zawierają one następujące informacje (bądź odnośnik do dokumentów z nimi związanych):

1) nazwę produktu leczniczego, wraz z numerem serii produktu luzem i produktu gotowego;
2) opis postaci farmaceutycznej oraz moc – jeżeli została określona;
3) wielkość opakowania wyrażoną jako liczba jednostek, masa lub objętość produktu w pojemniku końcowym;
4) kompletną listę wszystkich materiałów opakowaniowych potrzebnych do zapakowania serii produktu leczniczego o normalnej wielkości, zawierającą ilości, wielkości i typy materiałów oraz ich kody identyfikacyjne lub odsyłacze do numerów odpowiednich specyfikacji każdego materiału opakowaniowego;
5) wzory lub kopie odpowiednich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i ich próbki wskazujące, gdzie ma być nadrukowany numer serii i termin ważności produktu leczniczego, jeżeli dotyczy;
6) sprawdzenie, czy sprzęt i stanowiska pracy są wolne od poprzednich produktów, dokumentów lub materiałów niewymaganych dla planowanych czynności związanych z pakowaniem (czystość linii) oraz czy urządzenia są czyste i odpowiednie do użycia;
7) specjalne środki ostrożności, z uwzględnieniem starannej kontroli pomieszczeń i urządzeń w celu upewnienia się, że linia pakująca została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji pakowania;
8) opis operacji pakowania z uwzględnieniem wszystkich ważnych operacji pomocniczych oraz urządzeń, które mają być użyte;
9) szczegóły kontroli procesu z instrukcjami pobierania prób i dopuszczalnymi odchyleniami.

Zapisy wytwarzania serii

4.20 Zapisy wytwarzania serii są przechowywane dla każdej wyprodukowanej serii i są oparte na aktualnym, zatwierdzonym przepisie i instrukcji wytwarzania, zawierają one następujące informacje:

1) nazwę i numer serii produktu leczniczego;
2) datę i czas rozpoczęcia produkcji, rozpoczęcia i zakończenia ważnych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji;
3) podpisy wykonawców ważnych etapów produkcji i, jeżeli to konieczne, podpisy osób, które kontrolują każdy z tych etapów;
4) numer serii lub numer kontroli analitycznej oraz odważone ilości każdego materiału wyjściowego (także numer serii i ilość dodanego, odzyskanego lub powtórnie przetworzonego materiału);
5) opis wszystkich istotnych operacji produkcyjnych i zaistniałych zdarzeń oraz użytych podstawowych urządzeń;
6) zapisy dotyczące kontroli procesu, podpisy osób przeprowadzających kontrolę i uzyskane wyniki;
7) wydajność produktu leczniczego uzyskiwanego w różnych, odpowiednio wybranych etapach wytwarzania;
8) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem zgodą na każde odchylenie od przepisów lub instrukcji wytwarzania;
9) zatwierdzenie przez osobę odpowiedzialną za procesy produkcji.

(Uwaga: w przypadku gdy zatwierdzony proces jest stale monitorowany i kontrolowany, automatycznie generowane raporty mogą być ograniczone do podsumowań oraz raportów z odchyleń lub wyników poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification)).

Zapisy pakowania serii

4.21 Zapisy pakowania serii są sporządzane dla każdej wytworzonej serii lub jej części i oparte na odpowiednich częściach instrukcji pakowania, zawierają one następujące informacje:

1) nazwę produktu leczniczego i numer serii;
2) datę i czas operacji pakowania;
3) podpisy wykonawców ważnych etapów procesu i, jeżeli to konieczne, podpisy osób, które kontrolują każdy z tych etapów;
4) zapisy dotyczące sprawdzenia tożsamości produktu leczniczego i zgodności procesu z instrukcją pakowania, zawierające również wyniki kontroli procesu;
5) szczegóły dotyczące wykonania operacji pakowania, łącznie z informacjami o użytych urządzeniach i liniach pakujących;
6) jeżeli to możliwe, wzory zadrukowanych materiałów opakowaniowych z przykładami nadrukowanego numeru serii i terminu ważności oraz wszystkich dodatkowych nadruków;
7) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem zgodą na każde odchylenie od przepisu wytwarzania lub instrukcji pakowania;

8) ilości i numery lub symbole identyfikacyjne wszystkich zadrukowanych materiałów opakowaniowych i produktu luzem, pobranych, zużytych, zniszczonych lub zwróconych do magazynu, a także ilość produktu wytworzonego, w celu sporządzenia odpowiedniego bilansu (jeżeli istnieją solidne kontrole elektroniczne w miejscu i podczas pakowania, może być uzasadnione niezawieranie takich informacji);
9) zatwierdzenie przez osobę odpowiedzialną za operacje pakowania.

PROCEDURY I ZAPISY

Odbiór materiałów

4.22 Odbiór każdej dostawy każdego materiału wyjściowego (w tym produktów luzem, produktów pośrednich lub produktów końcowych), każdego bezpośredniego, zewnętrznego i zadrukowanego materiału opakowaniowego wymaga posiadania pisemnych procedur i zapisów.

4.23 Zapisy dotyczące odbioru zawierają:

1) nazwę materiału znajdującą się w dokumentach dostawy oraz na pojemnikach;
2) nazwę wewnętrzną lub kod materiału (jeżeli są inne niż w ppkt 1);
3) datę odbioru;
4) nazwę dostawcy i nazwę producenta;
5) numer serii lub numer identyfikacyjny nadany przez producenta;
6) całkowitą ilość otrzymanego materiału i liczbę pojemników;
7) numer serii nadany przy odbiorze;
8) wszystkie istotne uwagi (dotyczące stanu opakowań).

4.24 Tworzy się pisemne procedury dotyczące stosowania etykiet wewnętrznych, kwarantanny i przechowywania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i innych materiałów, w zależności od potrzeb.

Pobieranie prób

4.25 Tworzy się pisemne procedury pobierania prób zawierające metody oraz używany sprzęt, wielkość pobieranych prób oraz środki ostrożności, które mają być stosowane, aby uniknąć zanieczyszczenia materiału lub jakiegokolwiek pogorszenia jego jakości.

Badania

4.26 Tworzy się pisemne procedury badania materiałów i produktów na różnych etapach wytwarzania, opisujące metody i używany sprzęt. Wykonane testy są udokumentowane.

Inne

4.27 Tworzy się pisemne procedury zwalniania lub odrzucania materiałów i produktów, w tym certyfikacji produktów końcowych przez Osobę Wykwalifikowaną. Wszystkie zapisy są dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej. System niezwłocznie identyfikuje odchylenia i każdą zmianę danych krytycznych.

4.28 Prowadzi się i przechowuje rejestry dystrybucji każdej wytworzonej serii produktu leczniczego, w celu wycofania serii z obrotu w razie takiej konieczności.

4.29 Tworzy się pisemne procedury, programy, protokoły, raporty oraz powiązane z nimi zapisy dotyczące podjętych działań lub wniosków końcowych, jeżeli jest to stosowne, w następujących zakresach:

1) walidacji i kwalifikacji procesów, wyposażenia i systemów;
2) montażu i kalibracji urządzeń;
3) transferu technologii;
4) konserwacji, czyszczenia i odkażania;
5) zagadnień dotyczących personelu, w tym listy wzorów podpisów, szkolenia w zakresie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, zagadnień technicznych, odzieży ochronnej i higieny oraz weryfikacji skuteczności przeprowadzonych szkoleń;
6) monitoringu środowiska;
7) zwalczania szkodników;
8) reklamacji;
9) wycofania z obrotu;
10) zwrotów;
11) kontroli zmian;
12) postępowania wyjaśniającego w zakresie odchyleń i niezgodności;
13) audytów wewnętrznych w zakresie jakości i postępowania zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania;
14) podsumowań zapisów, jeżeli stosowne (np. przegląd jakości produktu);
15) audytów u dostawców.

4.30 Udostępnia się jasne i zrozumiałe instrukcje obsługi głównych urządzeń produkcyjnych i kontrolnych.

4.31 Prowadzi się dzienniki głównej i krytycznej aparatury kontrolnej, wyposażenia produkcyjnego oraz obszarów, w których odbywają się procesy produkcyjne. Zapisy dotyczące każdego używanego obszaru, urządzenia, metody, kalibracji, konserwacji, czyszczenia lub naprawy są dokonywane w porządku chronologicznym, datowane oraz podpisane przez personel wykonujący te czynności.
4.32 Powinien być prowadzony spis dokumentów Systemu Zarządzania Jakością.

ROZDZIAŁ 5 PRODUKCJA

Reguła
Operacje produkcyjne są wykonywane zgodnie z jasno ustalonymi procedurami i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, tak aby uzyskane produkty miały wymaganą jakość i aby zachować zgodność z zezwoleniem na wytwarzanie lub import produktu leczniczego i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Wymagania ogólne
5.1 Produkcja powinna być wykonywana i nadzorowana przez osoby kompetentne.
5.2 Wszystkie operacje dotyczące materiałów i produktów, takie jak: odbiór, kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie, wydzielanie do produkcji, przetwarzanie, pakowanie i dystrybucja powinny odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami i, jeżeli to potrzebne, są dokumentowane.
5.3 Wszystkie przychodzące materiały powinny być sprawdzane, w celu upewnienia się, że dostawa odpowiada zamówieniu. Pojemniki są czyszczone, jeżeli to konieczne, i oznakowywane etykietami, zawierającymi wymagane dane.
5.4 Uszkodzenia pojemników lub inne problemy, mogące ujemnie wpłynąć na jakość materiałów powinny być wyjaśnione, zapisane i przekazane do Działu Kontroli Jakości.
5.5 Przychodzące materiały wyjściowe i produkty końcowe są natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub dystrybucji.
5.6 Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem, powinny być przy przyjmowaniu traktowane jako materiały wyjściowe.
5.7 Wszystkie materiały i produkty lecznicze są przechowywane we właściwych warunkach, ustalonych przez wytwórcę, w sposób uporządkowany, umożliwiający rozróżnienie poszczególnych serii i rotację zapasów.
5.8 Kontrola wydajności i bilans ilościowy są prowadzone, o ile to konieczne, w celu upewnienia się, że nie ma odchyleń przekraczających dopuszczalne granice.
5.9 Operacje z użyciem różnych produktów nie są wykonywane jednocześnie lub kolejno po sobie w tych samych pomieszczeniach chyba, że nie istnieje ryzyko pomieszania produktów lub zanieczyszczeń krzyżowych.
5.10 Podczas wytwarzania produkty lecznicze i materiały są chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi.
5.11 W czasie pracy z materiałami lub produktami suchymi, należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, zabezpieczające przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.
5.12 Podczas procesu wytwarzania wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy wyposażenia oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia są oznakowane etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu leczniczego lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy, jeżeli ma to zastosowanie oraz numeru serii. Jeżeli jest to możliwe określa się etap produkcji.
5.13 Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne, jednoznaczne i zgodne z formatem określonym przez wytwórcę. Zaleca się dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (np. kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste).
5.14 Należy przeprowadzać kontrole potwierdzające, że rurociągi oraz inne elementy urządzeń stosowane do transportu produktów pomiędzy różnymi obszarami połączone są we właściwy sposób.
5.15 Unika się, na ile jest to możliwe, odchyleń od ustalonych procedur lub instrukcji. Jeżeli pojawi się jakieś odchylenie, jest ono pisemnie zatwierdzane przez osobę kompetentną oraz, jeżeli to niezbędne, przy udziale Działu Kontroli Jakości.
5.16 Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być ograniczony do upoważnionych pracowników.

Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym w produkcji
5.17 Należy unikać wytwarzania produktów innych niż produkty lecznicze w pomieszczeniach i przy użyciu urządzeń przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych, ale w uzasadnionych przypadkach, może to być dozwolone, tam gdzie mogą być zastosowane środki zapobiegające zanieczyszczeniom

krzyżowym. Niedozwolona jest produkcja lub przechowywanie trucizn technicznych, takich jak pestycydy (z wyjątkiem tych, używanych do wytwarzania produktów leczniczych) i herbicydy, w obszarach wykorzystywanych do wytwarzania lub przechowywania produktów leczniczych.

5.18. Zapobiega się zanieczyszczeniu materiału wyjściowego lub produktu innym materiałem lub produktem. Ocenia się ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego w wyniku: niekontrolowanej emisji pyłu, gazów, oparów, aerozoli, materiału genetycznego lub organizmów z substancji czynnych, innych materiałów wyjściowych i produktów pośrednich, pozostałości znajdujących się na wyposażeniu produkcyjnym i na odzieży pracowników. Znaczenie tego ryzyka zmienia się w zależności od właściwości zanieczyszczenia i produktu, który jest zanieczyszczony. Produkty iniekcyjne i produkty podawane przez długi czas są produktami, dla których zanieczyszczenie krzyżowe ma największe znaczenie. Jednak zanieczyszczenie wszystkich produktów leczniczych niesie ze sobą ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta zależne od charakteru i stopnia zanieczyszczenia.

5.19 Zapobiega się zanieczyszczeniu krzyżowemu, zwracając uwagę na projektowanie pomieszczeń i urządzeń, tak jak określono w rozdziale 3, odpowiednio projektując procesy i wdrażając środki techniczne i organizacyjne, łącznie ze skutecznymi i powtarzalnymi procedurami czyszczenia, niezbędne dla kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

5.20. Do oceny i kontroli ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych, wprowadzanych z wytwarzanych produktów leczniczych powinien być wykorzystany proces Zarządzania Ryzykiem Jakości, obejmujący ich siłę działania i ocenę toksykologiczną. Należy wziąć pod uwagę również inne czynniki, w tym: projekty pomieszczeń, urządzeń i ich użytkowanie, przepływ pracowników i materiałów, kontrole mikrobiologiczne, właściwości fizyko-chemiczne substancji czynnej, rodzaj procesu, procesy czyszczenia i możliwości analityczne w odniesieniu do odpowiednich limitów ustanowionych na podstawie oceny produktów leczniczych. Wynik procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości powinien być podstawą do określenia konieczności i zakresu w jakim obszary i sprzęt powinny być dedykowane do konkretnego produktu lub grupy produktów. Zakres może obejmować dedykowanie specyficznych części stykających się z produktem lub dedykowanie całego budynku produkcyjnego. W uzasadnionych przypadkach, dopuszcza się wytwarzanie produktu lub grupy produktów w wydzielonych, niezależnych obszarach wyodrębnionych z obszaru, w którym wytwarzane jest wiele produktów.

5.21. Wynik procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości powinien być podstawą do określenia zakresu środków technicznych i organizacyjnych, które są niezbędne do kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Środki te obejmują co najmniej:

Środki techniczne:

1) dedykowanie budynku produkcyjnego (pomieszczeń i sprzętu);
2) wydzielenie niezależnego obszaru produkcyjnego posiadającego oddzielne urządzenia do prowadzenia procesu i oddzielne systemy ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji. Wskazane może być oddzielenie niektórych instalacji od stosowanych w innych obszarach;
3) zaprojektowanie procesu wytwarzania, pomieszczeń i sprzętu, w taki sposób aby zminimalizować możliwości zanieczyszczenia krzyżowego w trakcie przetwarzania, konserwacji i czyszczenia;
4) stosowanie „zamkniętych systemów" produkcji i transportu materiałów oraz produktów leczniczych pomiędzy urządzeniami;
5) stosowanie systemów barier fizycznych, takich jak izolatory, jako środków zapobiegających zanieczyszczeniom krzyżowym;
6) kontrolowane usuwanie pyłu w pobliżu źródła zanieczyszczenia, np. przez miejscowe wyciągi;
7) dedykowanie sprzętu, dedykowanie części stykających się z produktem lub dedykowanie wybranych części, które są trudniejsze do czyszczenia (np. filtry), dedykowanie narzędzi używanych podczas konserwacji;
8) stosowanie technologii, wykorzystującej wyposażenie jednorazowego użytku;
9) stosowanie urządzeń, które są tak zaprojektowane, aby były łatwe do czyszczenia;
10) stosowanie odpowiednich śluz (zamkniętej przestrzeni z dwojgiem lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedne mogą być otwarte, znajdującej się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami, przy czym śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów) i kaskady ciśnień w celu ograniczenia zanieczyszczeń w powietrzu w określonym obszarze;
11) zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia spowodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieoczyszczonego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
12) stosowanie automatycznych systemów czyszczenia na miejscu (CIP – Clean–In–Place) o zwalidowanej skuteczności;

13) w przypadku wspólnych myjni ogólnych oddzielenie obszarów mycia, suszenia i przechowywania wyposażenia.

Środki organizacyjne:

1) dedykowanie całego obiektu produkcyjnego lub wydzielonych obszarów do prowadzenia produkcji kampanijnej (dedykowanie poprzez rozdzielenie w czasie) po przeprowadzeniu czyszczenia o zwalidowanej skuteczności;
2) przechowywanie właściwej odzieży ochronnej wewnątrz obszarów wytwarzania produktów, które stwarzają wysokie ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego;
3) sprawdzanie skuteczności czyszczenia, po każdorazowym zakończeniu kampanii wytwarzania produktu, powinno być rozważane jako narzędzie służące do wspierania zarządzania ryzykiem jakości w odniesieniu do produktów uznanych za stwarzające większe ryzyko;
4) w zależności od ryzyka zanieczyszczenia, sprawdzanie czystości powierzchni niestykających się bezpośrednio z produktem i monitorowanie powietrza w obszarze produkcji lub przyległych obszarach, w celu wykazania skuteczności środków kontroli, które zostały podjęte w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym;
5) właściwe sposoby postępowania z odpadami, zanieczyszczonymi popłuczynami i brudną odzieżą;
6) rejestrowanie rozsypania się materiałów lub produktów, zdarzeń przypadkowych oraz odchyleń od procedur;
7) planowanie czyszczenia pomieszczeń i urządzeń, w taki sposób, aby operacja ta nie stwarzała ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego;
8) opracowanie szczegółowych formularzy do prowadzenia zapisów z czyszczenia, aby zapewnić, że wykonano całkowite czyszczenie zgodnie z zatwierdzonymi procedurami oraz stosowanie etykiet statusu czyszczenia na urządzeniach i pomieszczeniach produkcyjnych;
9) używanie wspólnych myjni ogólnych w sposób kampanijny;
10) kontrola sposobu pracy, celem potwierdzenia skuteczności szkoleń i zgodności z odpowiednimi procedurami.

5.22 Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z ustalonymi procedurami.

Walidacja

5.23 Walidacja jest prowadzona zgodnie z określonymi procedurami. Wyniki i wnioski są zapisywane.

5.24 Podczas wdrażania nowego przepisu wytwarzania lub nowej metody wytwarzania podejmuje się kroki mające na celu wykazanie ich przydatności do rutynowego prowadzenia procesu. Udowadnia się, że określony proces, w którym używa się określonych materiałów i urządzeń prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości.

5.25 Istotne zmiany wprowadzane do procesu wytwarzania łącznie ze wszystkimi zmianami dotyczącymi stosowanych urządzeń lub materiałów, które mogą wpływać na jakość produktu lub powtarzalność procesu podlegają walidacji.

5.26 Procesy i procedury powinny być okresowo poddawane krytycznej rewalidacji, aby zapewnić, że nadal umożliwiają one osiąganie zamierzonych rezultatów.

Materiały wyjściowe

5.27 W ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości dokumentuje się wybór, kwalifikację, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów wyjściowych oraz nabywanie i przyjmowanie tych materiałów. Poziom nadzoru powinien być proporcjonalny do ryzyka stwarzanego przez poszczególne materiały, z uwzględnieniem ich źródła, procesu wytwarzania, złożoności łańcucha dostaw i końcowego zastosowania w produkcie leczniczym. Przechowuje się dowody potwierdzające, że dostawca lub materiał został zatwierdzony. Pracownicy zaangażowani w te działania mają aktualną wiedzę o dostawcach, łańcuchu dostaw i związanym z tym ryzykiem. Jeżeli to możliwe, materiały wyjściowe są kupione bezpośrednio od producenta materiału wyjściowego.

5.28 Należy omówić i uzgodnić z dostawcami wymagania jakościowe dla materiałów wyjściowych ustalone przez wytwórcę produktu leczniczego. Odpowiednie zagadnienia dotyczące produkcji, badań i kontroli, w tym postępowanie podczas etykietowania, pakowania, wymagania dotyczące dystrybucji oraz procedury reklamacji, wycofania i odrzucania są udokumentowane w postaci formalnej umowy jakościowej lub specyfikacji.

5.29 W celu zatwierdzenia i monitorowania dostawców substancji czynnych i pomocniczych, są spełnione następujące warunki:

Substancje czynne:

Zapewniona jest identyfikowalność łańcucha dostaw, a związane z tym ryzyko poczynając od materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej aż do końcowego produktu leczniczego, należy formalnie ocenić i okresowo weryfikować. Powinny być wdrożone odpowiednie środki mające na celu obniżenie ryzyka dla jakości substancji czynnej. Łańcuch dostaw i zapisy umożliwiające jego identyfikowalność są dostępne dla każdej substancji czynnej (w tym materiałów wyjściowych do wytwarzania substancji czynnej) i przechowywane przez wytwórcę lub importera produktu leczniczego, zlokalizowanego na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Audyty wytwórców i dystrybutorów substancji czynnych przeprowadza się w celu potwierdzenia, że spełniają oni odpowiednie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych i Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej substancji czynnych. Wytwórca przeprowadza powyższe audyty samodzielnie lub przez podmiot działający w jego imieniu na podstawie umowy. Dla produktów leczniczych weterynaryjnych audyty powinny być przeprowadzane w oparciu o stwierdzone ryzyko. Audyty powinny mieć odpowiedni zakres oraz czas trwania, w celu zapewnienia, że dokonano pełnej i jednoznacznej oceny Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwraca się uwagę na możliwość powstawania zanieczyszczeń krzyżowych, których źródłem mogą być inne wytwarzane na miejscu materiały. Raport powinien w pełni odzwierciedlać to co zostało wykonane i zaobserwowane w trakcie audytu, a stwierdzone niezgodności należy jasno określić. Zapisane działania korygujące lub zapobiegawcze są wdrażane. Kolejne audyty powinny być wykonywane z częstotliwością określoną w procesie zarządzania ryzykiem jakości, w celu zapewnienia utrzymania wymagań i ciągłego stosowania zatwierdzonego łańcucha dostaw. Szczególne wymagania dla importu substancji czynnych wykorzystywanych w wytwarzaniu produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych, zostały określone w przepisach art. 51e ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

Substancje pomocnicze

Substancje pomocnicze i ich producentów ocenia się zgodnie z wymaganiami określonymi w przepisach wydanych na podstawie art. 51b ust. 13 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

5.30 Dla każdej dostawy materiału wyjściowego sprawdza się integralność opakowania, i zabezpieczenia (gdy są stosowane), a także zgodność dostawy z listem przewozowym, zamówieniem, etykietami dostawcy oraz zatwierdzonego wytwórcy oraz informacją od dostawcy otrzymaną przez wytwórcę produktu leczniczego. Kontrola po otrzymaniu dostawy jest udokumentowana.

5.31 Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, każda seria jest oddzielnie traktowana przy pobieraniu prób, badaniu i zwalnianiu.

5.32 Materiały wyjściowe, przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane zgodnie z pkt 5.13. Etykiety zawierają co najmniej następujące informacje:

1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
2) numer serii nadany przy odbiorze;
3) jeżeli jest to potrzebne, status danego materiału (na przykład: w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
4) jeżeli jest to potrzebne termin ważności lub termin ponownego badania.

(Jeżeli system magazynowania w danej wytwórni jest w pełni skomputeryzowany, powyższe informacje nie muszą znajdować się w czytelnej formie na etykietach).

5.33 Istnieją odpowiednie procedury lub środki zapewniające identyfikację zawartości każdego pojemnika z materiałem wyjściowym. Pojemniki, z których pobrano próby oznakowuje się zgodnie z pkt 6.13.

5.34 Można używać tylko materiałów wyjściowych zwolnionych przez Dział Kontroli Jakości, do czasu terminu ich ponownego badania.

5.35 Wytwórcy produktu końcowego są odpowiedzialni za przeprowadzenie każdego badania materiałów wyjściowych w sposób opisany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, analogiczne podejście należy zastosować do materiałów opakowaniowych, patrz pkt 5.45. Można wykorzystać częściowo lub całkowicie wyniki badania od zatwierdzonego wytwórcy materiału wyjściowego, jeżeli wykonano badanie tożsamości materiałów wyjściowych (zgodnie z metodami i specyfikacją zatwierdzonymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) z każdej serii i jednocześnie spełnione są wymagania zawarte w Aneksie 8 załącznika nr 5 do rozporządzenia.

5.36. Jeżeli badania są zlecane na zewnątrz, wytwórca produktu leczniczego powinien uzasadnić i udokumentować takie zlecenie, oraz:

1) przeprowadzić kontrolę dystrybucji (transportu, sprzedaży, przechowywania i dostawy) pod kątem zachowania jakości materiałów wyjściowych i zapewnienia, że wyniki badań dostarczonych materiałów są nadal reprezentatywne dla dostarczonego materiału;

2) przeprowadzić audyty miejsca lub miejsc badania materiału wyjściowego (włączając pobieranie prób), samodzielnie lub za pośrednictwem strony trzeciej, w odpowiednich odstępach czasu wyznaczonych w oparciu o ryzyko, w celu zapewnienia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz ze specyfikacjami i metodami badań opisanymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
3) zapewnić, że Certyfikat Analityczny dostarczony przez producenta materiału wyjściowego lub dostawcy jest podpisany przez wyznaczoną osobę z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem (podpis ma zapewnić, że dana seria została sprawdzona pod kątem zgodności z uzgodnioną specyfikacją produktu, chyba że takie poświadczenie jest dostarczane oddzielnie);
4) przed zredukowaniem badań wykonywanych samodzielnie wytwórca produktu leczniczego powinien posiadać odpowiednie doświadczenie ze współpracy z wytwórcą materiału wyjściowego (w tym doświadczenie z dostawcą) obejmujące ocenę wcześniej otrzymanych serii i historię ich zgodności, przy czym należy rozważyć wszelkie istotne zmiany w produkcji lub procesie badania;
5) wykonać (sam lub w zatwierdzonym laboratorium kontraktowym) pełną analizę, w odpowiednich odstępach czasu wyznaczonych w oparciu o ryzyko, i porównać wyniki analizy z certyfikatem wytwórcy materiału lub dostawcy w celu sprawdzenia wiarygodności tych ostatnich. Jeżeli takie badanie wykaże jakiekolwiek rozbieżności, należy przeprowadzić postępowanie wyjaśniające i podjąć właściwe środki, przy czym certyfikaty analizy materiału wytwórcy lub dostawcy nie mogą być akceptowane do czasu zakończona postępowania.

5.37 Materiały wyjściowe są wydzielane (odmierzane) tylko przez wyznaczone osoby, zgodnie z pisemną procedurą, aby zapewnić, że właściwe materiały zostały dokładnie wydzielone (odmierzone) do czystych i prawidłowo oznakowanych pojemników.

5.38 Każdy wydzielony (odmierzony) materiał, jego masa lub objętość jest niezależnie sprawdzony, a wynik tej kontroli jest zapisany.

5.39 Materiały wydzielone (odmierzone) do produkcji jednej serii powinny być przechowywane razem i wyraźnie oznakowane.

Operacje przetwarzania: produkty pośrednie i produkty luzem

5.40 Przed rozpoczęciem każdej operacji wytwórczej zapewnia się, że obszar pracy i urządzenia są czyste i wolne od materiałów wyjściowych, produktów, pozostałości produktów oraz dokumentów nie wymaganych do przeprowadzenia bieżącej operacji.

5.41 Produkty pośrednie oraz produkty luzem są przechowywane w odpowiednich warunkach.

5.42 Krytyczne procesy są zwalidowane.

5.43 Przeprowadza się i rejestruje niezbędne kontrole procesu i środowiska.

5.44 Każde istotne odchylenie od oczekiwanej wydajności jest rejestrowane i badane.

Materiały opakowaniowe

5.45 Wybór, kwalifikacja, zatwierdzenie i monitorowanie bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych odbywa się w sposób podobny do postępowania z materiałami wyjściowymi.

5.46 Szczególną uwagę zwraca się na drukowane materiały opakowaniowe. Są one przechowywane w bezpiecznych warunkach, aby uniemożliwić dostęp osób nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem, są przechowywane i transportowane w oddzielnych, zamkniętych pojemnikach w celu uniemożliwienia ich pomieszania. Materiały opakowaniowe są wydawane tylko przez pracowników upoważnionych, według zatwierdzonych procedur.

5.47 Każda dostawa bądź seria bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych otrzymuje specjalny numer lub znak identyfikacyjny.

5.48 Przeterminowane lub nieaktualne materiały opakowaniowe bezpośrednie lub drukowane powinny być zniszczone, a fakt ten udokumentowany.

Operacje pakowania

5.49 Ustalając plan operacji pakowania należy zwrócić szczególna uwagę na środki zmniejszające do minimum ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych oraz pomieszania lub zamiany. Różne produkty lecznicze nie mogą być pakowane w bliskim sąsiedztwie, chyba że istnieje fizyczne wydzielenie przestrzeni.

5.50 Przed rozpoczęciem pakowania należy zapewnić, że obszar pracy, linie pakowania, maszyny drukujące i inny sprzęt są czyste i wolne od wszelkich produktów, materiałów i dokumentów, poprzednio używanych i niepotrzebnych do przeprowadzenia bieżącej operacji. Oczyszczanie linii powinno odbywać się według odpowiedniej listy kontrolnej.

5.51 Wszystkie stanowiska lub linie pakowania są oznakowane nazwą produktu leczniczego i numerem pakowanej serii.

5.52 Wszystkie produkty i materiały opakowaniowe, które mają być używane, są podczas dostawy do oddziału pakowania sprawdzone co do ilości, tożsamości i zgodności z instrukcjami pakowania.
5.53 Pojemniki przeznaczone do napełniania powinny być czyste. Należy zwracać szczególna uwagę na unikanie i usuwanie wszelkich zanieczyszczeń, takich jak fragmenty szkła lub metalu.
5.54 Etykietowanie następuje tak szybko jak to możliwe po napełnieniu i zamknięciu opakowań. Jeżeli tak nie jest, stosuje się odpowiednie procedury zabezpieczające przed pomieszaniem lub błędnym etykietowaniem produktów.
5.55 Prawidłowość każdej operacji znakowania (np.: numerów kodowych, terminów ważności) wykonanej oddzielnie lub w ciągu procesu pakowania jest sprawdzona i udokumentowana. Zwraca się szczególną uwagę na drukowanie wykonywane ręcznie, które powinno byc sprawdzane w regularnych odstępach czasu.
5.56 Używanie ciętych etykiet lub wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie etykiet w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie etykiet ciętych, ze względu na mniejsze ryzyko pomyłki.
5.57 Kontroluje się czy elektroniczne czytniki kodu, liczniki etykiet i podobne urządzenia pracują prawidłowo.
5.58 Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych powinny być wyraźne i odporne na blaknięcie lub ścieranie.
5.59 Kontrola produktów na linii podczas pakowania obejmuje sprawdzanie co najmniej:
1) ogólnego wyglądu opakowań;
2) kompletności opakowań;
3) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych;
4) prawidłowości nadruków;
5) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania.

Próby pobrane z linii pakowania nie są ponownie dołączane do serii.
5.60 Produkty, których dotyczyło niespodziewane zdarzenie, mogą być dołączane do serii dopiero po specjalnej kontroli, zbadaniu i zatwierdzeniu przez osoby upoważnione. Przechowuje się szczegółowy zapis takiej operacji.
5.61 Każda istotna lub nietypowa rozbieżność występująca w bilansie pomiędzy zużytymi ilościami produktu luzem i drukowanych materiałów opakowaniowych, a liczbą wyprodukowanych opakowań jednostkowych produktu jest dokładnie wyjaśniona i odpowiednio rozliczona przed zwolnieniem produktu do obrotu.
5.62 Po zakończeniu pakowania wszystkie niewykorzystane materiały opakowaniowe opatrzone numerem serii niszczy się i dokumentuje się ten fakt. Przy zwracaniu do magazynu materiałów zadrukowanych nieoznakowanych numerem serii, postępuje się zgodnie z zatwierdzoną procedurą.

Produkty końcowe
5.63 Produkty końcowe poddaje się kwarantannie do czasu ich ostatecznego zwolnienia do obrotu, na warunkach ustalonych przez wytwórcę.
5.64 Ocena produktów końcowych oraz dokumentacja, niezbędna do zwolnienia produktu do obrotu jest określona w rozdziale 6 „Kontrola Jakości”.
5.65 Produkty końcowe zwolnione do obrotu przechowuje się jako nadające się do użycia, w warunkach określonych przez wytwórcę.

Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone
5.66 Materiały i produkty odrzucone wyraźnie oznakowuje się i przechowuje oddzielnie, w wyznaczonych obszarach. Są one albo zwracane dostawcy albo, jeżeli to wskazane, przerabiane lub niszczone. Każde z powyższych działań jest zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.
5.67 Powtórne przetwarzanie produktów odrzuconych jest stosowane wyjątkowo i jest dopuszczalne wyłącznie, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego, zostaną spełnione wymagania specyfikacji i jeżeli będzie wykonane zgodnie z określoną i zatwierdzoną procedurą, po ocenie związanego z tym ryzyka. Przechowuje się zapisy z operacji powtórnego przetwarzania produktów.
5.68 Odzysk całości lub części poprzednich serii spełniających wymagania jakościowe, poprzez wprowadzanie ich do serii tego samego produktu leczniczego na określonym etapie wytwarzania, powinien być wcześniej zatwierdzony. Odzysk produktu leczniczego jest prowadzony zgodnie z określoną procedurą i po dokonaniu oceny związanego z tym ryzyka, łącznie z możliwym wpływem na okres ważności. Odzysk produktów jest udokumentowany.
5.69 Dział Kontroli Jakości ocenia potrzebę przeprowadzenia dodatkowego badania powtórnie przetwarzanego produktu końcowego i produktu końcowego, do którego był dołączony produkt odzyskany.
5.70 Produkty, które zostały zwrócone z rynku, gdzie znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, zostają zniszczone z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie odpowiednia. Wówczas można

rozważyć ich ponowne wprowadzenie do obrotu, zmianę etykiet lub odzyskanie w kolejnej serii po krytycznej ocenie przez Dział Kontroli Jakości, zgodnie z pisemną procedurą. Ocena uwzględnia charakter produktu, specjalne warunki przechowywania, o ile są wymagane, stan i historię produktu a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiekolwiek wątpliwości co do jakości produktu leczniczego, nie zostanie on ponownie zwalniany do obrotu lub użycia, jednakże dopuszcza się możliwość odzyskania substancji czynnej w podstawowym procesie chemicznego powtórnego przetwarzania. Każda podjęta decyzja jest odpowiednio udokumentowana.

Brak produktu spowodowany przez zakłócenia w procesie wytwarzania

5.71 Wytwórca informuje posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o każdym zagrożeniu ciągłości wytwarzania, które może skutkować nieprzewidzianymi ograniczeniami dostaw. Jest to wykonywane w odpowiednim czasie, tak aby ułatwić zgłoszenie przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ograniczeń w dostawach do właściwych organów określonych w przepisach odrębnych.

ROZDZIAŁ 6 KONTROLA JAKOŚCI

Reguła

Kontrola Jakości obejmuje pobieranie prób, specyfikacje, badania, a także organizację, dokumentację i procedury zwalniania zapewniające, że niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do obrotu i sprzedaży, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako odpowiednia. Kontrola Jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz obejmuje również wszystkie decyzje dotyczące jakości produktu leczniczego. Niezależność Kontroli Jakości od Działu Produkcji jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego wykonywania zadań Kontroli Jakości

Wymagania ogólne

6.1 Wytwórca posiada Dział Kontroli Jakości, który jest niezależny od innych działów i zarządzany przez osobę o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu, dysponującą jednym lub kilkoma laboratoriami kontrolnymi. Dział Kontroli Jakości dysponuje odpowiednimi zasobami umożliwiającymi efektywne i rzetelne przeprowadzanie działań.

6.2 Zasadnicze obowiązki Kierownika Kontroli Jakości zostały określone w rozdziale 2. Do zadań Działu Kontroli Jakości należy także opracowywanie, walidacja i wdrażanie wszystkich procedur kontroli jakości, nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi materiałów i produktów leczniczych, oraz kiedy ma to zastosowanie, zapewnianie prawidłowego oznakowania pojemników zawierających materiały i produkty lecznicze, zapewnienie monitorowania stabilności produktów, uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających dotyczących reklamacji związanych z jakością produktów itd. Wszystkie czynności powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami i jeżeli jest to konieczne udokumentowane.

6.3 Ocena produktu końcowego obejmuje istotne czynniki, takie jak: warunki produkcji, wyniki badań międzyoperacyjnych, przegląd dokumentacji wytwarzania (w tym pakowania), sprawdzenie zgodności ze specyfikacją produktu końcowego i badanie opakowania końcowego.

6.4 Pracownicy kontroli jakości powinni mieć wstęp do obszarów produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia postępowań wyjaśniających.

Dobra Praktyka Laboratoryjna Kontroli Jakości

6.5 Pomieszczenia i urządzenia laboratoriów kontrolnych spełniają ogólne i szczegółowe wymagania dotyczące pomieszczeń kontroli jakości określonych w rozdziale 3. Wyposażenie laboratorium nie powinno być zwykle przenoszone pomiędzy obszarami wysokiego ryzyka, w celu uniknięcia przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. W szczególności pomieszczenia laboratorium mikrobiologicznego powinny być rozmieszczone w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych.

6.6 Pracownicy, pomieszczenia i wyposażenie laboratoriów kontrolnych powinny być odpowiednie do zadań wynikających z rodzaju i zakresu operacji wytwarzania. Korzystanie z usług laboratoriów zewnętrznych jest dopuszczalne w określonych przypadkach, z uwzględnieniem wymagań określonych w rozdziale 7, jednakże należy wskazać je w zapisach Kontroli Jakości.

Dokumentacja

6.7 Dokumentacja laboratoryjna jest zgodna z wymaganiami określonymi w rozdziale 4. Część tej dokumentacji dotyczy kontroli jakości i następujące jej elementy są łatwo dostępne dla Działu Kontroli Jakości:

1) specyfikacje;

2) procedury opisujące pobieranie prób, badania, prowadzenie zapisów (włączając arkusze robocze lub zeszyty laboratoryjne), rejestrowanie i weryfikowanie;
3) procedury i zapisy z kalibracji lub kwalifikacji przyrządów pomiarowych oraz konserwacji wyposażenia;
4) procedura opisująca prowadzenie postępowań wyjaśniających, związanych z wynikami poza specyfikacją (OOS – Out Of Specification) oraz wynikami poza trendem (OOT – Out Of Trend);
5) raporty z badań lub certyfikaty analityczne;
6) dane z monitoringu środowiska (powietrza, wody i innych mediów), tam gdzie to wymagane;
7) zapisy z walidacji metod badania, gdzie ma to zastosowanie.

6.8 Dokumentacja Kontroli Jakości odnosząca się do zapisów serii jest przechowywana zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 4, dotyczącymi czasu przechowywania dokumentacji serii.

6.9 Niektóre rodzaje danych (np. wyniki testów, wydajności, kontrola środowiska) powinny być rejestrowane w sposób pozwalający na ocenę trendów. Jakiekolwiek wyniki poza trendem lub poza specyfikacją nie mogą być pominięte. Powinny one być przedmiotem postępowań wyjaśniających.

6.10 Oprócz informacji będących częścią dokumentacji serii powinny być przechowywane i łatwo dostępne również inne dane surowe, takie jak dzienniki laboratoryjne lub zapisy.

Pobieranie prób

6.11 Pobieranie prób odbywa się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami, które opisują:
1) metodę pobierania prób;
2) rodzaj stosowanego sprzętu;
3) wielkość próby, która ma być pobrana;
4) instrukcje dotyczące sposobu podziału pobranej próby;
5) rodzaj i wymagania dla pojemnika, do którego pobierane są próby;
6) sposób oznakowania pojemników, z których pobrano próby;
7) specjalne środki ostrożności, związane z pobieraniem prób materiałów sterylnych lub szkodliwych dla zdrowia;
8) warunki przechowywania;
9) instrukcje mycia i przechowywania urządzeń do pobierania prób.

6.12 Próby powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów leczniczych, z których zostały pobrane. Inne próby mogą być pobierane również w celu monitorowania krytycznych części procesu (np. początek lub koniec procesu). Użyty plan pobierania prób powinien być odpowiednio uzasadniony i oparty na zarządzaniu ryzykiem.

6.13 Pojemniki z próbami są opatrzone etykietą, określającą: zawartość, numer serii, datę pobrania prób oraz pojemniki, z których pobrano próby. Zarządzanie pojemnikami z próbami jest prowadzone w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko pomyłek i zapewnić ochronę prób przed niekorzystnymi warunkami przechowywania.

6.14[12)] Dalsze wymagania dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych są określone w odpowiednich Aneksach załącznika nr 5 do rozporządzenia i załączniku nr 7 do rozporządzenia.

Badania

6.15 Metody badań powinny być zwalidowane. Jeżeli w laboratorium stosującym metodę badania nie przeprowadzono pierwotnej walidacji, weryfikuje się przydatność metody w danych warunkach. Badania opisane w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są wykonywane zgodnie z zatwierdzonymi metodami.

6.16 Uzyskane wyniki są rejestrowane. Wyniki parametrów określonych jako cechy jakości lub jako krytyczne, powinny być poddane analizie trendów i sprawdzone, w celu upewnienia się, że są one spójne. Wszelkie obliczenia są wnikliwie oceniane.

6.17 Przeprowadzane badania są rejestrowane, a zapis zawiera co najmniej następujące dane:
1) nazwę materiału lub produktu oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną;
2) numer serii, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
3) odesłania do odpowiednich specyfikacji i procedur badawczych;
4) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odesłania do Certyfikatów Analitycznych;
5) daty przeprowadzanych badań;
6) inicjały osób, które wykonywały badania;
7) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia;
8) jednoznaczne oświadczenie o zgodności z wymaganiami lub odrzuceniu (bądź innej decyzji) potwierdzone datą i podpisem wyznaczonej osoby odpowiedzialnej;
9) wskazanie używanego sprzętu.

---

12) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 3 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

6.18 Wszystkie kontrole wewnątrzprocesowe, także wykonywane w pomieszczeniach produkcyjnych i przez pracowników Działu Produkcji są wykonywane zgodnie z metodami zatwierdzonymi przez Dział Kontroli Jakości, zaś ich wyniki są rejestrowane.

6.19 Zwraca się szczególną uwagę na jakość odczynników laboratoryjnych, roztworów, szkła laboratoryjnego, wzorców porównawczych i podłoży hodowlanych. Są one sporządzane i kontrolowane zgodnie z pisemnymi procedurami, a poziom kontroli powinien być współmierny do ich zastosowania i dostępnych danych z badań stabilności.

6.20 Wzorce porównawcze powinny być ustanowione jako odpowiednie do ich zamierzonego zastosowania. Ich kwalifikacja i certyfikacja jest wyraźnie określona i udokumentowana. Jeżeli podane w odpowiednich farmakopeach wzorce porównawcze pochodzą z oficjalnie uznanego źródła, powinny być stosowane jako wzorce pierwotne, chyba że nie jest to w pełni uzasadnione (stosowanie wzorców wtórnych jest dopuszczalne, jeżeli ich identyfikowalność w stosunku do wzorców pierwotnych jest wykazana i udokumentowana). Materiały podane w odpowiednich farmakopeach powinny być wykorzystywane do celów opisanych w odpowiedniej monografii chyba, że właściwy organ zadecyduje inaczej.

6.21 Odczynniki, roztwory, wzorce porównawcze i podłoża hodowlane powinny być oznaczone datą przygotowania, datą otwarcia i podpisem osoby, która je przygotowała. Termin ważności wraz z określonymi warunkami przechowywania odczynników i podłoży hodowlanych wskazuje się na etykiecie. Ponadto, dla roztworów mianowanych wskazuje się datę ostatniego nastawiania miana oraz aktualne miano.

6.22 Jeżeli jest to niezbędne, na pojemnikach zawierających substancje używane do badań (np. odczynniki, roztwory i wzorce porównawcze) znajduje się data ich przyjęcia. Należy przestrzegać instrukcji ich użytkowania i przechowywania. W pewnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań identyfikacyjnych lub innych badań odczynników po ich otrzymaniu lub przed użyciem.

6.23 Podłoża hodowlane są przygotowane zgodnie z wymaganiami ich producenta, chyba że istnieje inny sposób naukowo uzasadniony. Przydatność do stosowania podłoży hodowlanych jest zweryfikowana przed ich użyciem.

6.24 Zużyte podłoża mikrobiologiczne oraz szczepy należy dekontaminować zgodnie ze standardową procedurą i usuwać w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom krzyżowym i przetrwaniu pozostałości. Określa się, dokumentuje i naukowo udowadnia okres przydatności podłoży mikrobiologicznych.

6.25 Zwierzęta używane do badań składników, materiałów lub produktów, jeżeli ma to zastosowanie, są poddane kwarantannie przed badaniem. Powinny one być utrzymywane i kontrolowane w sposób zapewniający przydatność do przeznaczonego stosowania. Zwierzęta powinny być identyfikowane, należy prowadzić odpowiednie rejestry dokumentujące historię prowadzonych na nich badań.

Program ciągłego badania stabilności

6.26 Po ukazaniu się produktu na rynku, stabilność produktu leczniczego jest monitorowana zgodnie z ciągłym, odpowiednim programem, który pozwoli na wykrycie każdego problemu dotyczącego stabilności (zmiana poziomu zanieczyszczeń lub profilu uwalniania) związanego z postacią produktu leczniczego w opakowaniu handlowym.

6.27 Celem programu ciągłego badania stabilności jest monitorowanie produktu w ciągu jego okresu ważności oraz określenie, że produkt jest zgodny i można oczekiwać, że będzie zgodny ze specyfikacją, jeżeli jest przechowywany w warunkach określonych na etykiecie.

6.28[13)] Program ciągłego badania stabilności i monitorowanie dotyczy produktu leczniczego w opakowaniu, w którym jest sprzedawany, ale bierze się też pod uwagę włączenie do programu produktu luzem (np. w przypadku produktu luzem magazynowanego przez długi czas przed zapakowaniem lub przed wysyłką z miejsca wytwarzania do miejsca pakowania ocenia się i bada, jaki wpływ na stabilność zapakowanego produktu leczniczego mają warunki otoczenia). Ponadto należy zwrócić uwagę na produkty pośrednie, które są magazynowane i używane w dłuższym okresie. Badania stabilności produktu po rekonstytucji są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania; stabilność produktu po rekonstytucji należy monitorować tylko tam, gdzie jest to istotne.

6.29 Program ciągłego badania stabilności jest opisany w pisemnych protokołach, zgodnie z wymaganiami ogólnymi określonymi w rozdziale 4, a wyniki zapisuje się w formie raportu. Sprzęt używany do programu ciągłego badania stabilności (między innymi komory stabilności), jest kwalifikowany i utrzymywany zgodnie z wymaganiami ogólnymi określonymi w rozdziale 3 i w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 15.

6.30 Protokół programu ciągłego badania stabilności trwa do końca okresu ważności produktu i zawiera co najmniej następujące parametry:

1) liczbę serii dla wytworzonej mocy i różnych wielkości serii, jeżeli ma to zastosowanie;

13) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 3 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

2) odpowiednie fizyczne, chemiczne, mikrobiologiczne i biologiczne metody badań;
3) kryteria akceptacji;
4) odniesienie do metod badań;
5) opis systemu zamykania pojemników;
6) okresy pomiędzy badaniami (punkty czasowe);
7) opis warunków przechowywania (mają zastosowanie standaryzowane warunki ICH lub VICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use/International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products – dla badań długookresowych, zgodne z opisanymi na etykiecie);
8) mające zastosowanie inne parametry, specyficzne dla produktu.

6.31 Protokół programu ciągłego badania stabilności może się różnić od protokołu dla wstępnych, długookresowych badań stabilności, jakie zostały dostarczone z dokumentacją stanowiącą podstawę uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem, że zostało to uzasadnione i udokumentowane w protokole (np. częstość badań, lub w przypadku aktualizacji do zaleceń ICH lub VICH).

6.32 Liczba serii i częstotliwość badań powinna dostarczać wystarczających danych do przeprowadzenia analizy trendów. Jeżeli nie istnieje inne uzasadnienie, przynajmniej jedna seria, każdej mocy i dla każdego rodzaju opakowania bezpośredniego wytwarzanego produktu leczniczego, zostaje włączona do programu ciągłego badania stabilności raz do roku (chyba, że nie wyprodukowano w danym roku żadnej serii). Dla produktów, dla których ciągłe monitorowanie stabilności wymaga badań z użyciem zwierząt i nie są dostępne odpowiednie, alternatywne, zwalidowane techniki, przy określaniu częstotliwości badań bierze się pod uwagę podejście ryzyko-korzyść. Można stosować reguły określania grup i macierzy (bracketing and matrixing), jeżeli są one naukowo uzasadnione w protokole.

6.33 W szczególnych sytuacjach, dodatkowe serie powinny zostać włączone do programu ciągłego badania stabilności. Na przykład ciągłe badanie stabilności powinno być prowadzone po każdej znaczącej zmianie lub znaczącym odchyleniu w procesie lub w opakowaniu. Bierze się pod uwagę możliwość włączenia do programu serii, które podlegały operacji przerobu, powtórnego przetworzenia lub odzysku.

6.34 Udostępnia się wyniki ciągłego badania stabilności personelowi kluczowemu, a w szczególności Osobie Wykwalifikowanej. W przypadku prowadzenia ciągłego badania stabilności w innym miejscu wytwarzania niż w tym, gdzie się wytwarza produkt luzem lub produkt końcowy, należy zawrzeć pisemną umowę pomiędzy stronami. Wyniki ciągłego badania stabilności udostępnia się w miejscu wytwarzania w celu weryfikacji przez właściwe organy.

6.35 Ocenia się wyniki poza specyfikacją lub znaczące, nietypowe trendy. Potwierdzony wynik poza specyfikacją lub znaczący, negatywny trend, wpływający na serie produktu zwolnione do obrotu zostaje zgłoszony do właściwych organów. Powinien być rozważony możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie, zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 oraz zgodnie z konsultacjami z właściwym organem.

6.36 Zapisuje się i przechowuje podsumowanie zebranych danych, łącznie z wnioskami wewnętrznymi dotyczącymi programu. Takie podsumowanie jest przedmiotem okresowych przeglądów.

Transfer techniczny metod badawczych

6.37 Przed transferem metody badania, podmiot dokonujący transferu sprawdza czy metoda badania jest zgodna z opisaną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub w odpowiedniej dokumentacji technicznej. Pierwotna walidacja metody badania zostanie poddana przeglądowi w celu zapewnienia zgodności z aktualnymi wymaganiami ICH lub VICH. Analiza rozbieżności jest przeprowadzana i udokumentowana w celu stwierdzenia, czy jest konieczne przeprowadzenie dodatkowej walidacji, przed rozpoczęciem procesu technicznego transferu.

6.38 Transfer metod badawczych z jednego laboratorium (laboratorium przekazującego) do innego laboratorium (laboratorium przyjmującego) jest opisany w szczegółowym protokole.

6.39 Protokół transferu obejmuje co najmniej następujące parametry:
1) ustalenie badań, które mają być przeprowadzone oraz odpowiednich metod badań podlegających transferowi;
2) ustalenie dodatkowych wymagań w zakresie szkoleń;
3) ustalenie wzorców i prób podlegających badaniom;
4) ustalenie wszelkich szczególnych warunków transportu i przechowywania badanych materiałów;
5) kryteria akceptacji oparte na aktualnej metodologii badań walidacyjnych w odniesieniu do wymagań ICH lub VICH.

6.40 Odchylenia od protokołu zostaną zbadane przed zamknięciem transferu procesu technicznego. Raport z transferu zawiera wyniki porównawcze procesu i identyfikuje obszary wymagające rewalidacji metody badania, jeżeli ma to zastosowanie.

6.41 Tam, gdzie jest to wskazane, specyficzne wymagania opisane w innych przewodnikach europejskich są zastosowane do transferu określonych metod badawczych, np. spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIR – Near Infrared).

ROZDZIAŁ 7 DZIAŁANIA ZLECANE NA ZEWNĄTRZ

Reguła

Działania objęte przepisami rozporządzenia zlecane na zewnątrz, są prawidłowo zdefiniowane, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia nieporozumień, w wyniku których mógłby powstać produkt leczniczy lub usługa o nieodpowiedniej jakości. Istnieje pisemna umowa pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą, jednoznacznie określająca obowiązki stron. System Zarządzania Jakością zleceniodawcy jasno określa sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana certyfikuje każdą serię produktu leczniczego przed zwolnieniem zgodnie ze swoimi uprawnieniami.

(Uwaga: rozdział dotyczy odpowiedzialności wytwórców wobec właściwych władz państw członkowskich Unii Europejskiej oraz państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym do wydawania dokumentów dopuszczających produkty lecznicze do obrotu i zezwoleń na wytwarzanie. Nie odnosi się natomiast do odrębnych uregulowań określających odpowiedzialność zleceniodawców i zleceniobiorców wobec nabywców produktów leczniczych.).

Wymagania ogólne

7.1 Istnieje pisemna umowa dotycząca działań zlecanych na zewnątrz w zakresie produktów leczniczych lub operacji obejmująca techniczne uzgodnienia związane z tymi działaniami.

7.2 Ustalenia związane z działaniami zlecanymi na zewnątrz, łącznie z proponowanymi zmianami uzgodnień technicznych lub innych, są zgodne z przepisami prawa oraz z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu, jeżeli ma to zastosowanie.

7.3 Jeżeli podmiot odpowiedzialny i wytwórca nie są tym samym podmiotem, stosowne porozumienia są zawarte zgodnie z wymaganiami opisanymi w niniejszym rozdziale.

Zleceniodawca

7.4 Farmaceutyczny System Jakości zleceniodawcy obejmuje kontrolę i przegląd działań zlecanych na zewnątrz. Zleceniodawca jest ostatecznie odpowiedzialny za zapewnienie procesów gwarantujących kontrolę działań zleconych na zewnątrz. Procesy te obejmują Zarządzanie Ryzykiem Jakości i powinny uwzględniać przepisy pkt 7.5–7.8.

7.5 Przed zleceniem działań na zewnątrz, zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę legalności, przydatności i kompetencji zleceniobiorcy do skutecznego wykonania zlecanych działań. Zleceniodawca jest również odpowiedzialny za zapewnienie, w ramach umowy, że wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są przestrzegane.

7.6 Zleceniodawca zapewni zleceniobiorcy dostęp do informacji i wiedzy niezbędnych do wykonania zakontraktowanych operacji prawidłowo i zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu, którego dotyczy umowa. Zleceniodawca zapewni, że zleceniobiorca jest w pełni świadomy wszelkich problemów związanych z produktem leczniczym lub prac, które mogą stanowić zagrożenie dla jego pomieszczeń, urządzeń, personelu oraz innych materiałów i innych produktów leczniczych.

7.7 Zleceniodawca monitoruje i ocenia działania zleceniobiorcy, w tym pod kątem identyfikacji i wdrażania niezbędnych udoskonaleń.

7.8 Zleceniodawca jest odpowiedzialny za przegląd i ocenę zapisów oraz wyników związanych z działaniami zlecanymi na zewnątrz. Zapewni sam, lub na podstawie potwierdzenia Osoby Wykwalifikowanej zleceniobiorcy, że dostarczone mu przez zleceniobiorcę materiały i produkty lecznicze, zostały wykonane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Zleceniobiorca

7.9 Zleceniobiorca jest w stanie wykonać powierzoną mu przez zleceniodawcę pracę, w odpowiedni sposób, dysponuje odpowiednimi pomieszczeniami, wyposażeniem, wiedzą, doświadczeniem i kompetencjami personelu.

7.10 Zleceniobiorca upewnia się, że dostarczane do niego produkty lecznicze, materiały oraz przekazana mu wiedza są odpowiednie do osiągnięcia zamierzonego celu.
7.11 Zleceniobiorca nie zleca stronie trzeciej żadnych prac powierzonych mu na mocy umowy, bez uprzedniej oceny i zatwierdzenia ustaleń przez zleceniodawcę. Ustalenia pomiędzy zleceniobiorcą a stroną trzecią zapewniają, że informacje i wiedza, pochodzące również z oceny strony trzeciej, są dostępne tak jak w przypadku pierwotnych stron umowy.
7.12 Zleceniobiorca nie dokonuje nieautoryzowanych zmian poza warunkami umowy, które mogą wpływać niekorzystnie na jakość zleconych działań.
7.13 Zleceniobiorca ma świadomość, że działania na zlecenie, również w zakresie analiz, mogą podlegać kontroli właściwych organów.

Umowa
7.14 Pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą jest zawarta umowa określająca zobowiązania stron odnoszące się do działań zlecanych na zewnątrz oraz sposoby komunikacji. Postanowienia techniczne umowy są opracowane przez osoby kompetentne, posiadające wiedzę w zakresie zlecanych działań i Dobrej Praktyki Wytwarzania. Ustalenia odnośnie działań zlecanych na zewnątrz są zgodne z przepisami prawa oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego dotyczy umowa oraz są zaakceptowane przez obie strony.
7.15 Umowa wyraźnie określa kto wykonuje poszczególne etapy działań na zlecenie, np. zarządzanie wiedzą, transfer technologii, łańcuch dostaw, podwykonawstwo, jakość i nabywanie materiałów, badania i zwolnienie materiałów, podjęcie wytwarzania i kontroli jakości (włączając kontrolę wewnątrzprocesową, pobieranie prób i analizy).
7.16 Zapisy związane z działaniami zlecanymi na zewnątrz, np. wytwarzanie, badania i zapisy dystrybucji, próby referencyjne, są przechowywane lub dostępne dla zleceniodawcy. Zapisy istotne dla oceny jakości produktu, w przypadku reklamacji lub podejrzenia wady lub w przypadku postępowania wyjaśniającego związanego z podejrzeniem sfałszowania produktu są dostępne i wyspecyfikowane w odpowiednich procedurach zleceniodawcy.
7.17 Umowa zezwala zleceniodawcy na audytowanie działalności zlecanej na zewnątrz wykonywanej przez zleceniobiorcę lub jego podwykonawcę zaakceptowanego przez strony umowy.

ROZDZIAŁ 8 REKLAMACJE, WADY JAKOŚCIOWE I WYCOFANIE PRODUKTU

Reguła
W celu ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt, jest ustanowiony system oraz odpowiednie procedury dotyczące rejestracji, oceny, badania i rozpatrywania reklamacji w tym potencjalnych wad jakościowych, a w razie potrzeby, system skutecznego i szybkiego wycofywania z obrotu produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych. Wymagania Zarządzania Ryzykiem Jakości są stosowane do prowadzenia postępowań wyjaśniających i oceny wad jakościowych oraz w procesie podejmowania decyzji w odniesieniu do działań korygujących i zapobiegawczych dotyczących wycofania produktu leczniczego oraz innych działań ograniczających ryzyko. Opis tych wymagań zawarto w rozdziale 1. Właściwe organy są informowane w odpowiednim czasie, o potwierdzonych wadach jakościowych produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego, które mogą doprowadzić do wycofania produktu leczniczego lub do ograniczenia dostaw (wadliwa produkcja, pogorszenie jakości produktu leczniczego, wykrycie sfałszowania, niezgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub specyfikacją produktu leczniczego lub jakiekolwiek inne poważne problemy jakościowe). W sytuacji, gdy stwierdzono, że produkt leczniczy znajdujący się w obrocie nie jest zgodny z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, powiadamianie właściwych organów nie jest wymagane pod warunkiem, że stopień niezgodności spełnia wymagania dotyczące postępowania z nieplanowanymi odchyleniami określone w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 16. W przypadku działań zlecanych na zewnątrz, umowa opisuje rolę i obowiązki wytwórcy, podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora oraz wszelkich innych odpowiednich stron trzecich w zakresie oceny, podejmowania decyzji, przekazywania informacji i podjęcia działań mających na celu ograniczenie ryzyka związanego z wadliwym produktem leczniczym. Wymagania w odniesieniu do umów zostały określone w rozdziale 7. Umowy takie uwzględniają również sposób kontaktowania się pomiędzy osobami odpowiedzialnymi stron w zakresie zarządzania wadami jakościowymi i sprawami związanymi z wycofaniem.

Pracownicy i organizacja
8.1. Odpowiednio przeszkoleni i doświadczeni pracownicy są odpowiedzialni za zarządzanie reklamacjami, za wyjaśnianie wad jakościowych oraz za podejmowanie decyzji odnośnie środków, które podejmuje się

w celu zarządzania potencjalnym ryzykiem związanym z powyższymi zagadnieniami, w tym wycofaniami. Osoby te są niezależne od działów sprzedaży i marketingu, chyba, że jest to uzasadnione innymi względami. Jeżeli wśród tych osób nie ma Osoby Wykwalifikowanej, certyfikującej daną serię produktu leczniczego, jest ona w odpowiednim czasie, oficjalnie informowana o podejmowanych postępowaniach wyjaśniających, działaniach zmniejszających ryzyko oraz wycofaniach.

8.2. Do obsługi, przeglądu i prowadzenia postępowań wyjaśniających w związku z reklamacjami i wadami jakościowymi oraz do wdrażania wszelkich czynności ograniczających ryzyko oraz do kontaktów z właściwymi organami są dostępni odpowiednio przeszkoleni pracownicy oraz odpowiednie zasoby.

8.3. We wszystkich prowadzonych postępowaniach należy rozważyć udział interdyscyplinarnych zespołów, w tym odpowiednio przeszkolonych pracowników zarządzania jakością.

8.4. W sytuacjach, w których reklamacje i wady jakościowe są zarządzane centralnie w obrębie organizacji, odpowiednie role i obowiązki zainteresowanych stron są udokumentowane. Zarządzanie centralne nie może powodować opóźnienia w podejmowaniu postępowań wyjaśniających i zarządzaniu wymienionymi zagadnieniami.

Procedury rozpatrywania reklamacji i prowadzenia postępowań wyjaśniających, w tym dla możliwych wad jakościowych

8.5. Tworzy się pisemne procedury opisujące działania, które będą podjęte po otrzymaniu reklamacji. Reklamacje są dokumentowane i oceniane celem ustalenia, czy są one spowodowane wadą jakościową.

8.6 Zwraca się szczególną uwagę na ustalenie czy reklamacja lub podejrzenie wady jakościowej wynika ze sfałszowania produktu leczniczego.

8.7 Jako, że nie wszystkie reklamacje otrzymane przez przedsiębiorstwo mogą dotyczyć rzeczywistych wad jakościowych, powinny być one właściwie udokumentowane i przekazane do odpowiedniej osoby lub grupy osób odpowiedzialnych za prowadzenie postępowań wyjaśniających i zarządzanie tego typu reklamacjami, jak np. podejrzenie działań niepożądanych.

8.8 Na wypadek zgłoszenia podejrzenia działań niepożądanych istnieje procedura umożliwiająca wnioskowanie, jeżeli to zasadne, o przeprowadzenie postępowania wyjaśniającego dotyczącego jakości serii produktu leczniczego.

8.9 W przypadku rozpoczęcia postępowania wyjaśniającego dotyczącego wady jakościowej są dostępne procedury umożliwiające co najmniej:

1) opis zgłoszonej wady jakościowej;
2) określenie zakresu wady jakościowej. Jako część tego postępowania rozważa się sprawdzenie lub badanie prób referencyjnych lub archiwalnych oraz w pewnych przypadkach przeprowadzenie przeglądu zapisów serii, dokumentacji certyfikacji serii, dokumentacji dystrybucji serii, w szczególności dla produktów wrażliwych na temperaturę;
3) możliwość zwrócenia się o próbę lub zwrot wadliwego produktu przez zgłaszającego wadę jakościową oraz w przypadku, gdy próba jest dostarczona, zapewnienie przeprowadzenia właściwej jej oceny;
4) ocenę ryzyka spowodowanego wadą jakościową, opartą na stopniu wady i na jej zakresie;
5) opis procesu decyzyjnego, który ma być stosowany w przypadku potencjalnej potrzeby działań ograniczających ryzyko, które należy podjąć na poziomie dystrybucji, takich jak wycofanie serii produktu, wycofanie produktu lub inne działania;
6) ocenę wpływu wycofania na dostępność produktu leczniczego dla pacjentów lub zwierząt na danym rynku, z którego wycofywano produkt oraz potrzebę zgłaszania wszelkich tego typu przypadków do odpowiednich władz;
7) opis komunikacji wewnętrznej i zewnętrznej prowadzonej w odniesieniu do wad jakościowych i prowadzenia postępowań wyjaśniających;
8) identyfikację potencjalnych pierwotnych przyczyn wady jakościowej;
9) określenie i wprowadzenie odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych oraz ocenę ich skuteczności.

Postępowanie wyjaśniające i proces decyzyjny

8.10 Odnotowuje się zgłaszane informacje, dotyczące możliwych wad jakościowych, wraz z uwzględnieniem wszystkich szczegółów dotyczących powstania reklamacji. Waga i zakres zgłoszonych wad jakościowych jest udokumentowana i oceniona zgodnie z wymaganiami Zarządzania Ryzykiem Jakości w celu wsparcia decyzji dotyczących zakresu postępowania wyjaśniającego i dalszych działań.

8.11 W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady danej serii produktu, ocenia się potrzebę sprawdzenia innych serii i w niektórych przypadkach innych produktów leczniczych, w celu określenia czy te serie lub produkty lecznicze również mogą być wadliwe. W szczególności bada się inne serie, jeżeli zawierają część wadliwej serii lub składniki o nieodpowiedniej jakości.

8.12 Wyjaśnienie przyczyn wady jakościowej obejmuje przegląd poprzednich zgłoszeń danych wad jakościowych lub wszelkich innych istotnych informacji celem wskazania specyficznych i powtarzających się problemów wymagających uwagi oraz możliwości podjęcia dalszych działań zgodnie z obowiązującym prawem.

8.13 Decyzje przedsiębiorcy, które są podejmowane podczas i w następstwie postępowania wyjaśniającego w związku z wadą jakościową, są adekwatne do poziomu ryzyka, spowodowanego daną wadą jakościową oraz do rangi niezgodności w odniesieniu do wymogów dokumentacji związanej z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Takie decyzje są podejmowane w odpowiednim czasie, w sposób proporcjonalny do poziomu ryzyka celem zapewnienia bezpieczeństwa ludzi i zwierząt.

8.14 Ponieważ we wczesnych etapach postępowania wyjaśniającego, wyczerpujące informacje na temat charakteru i zakresu wady jakościowej nie zawsze są dostępne, procesy decyzyjne w sposób ciągły zapewniają, że w trakcie postępowania wyjaśniającego, odpowiednie działania redukujące ryzyko są podejmowane w odpowiednim czasie. Decyzje przedsiębiorcy i działania podjęte w wyniku wystąpienia wady jakościowej są udokumentowane.

8.15 Wady jakościowe zostają zgłoszone w odpowiednim czasie przez wytwórcę do podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora i właściwych organów w przypadkach, gdy wada jakościowa może prowadzić do wycofania produktu leczniczego lub ograniczenia dostaw produktu leczniczego.

Analiza pierwotnych przyczyn oraz działania korygujące i zapobiegawcze

8.16 Podczas postępowania wyjaśniającego dotyczącego wad jakościowych jest stosowany odpowiedni poziom analizy przyczyny pierwotnych wad. W przypadkach, w których nie można określić prawdziwej pierwotnej przyczyny wady jakościowej, określa się najbardziej prawdopodobną pierwotną przyczynę.

8.17 Podejrzenie lub zidentyfikowanie błędu ludzkiego, jako przyczyny wady jakościowej uzasadnia się. Należy dopilnować, aby błędy i problemy dotyczące procesów, procedur i systemu, w przypadku gdy wystąpią, nie zostały pominięte.

8.18 W odpowiedzi na wady jakościowe są identyfikowane i podejmowane odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze. Skuteczność takich działań jest monitorowana i oceniana.

8.19 W celu stwierdzenia specyficznych i powtarzających się problemów wymagających uwagi, zapisy dotyczące wad jakościowych są regularnie przeglądane i poddawane analizie trendów.

Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające potencjalne ryzyko

8.20 Należy opracować pisemne procedury, opisujące sposób postępowania w przypadku wycofania lub wprowadzenia innych działań mających na celu obniżenie ryzyka. Procedury te podlegają regularnym przeglądom i są aktualizowane, w razie potrzeby.

8.21 Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, działania związane z jego zwrotem, które wynikają z wady jakościowej są traktowane i zarządzane tak jak wycofanie (warunek ten nie dotyczy pobrania prób produktu leczniczego z obrotu, którego celem jest ułatwienie przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego dotyczącego wystąpienia wady jakościowej).

8.22 Wycofywanie produktu leczniczego z rynku jest rozpoczynane bezzwłocznie i możliwe do podjęcia w każdym czasie. W pewnych przypadkach, w celu ochrony zdrowia ludzi lub zwierząt, może zaistnieć konieczność zainicjowania działań związanych z wycofaniem przed ustaleniem przyczyn i określeniem wszystkich produktów leczniczych, których dotyczy pierwotna wada jakościowa.

8.23 Zapisy dystrybucji serii lub produktu leczniczego są łatwo dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Zawierają informacje o hurtowniach i klientach zaopatrywanych bezpośrednio (z adresami, telefonami lub numerami faksów w czasie i poza czasem pracy, numerami serii i dostarczonymi ilościami). Dotyczy to także produktów leczniczych wyeksportowanych i próbek bezpłatnych nie do sprzedaży.

8.24 W przypadku badanego produktu leczniczego ośrodki badawcze są zidentyfikowane, a kraje docelowe są wskazane. W przypadku badanego produktu leczniczego, dla którego wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego we współpracy ze sponsorem, zawiadomi podmiot odpowiedzialny o zidentyfikowanej wadzie jakościowej, która może dotyczyć produktu leczniczego, posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W przypadku konieczności przeprowadzenia natychmiastowego wycofania sponsor wdroży procedurę szybkiego odślepienia zaślepionych produktów leczniczych. Sponsor zapewni, że procedura pozwala zidentyfikować zaślepiony produkt leczniczy tylko tak dalece jak jest to konieczne.

8.25 W ramach wycofania produktu leczniczego z obrotu konsultuje się z właściwym organem zasięg wycofania z obrotu, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze zdrowiem publicznym i zdrowiem zwierząt oraz możliwy inny wpływ jaki może mieć przewidywany proces wycofania. Właściwy organ jest informowany w przypadku gdy nie wnioskowano o wycofanie serii z wadą jakościową, z uwagi na upłynięcie terminu ważności (jak np. w przypadku produktów leczniczych o krótkim terminie ważności).

8.26 Właściwe organy są informowane z wyprzedzeniem o zamiarze podjęcia decyzji o wycofaniu. W bardzo poważnych przypadkach (np. możliwość poważnego zagrożenia zdrowia ludzi lub zwierząt), mogą być podjęte natychmiastowe działania zmniejszające ryzyko (takie jak wycofanie produktu leczniczego) przed powiadomieniem właściwych organów. Jeżeli jest to możliwe, podejmuje się starania w celu wcześniejszego uzgodnienia tego typu działań z właściwym organem.

8.27 Ocenia się czy zaproponowany proces wycofania może mieć odmienny wpływ na różne rynki oraz jeżeli jest to uzasadnione, opracowuje się i uzgadnia z właściwym organem specyficzne działania mające na celu obniżenie ryzyka, odpowiednie dla danego rynku. Biorąc pod uwagę zastosowanie terapeutyczne produktu leczniczego, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu działań obniżających ryzyko, takich jak wycofanie, rozważa się ryzyko braku produktu leczniczego, dla którego nie ma odpowiednika dopuszczonego do obrotu. Decyzja przedsiębiorcy o niepodejmowaniu działań obniżających ryzyko, które w innym przypadku byłyby wymagane, jest uzgodniona wcześniej z właściwym organem.

8.28 Produkty lecznicze wycofane są oznakowane i przechowywane oddzielnie w zabezpieczonym miejscu do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu. Formalna decyzja przedsiębiorcy odnośnie przeznaczenia wycofanych serii ma zostać wydana i udokumentowana. Uzasadnienie decyzji przerobienia wycofanych produktów leczniczych jest udokumentowane i uzgodnione z właściwym organem. W przypadku przerobionych serii, które mają być ponownie wprowadzone do obrotu ocenia się czas jaki pozostał do końca terminu jej ważności.

8.29 Przebieg wycofywania jest dokumentowany, a po jego zakończeniu należy opracować sprawozdanie końcowe zawierające bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów leczniczych lub serii.

8.30 Skuteczność działań zmierzających do wycofania produktów leczniczych z obrotu powinna być okresowo oceniana, w celu potwierdzenia, że pozostaje ona właściwa i jest odtwarzalna. Ocena taka powinna obejmować zarówno postępowania w godzinach pracy, jak i poza normalnymi godzinami pracy. Przy wykonywaniu oceny analizuje się konieczność przeprowadzenia próbnego wycofania. Ocena powinna być udokumentowana i uzasadniona.

8.31 Oprócz wycofania, możliwe jest podjęcie innych działań zmniejszających potencjalne ryzyko, które można rozważyć, w celu zarządzania ryzykiem związanym z wadą jakościową. Takie działania mogą obejmować wydanie komunikatów bezpieczeństwa dla personelu medycznego, w odniesieniu do sposobu stosowania przez nich serii, która jest potencjalnie wadliwa. Takie postępowanie jest rozważane dla każdego przypadku osobno i uzgodnione z właściwym organem.

ROZDZIAŁ 9 INSPEKCJE WEWNĘTRZNE

Reguła

Inspekcje wewnętrzne są prowadzone w celu kontrolowania wprowadzenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz w celu wskazania koniecznych działań korygujących.

9.1 Ustala się program regularnego weryfikowania zgodności pracy pracowników i funkcjonowania pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, procedur reklamacji i wycofywania oraz systemu inspekcji wewnętrznych z wymaganiami Zapewnienia Jakości.

9.2 Inspekcje wewnętrzne są prowadzone w sposób szczegółowy i niezależny przez wyznaczoną, kompetentną osobę z przedsiębiorstwa. Mogą także być wykonywane niezależne audyty przez ekspertów z zewnątrz.

9.3 Ze wszystkich inspekcji wewnętrznych są sporządzone raporty. Zapisy obejmują wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeżeli znajduje to zastosowanie). Oświadczenia o deklarowanych działaniach następczych są zapisywane.

Załącznik nr 3

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH WYKORZYSTYWANYCH W PRODUKTACH LECZNICZYCH

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1) data powtórnego (ponownego) badania – termin, do upływu którego materiał będzie ponownie zbadany w celu sprawdzenia, czy jest nadal przydatny do użycia;
2) Dział Jakości – jednostka organizacyjna przedsiębiorstwa, strukturalnie i funkcjonalnie niezależna od produkcji, pełniąca funkcje zapewnienia jakości i kontroli jakości, przy czym funkcję tę może pełnić również wyznaczona osoba albo grupa osób, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa;
3) jałowość – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
4) kalibracja – wykazanie, że dany instrument lub urządzenie daje wyniki w określonych granicach w porównaniu z wynikami uzyskanymi dla wzorca w odpowiednim zakresie pomiarów;
5) kontrola jakości – sprawdzenie lub test mające na celu potwierdzenie wymagań specyfikacji;
6) kryteria akceptacji – limity ilościowe, zakresy lub inne odpowiednie środki pozwalające na ocenę wyników badań;
7) krytyczny – etap procesu, warunki procesu, wymagane badanie lub inny, istotny parametr lub element, który ma być kontrolowany w oparciu o wyznaczone kryteria w celu zapewnienia, że substancja czynna spełnia wymagania specyfikacji;
8) kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników, przy czym kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji;
9) kwarantanna – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
10) materiały pomocnicze – materiały, z wyłączeniem rozpuszczalników, używane podczas prowadzenia procesu wytwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, które same nie uczestniczą w reakcji chemicznej lub biologicznej (na przykład filtry, węgiel aktywowany itp.);
11) materiał – surowce (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiały pomocnicze, produkty pośrednie, substancje czynne oraz materiały opakowaniowe i etykiety;
12) materiał opakowaniowy – materiał chroniący produkt pośredni lub substancję czynną podczas magazynowania i transportu;
13) numer serii (albo numer szarży) – unikalna kombinacja liczb, liter lub symboli, która identyfikuje serię (albo szarżę) i umożliwia odtworzenie historii produkcji i dystrybucji danej serii (albo szarży);
14) obciążenie biologiczne – ilość i rodzaj (przypadkowych lub nieprzypadkowych) drobnoustrojów obecnych w surowcach, materiałach wyjściowych do produkcji substancji czynnej, w produktach pośrednich lub w substancjach czynnych, przy czym obciążenie mikrobiologiczne nie powinno być uważane za zanieczyszczenie, chyba że został przekroczony określony dopuszczalny jego poziom lub zostały wykryte mikroorganizmy, których obecność jest niedopuszczalna;
15) odchylenie – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
16) podpis – podpis określonej osoby, która dokonała przeglądu danej czynności; może on być dokonany w formie inicjałów, pełnego odręcznego podpisu, osobistej pieczątki lub bezpiecznego podpisu elektronicznego weryfikowanego za pomocą kwalifikowanego certyfikatu;
17) procedura – udokumentowany opis działań, które mają być wykonane, środków ostrożności, które mają być przedsięwzięte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu pośredniego lub substancji czynnej;
18) produkcja – wszystkie operacje związane z przygotowaniem substancji czynnej począwszy od przyjęcia materiałów poprzez przetwarzanie i pakowanie substancji czynnej;
19) 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 lub nie – wymagania odnoszą się tylko do tych produktów pośrednich, które są wytwarzane od etapu, który wytwórca substancji czynnej zdefiniował jako początek jej wytwarzania;
20) profil zanieczyszczeń – opis zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych zanieczyszczeń znajdujących się w substancji czynnej;
21) przerabianie – poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, niespełniających określonych norm lub wymagań odpowiedniej specyfikacji, jednemu lub kilku etapom procesu różniącego się od

ustalonego procesu wytwarzania (na przykład rekrystalizacja przy użyciu innego rozpuszczalnika), tak aby otrzymać zadowalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;

22) powtórne przetwarzanie – wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie poprzez powtórzenie krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących etapem rutynowego procesu produkcyjnego, przy czym kontynuacja procesu jest możliwa po uzyskaniu wyników kontroli wewnątrzprocesowej (obejmującej monitorowanie i, jeśli to właściwe, korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt pośredni lub substancja czynna odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji) wskazujących, że dany etap nie został zakończony i jest normalnym procesem;
23) protokół walidacji – sporządzony w formie pisemnej plan określający sposób prowadzenia walidacji i definiujący kryteria akceptacji;
24) rozpuszczalnik – nieorganiczny lub organiczny płyn stosowany jako nośnik do przygotowania roztworów lub zawiesin;
25) roztwór macierzysty – ciekła pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania, przy czym roztwór macierzysty może zawierać nieprzereagowane materiały, produkty pośrednie, pewną ilość substancji czynnej lub zanieczyszczenia i może on być wykorzystywany do dalszego przerobu;
25) szarża – określona ilość materiału wytworzonego w procesie lub serii procesów w taki sposób, że można oczekiwać, iż jest jednorodna w określonych granicach (w przypadku ciągłego wytwarzania, szarża może odpowiadać określonej części produkcji, a wielkość szarży może być zdefiniowana poprzez ustaloną ilość lub ilość wytworzoną w ustalonym przedziale czasowym);
26) specyfikacja – wykaz badań, odnośników do procedur analitycznych oraz odpowiednich kryteriów akceptacji, wyrażonych jako graniczne wartości liczbowe, zakresy lub inne kryteria odpowiednie dla opisanego badania, przy czym specyfikacja ustanawia wymagania, które materiał ma spełniać, żeby uznać, że jest odpowiedni do swojego przeznaczenia („zgodność ze specyfikacją" oznacza, że materiał badany za pomocą wymienionych w niej metod analitycznych spełnia przyjęte kryteria akceptacji);
27) surowiec – oznacza wszelkie substancje, odczynniki lub rozpuszczalniki przeznaczone do stosowania podczas wytwarzania substancji czynnej, z których dana substancja czynna nie jest bezpośrednio wytwarzana lub ekstrahowana;
28) system komputerowy – składający się z wielu elementów sprzęt komputerowy i związane z nim oprogramowanie, przy czym części składowe systemu komputerowego są zaprojektowane i połączone w jedną funkcjonalną całość dla wykonywania określonego zadania lub wielu zadań;
29) system skomputeryzowany – proces albo operacja zintegrowana z systemem komputerowym;
30) termin ważności – data zamieszczona na opakowaniu lub etykiecie substancji czynnej, określająca czas, podczas którego oczekuje się, że substancja czynna utrzyma specyfikację ustaloną na koniec okresu trwałości, jeżeli będzie przechowywana w określonych warunkach i po upłynięciu której substancja nie powinna być użyta;
31) walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji;
32) wydajność oczekiwana – przewidywana ilość materiału wytworzonego na odpowiednim etapie produkcji lub procent teoretycznej wydajności wyznaczony dla tego etapu, na podstawie uprzednio uzyskanych danych laboratoryjnych, danych z produkcji serii pilotażowych lub wcześniej realizowanych rutynowych produkcji;
33) wytwórca kontraktowy – wytwórca wykonujący niektóre etapy wytwarzania na zlecenie oryginalnego wytwórcy;
34) wzorzec pierwotny – substancja, której tożsamość i wysoki stopień czystości wykazano na drodze szczegółowych badań analitycznych; może on być uzyskany z oficjalnie rozpoznawanego źródła lub przygotowany na drodze syntezy lub uzyskany z istniejącego materiału produkcyjnego charakteryzującego się wysoką czystością lub otrzymany na drodze oczyszczenia (puryfikacji) istniejącego materiału produkcyjnego;
35) wzorzec wtórny – substancja o ustalonej jakości i czystości, wykazanej przez porównanie do wzorca pierwotnego, używana jako wzorzec w rutynowych analizach;
36) zanieczyszczenie – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze chemicznym, mikrobiologicznym lub ciał obcych, do lub na surowiec, produkt pośredni lub podczas produkcji substancji czynnej, pobierania prób, pakowania lub przepakowywania, przechowywania lub transportu;
37) zanieczyszczenie krzyżowe – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;

38) zapewnienie jakości – suma organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia, że wszystkie substancje czynne mają jakość wymaganą dla ich zamierzonego wykorzystania, oraz że systemy jakości są utrzymywane.

WYMAGANIA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH WYKORZYSTYWANYCH JAKO MATERIAŁY WYJŚCIOWE

1. Wstęp

1.1 Cel

Celem niniejszego załącznika jest sformułowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w zakresie wytwarzania substancji czynnych, w ramach odpowiedniego Systemu Zarządzania Jakością.

Sformułowanie poniższych wymagań ma na celu zapewnienie, że wytworzone substancje czynne spełniają oczekiwane lub stawiane im wymagania pod względem jakości i czystości.

1.2 Zakres

Niniejszy załącznik dotyczy wytwarzania substancji czynnych, wykorzystywanych w produktach leczniczych. Ma on zastosowanie do produkcji jałowych substancji czynnych, tylko do etapu bezpośrednio poprzedzającego uzyskanie jałowości. Sterylizacja i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych nie są objęte tym załącznikiem, jednak powinny być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz ze szczególnym uwzględnieniem wymagań zawartych w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksie 1.

W przypadku ektoparazytów do użytku weterynaryjnego mogą zostać zastosowane inne standardy, które zapewnią, że materiał jest odpowiedniej jakości.

Załącznik nie dotyczy pełnej krwi i osocza. Wymagania dla nich opisano w przepisach dotyczących jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi i w wymogach technicznych określających szczegółowe wymagania dla poboru i badania krwi, jednakże odnoszą się one do substancji czynnych, dla których materiałem wyjściowym była krew lub osocze. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych pakowanych luzem. Stosuje się go do wszystkich innych czynnych materiałów wyjściowych nieujętych w przepisach załącznika nr 5 do rozporządzenia, a w szczególności zawartych w załączniku nr 5 do rozporządzenia w Aneksach 2–7, określających dodatkowe wymagania dla pewnych rodzajów substancji czynnych.

Pkt 17 niniejszego załącznika określa wymagania dla przedsiębiorstw, które między innymi dystrybuują, magazynują substancje czynne i produkty pośrednie. Te wymagania są rozszerzone o wymagania Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej dla substancji czynnych używanych do wytwarzania produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych.

Pkt 19 niniejszego załącznika określa wytyczne mające zastosowanie wyłącznie do produkcji substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych (badane produkty lecznicze).

Materiał wyjściowy podczas produkcji substancji czynnej, stanowi surowiec, produkt pośredni lub substancję czynną, wykorzystywaną do wytworzenia danej substancji czynnej w ten sposób, że w trakcie procesu produkcyjnego jego cząsteczka jest wbudowywana jako istotny element struktury danej substancji czynnej.

Jednocześnie materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej może być artykułem powszechnie dostępnym, materiałem kupowanym od jednego lub większej liczby dostawców w oparciu o umowę lub też może być produkowany w miejscu wytwarzania danej substancji czynnej. Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej ma zwykle zdefiniowane własności chemiczne i budowę strukturalną. Wytwórca danej substancji czynnej powinien określić i udokumentować uzasadnienie wyboru etapu procesu, w którym rozpoczyna się produkcja substancji czynnej. Dla procesów syntezy jest to etap, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej zostaje wprowadzony do procesu. Dla innych procesów (fermentacji, ekstrakcji, puryfikacji) uzasadnienie powinno być opracowane indywidualnie dla każdego przypadku. W tabeli 1 przedstawiono wymagania odnośnie do etapu, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu.

Począwszy od tego etapu, kolejne etapy procesu wytwarzania związków pośrednich lub substancji czynnej prowadzi się zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w niniejszym załączniku. Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania obejmuje walidację etapów krytycznych procesu, mających wpływ na jakość wytwarzanej substancji czynnej. Wybór przez przedsiębiorcę danego etapu do walidacji nie jest jednoznaczny z uznaniem tego etapu za etap krytyczny.

Wymagania zawarte w niniejszym załączniku zwykle będą miały zastosowane do etapów przedstawionych w tabeli 1 na szarym tle. Nie oznacza to, że wszystkie te etapy mają być wykonane. Nacisk na przestrzeganie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania podczas wytwarzania substancji czynnej zwiększa się wraz z

zaawansowaniem procesu, w kierunku od etapów początkowych produkcji do etapów końcowych – oczyszczania wytworzonej substancji czynnej i jej pakowania. Procesy fizyczne, którym są poddawane substancje czynne, takie jak granulacja, powlekanie, operacje fizyczne prowadzące do uzyskania żądanej wielkości cząstek (mielenie, mikronizacja), powinny być przeprowadzane co najmniej zgodnie ze standardami określonymi w niniejszym załączniku.

Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do etapów produkcji przed wprowadzeniem materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej.

Tabela 1: Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania do produkcji substancji czynnych

Rodzaj wytwarzania	Zastosowanie wymagań do etapów (pokazanych na szarym tle) występujących w danym sposobie wytwarzania				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Produkcja „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej”	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Produkcja związków pośrednich (półproduktów)	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej z surowców pochodzenia zwierzęcego	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Rozdrabnianie, mieszanie lub obróbka wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej na drodze ekstrakcji z surowców roślinnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Używanie ekstraktów ziołowych jako substancji czynnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja wstępna		Ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Wytworzenie substancji czynnej składającej się z rozkruszonych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin lub uprawa i zbieranie roślin	Cięcie Rozkruszenie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: Fermentacja lub hodowla komórkowa	Założenia macierzystego banku komórkowego i roboczego banku komórkowego	Utrzymywanie roboczego banku komórkowego	Hodowla komórkowa lub fermentacja	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
„Klasyczna” fermentacja ukierunkowana na produkcję substancji czynnej	Założenie banku komórkowego	Utrzymywanie banku komórkowego	Wprowadzenie komórek do procesu fermentacji	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Wzrastające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania
——————————————————>

2. Zarządzanie jakością

2.1 Wymagania ogólne

2.10 Za jakość są odpowiedzialne wszystkie osoby uczestniczące w wytwarzaniu.

2.11 Wytwórca powinien utworzyć, udokumentować i wdrożyć skuteczny System Zarządzania Jakością, obejmujący aktywny udział kierownictwa przedsiębiorstwa oraz pracowników związanych z wytwarzaniem.

2.12 System Zarządzania Jakością obejmuje strukturę organizacyjną, procedury, procesy i zasoby, jak również działania konieczne do zapewnienia, że substancja czynna będzie spełniała oczekiwane wymagania specyfikacji dotyczące jej jakości i czystości. Wszystkie działania dotyczące jakości są zdefiniowane i udokumentowane.

2.13 W przedsiębiorstwie istnieje dział lub działy zarządzania jakością, niezależne od Działu Produkcji, odpowiedzialne za zapewnienie jakości i kontrolę jakości. Powyższe funkcje mogą być realizowane przez odrębne działy zapewnienia jakości i kontroli jakości lub mogą być pełnione przez jedną osobę lub jeden zespół, w zależności od wielkości i struktury przedsiębiorstwa.

2.14 Są określone osoby upoważnione do zwalniania produktów pośrednich i substancji czynnych.

2.15 Wszystkie działania związane z jakością są rejestrowane w czasie ich wykonywania.

2.16 Każde odchylenie od ustalonych procedur jest udokumentowane i wyjaśnione. Krytyczne odchylenia są zbadane, a postępowanie wyjaśniające i wnioski są udokumentowane.

2.17 Żaden materiał nie może być zwolniony i użyty w produkcji przed uzyskaniem pozytywnych wyników oceny przeprowadzonej przez Dział Jakości. Dopuszcza się odstąpienie od tego wymagania, jeżeli istnieje system pozwalający na takie użycie (zwalnianie z kwarantanny opisane w pkt 10.20 lub użycie surowców albo produktów pośrednich przed zakończeniem badań jakościowych i oceną ich wyników).

2.18 Istnieją procedury niezwłocznego informowania odpowiedzialnego kierownictwa o przewidzianych przepisami okresowych inspekcjach, istotnych niezgodnościach w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, wadach produktu i działaniach podjętych w związku ze stwierdzeniem tych wad (np. o reklamacjach jakościowych, wycofaniach produktu, działaniach wynikających z obowiązujących przepisów itp.).

2.19 W celu osiągnięcia odpowiedniej jakości należy zaprojektować i poprawnie wdrożyć System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania, Kontrolę Jakości oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości.

2.2 Zarządzenie Ryzykiem Jakości

2.20 Zarządzanie Ryzykiem Jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, wymiany informacji oraz przeglądzie każdego ryzyka, które wpływa na jakości substancji czynnej. Zarządzanie Ryzykiem Jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości (retrospektywnie), jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości (prospektywnie).

2.21 System Zarządzania Ryzykiem Jakości uwzględnia:

1) poziom wiedzy naukowej, doświadczenie w prowadzeniu procesu, a także działania mające na celu zapewnienie ochrony zdrowia pacjenta poprzez komunikację z użytkownikiem substancji czynnej;
2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i dokumentowania procesu zarządzania ryzykiem, które powinny być współmierne do poziomu ryzyka.

(Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (Quality Risk Management) i ICH Q10 (Pharmaceutical Quality Systems)).

2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości

2.30 Działy Jakości powinny uczestniczyć we wszystkich sprawach mających związek z jakością.

2.31 Działy Jakości powinny dokonywać przeglądu i zatwierdzać wszystkie dokumenty związane z jakością.

2.32 Główne odpowiedzialności każdego z niezależnych działów jakości nie powinny być delegowane do innych działów. Zakres tych odpowiedzialności jest szczegółowo opisany i obejmuje co najmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

1) zwalnianie lub odrzucanie wszystkich substancji czynnych lub produktów pośrednich do użycia poza kontrolą wytwórcy;
2) ustalenie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych i etykiet;
3) dokonywanie przeglądu kompletnych raportów produkcji i kontroli laboratoryjnej danej serii w odniesieniu do krytycznych etapów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej do dystrybucji;
4) upewnianie się, że odnośnie do krytycznych odchyleń jest przeprowadzane postępowanie wyjaśniające i naprawcze;

5) zatwierdzanie wszystkich specyfikacji i głównych instrukcji produkcyjnych;
6) zatwierdzanie wszystkich procedur mających wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
7) sprawdzanie, czy są prowadzone audyty wewnętrzne (inspekcje własne);
8) zatwierdzanie kontraktowych wytwórców produktów pośrednich i substancji czynnych;
9) zatwierdzanie zmian mających potencjalny wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
10) dokonywanie przeglądu i zatwierdzania protokołów i raportów walidacyjnych;
11) sprawdzanie postępowania wyjaśniającego i naprawczego, prowadzonego w przypadku reklamacji;
12) sprawdzanie skuteczności systemu stosowanego do utrzymania, konserwacji i kalibracji krytycznego wyposażenia;
13) sprawdzanie, czy materiały są poddawane odpowiednim badaniom oraz czy wyniki badań są właściwie dokumentowane;
14) sprawdzanie, czy terminy ważności i powtórnego badania oraz warunki przechowywania produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych zostały określone w oparciu o badania stabilności;
15) wykonywanie przeglądów jakości produktu (pkt 2.6).

2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji

Odpowiedzialność za działania związane z produkcją jest szczegółowo opisana i obejmuje przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

1) przygotowanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, zgodnie z obowiązującymi procedurami;
2) produkcję substancji czynnych i produktów pośrednich, zgodnie z uprzednio zatwierdzonymi instrukcjami;
3) przegląd raportów serii i upewnienie się, że zawierają one kompletne zapisy i wszystkie wymagane podpisy;
4) upewnianie się, że wszystkie odchylenia, które wystąpiły podczas produkcji, są zgłoszone i poddane ocenie oraz że krytyczne odchylenia są poddane procedurze wyjaśniającej, a wynikające z niej wnioski są udokumentowane;
5) sprawdzanie, czy pomieszczenia produkcyjne są czyszczone i, jeżeli to potrzebne, dezynfekowane;
6) sprawdzenie, czy niezbędne kalibracje są wykonywane i czy jest przechowywana dokumentacja dotycząca kalibracji;
7) sprawdzenie, czy przeprowadzana jest konserwacja pomieszczeń i urządzeń oraz czy jest przechowywana dokumentacja dotycząca konserwacji;
8) sprawdzenie, czy protokoły i raporty walidacyjne są przeglądane i zatwierdzane;
9) dokonywanie oceny proponowanych zmian dotyczących produktu, procesu lub wyposażenia;
10) sprawdzenie, czy jest przeprowadzana kwalifikacja nowych i, o ile jest to potrzebne, poddanych modyfikacjom pomieszczeń i urządzeń.

2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

2.50 W celu zweryfikowania zgodności warunków wytwarzania substancji czynnych z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania są przeprowadzane regularne audyty wewnętrzne, zgodnie z zatwierdzonym harmonogramem.

2.51 Wyniki audytów i zalecenia dotyczące działań naprawczo-korygujących są udokumentowane i przedstawione odpowiedzialnemu kierownictwu przedsiębiorstwa. Zatwierdzone działania naprawczo-korygujące są skutecznie i terminowo wdrożone.

2.6 Przegląd jakości produktu

2.60 Przeprowadza się regularne przeglądy jakości substancji czynnych w celu obiektywnej oceny procesu ich wytwarzania. Takie przeglądy powinny być przeprowadzane raz do roku i dokumentowane. Przeprowadza się co najmniej przegląd:

1) wyników kontroli krytycznych etapów procesu i wyników badań krytycznych własności substancji czynnych;
2) wszystkich serii, które nie spełniły wymagań określonych w zatwierdzonych specyfikacjach;
3) wszystkich odchyleń krytycznych oraz niezgodności, oraz dotyczących ich prowadzonych postępowań wyjaśniających;
4) wszystkich zmian wprowadzonych do procesu lub metod analitycznych;
5) wyników monitorowania stabilności;
6) wszystkich zwrotów, reklamacji i serii wycofanych, spowodowanych zastrzeżeniami dotyczącymi jakości;
7) skuteczności wdrożonych działań naprawczo-korygujących.

2.61 Wyniki przeglądu należy ocenić. Ocena wyników przeglądu powinna być podstawą do stwierdzenia potrzeby przeprowadzenia rewalidacji lub określonych działań korygujących. Należy udokumentować powody, dla których podejmuje się działania korygujące. Zatwierdzone działania korygujące wdraża się skutecznie i terminowo.

3. Personel

3.1 Kwalifikacje pracowników

3.10 Wytwórca zatrudnia wystarczającą liczbę odpowiednio wykształconych, przeszkolonych i doświadczonych pracowników, posiadających kwalifikacje niezbędne do prawidłowego wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych oraz sprawowania właściwego nadzoru.

3.11 Zakres odpowiedzialności i kompetencji pracowników zatrudnionych przy wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych jest jednoznacznie zdefiniowany i opisany.

3.12 Pracownikom zapewnia się regularne szkolenia, prowadzone przez wykwalifikowane osoby. Szkolenia dotyczą co najmniej czynności wykonywanych przez pracowników oraz wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązujących pracowników na ich stanowiskach pracy. Przechowuje się zapisy z prowadzonych szkoleń. Skuteczność szkolenia jest okresowo oceniana.

3.2 Higiena pracowników

3.20 Pracownicy znają i stosują wymagania higieny osobistej i zdrowotnej.

3.21 Pracownicy noszą czyste ubrania, odpowiednie do wykonywanych przez nich czynności wytwarzania. Ubrania są zmieniane, w miarę potrzeb. Pracownicy stosują dodatkowe środki ochronne, takie jak okrycia głowy, twarzy, dłoni i ramion, gdy jest to konieczne dla zabezpieczenia produktów pośrednich i substancji czynnych przed zanieczyszczeniem.

3.22 Pracownicy powinni unikać bezpośredniego kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi.

3.23 Palenie tytoniu, jedzenie, picie, żucie i przechowywanie żywności jest ograniczone do wyznaczonych miejsc oddzielonych od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie lub substancje czynne.

3.24 Pracownicy cierpiący na choroby zakaźne lub mający otwarte zmiany na odsłoniętej powierzchni ciała nie podejmują czynności, których wykonanie może spowodować obniżenie jakości substancji czynnych. Osoba, u której (w toku obserwacji prowadzonej przez przełożonego lub w wyniku badania lekarskiego) stwierdzono chorobę lub występowanie otwartych zmian, jest odsunięta od czynności, w których schorzenia te mogłyby niekorzystnie wpłynąć na jakość substancji czynnych. Odsunięcie pracownika od czynności związanych z produkcją trwa do czasu zagojenia się zmian, wyzdrowienia lub stwierdzenia przez lekarza, że przywrócenie pracownika nie wpłynie ujemnie na bezpieczeństwo i jakość substancji czynnych.

3.3 Konsultanci

3.30 Konsultanci udzielający porad dotyczących wytwarzania i kontroli produktów pośrednich lub substancji czynnych mają właściwe wykształcenie, przeszkolenie i doświadczenie oraz odpowiednią wiedzę, aby móc doradzać w zakresie określonym przy ich zatrudnieniu.

3.31 Wytwórca substancji czynnej prowadzi rejestr zawierający następujące dane na temat zatrudnionych konsultantów: imię i nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj świadczonych przez danego konsultanta usług.

4. Budynki i pomieszczenia

4.1 Projektowanie i budowa

4.10 Budynki i pomieszczenia stosowane do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych są zlokalizowane, zaprojektowane i zbudowane tak, aby umożliwić i ułatwić czyszczenie, konserwację i prowadzenie operacji produkcyjnych, odpowiednich dla danego procesu i etapu wytwarzania. Pomieszczenia i urządzenia są również tak zaprojektowane, aby zminimalizować ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia produktów. Jeżeli dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej istnieją wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, pomieszczenia są tak zaprojektowane, aby odpowiednio ograniczyć możliwość zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

4.11 Budynki i pomieszczenia mają wielkość umożliwiającą uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, w sposób zapobiegający pomieszaniu materiałów i zanieczyszczeniom.

4.12 Jeżeli urządzenia produkcyjne zapewniają wystarczającą ochronę materiałów (na przykład systemy zamknięte lub chronione), dopuszcza się możliwość lokalizacji takich urządzeń na zewnątrz budynków.

4.13 Przepływ materiałów i personelu w obrębie budynku lub pomieszczeń jest zaplanowany w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczeń i pomieszania materiałów.

4.14 Są wyznaczone obszary lub stosuje się inne systemy kontrolne do prowadzenia następujących czynności i operacji:

1) przyjmowanie, identyfikacja, pobieranie prób i kwarantanna przychodzących materiałów, które oczekują na zwolnienie lub odrzucenie;
2) kwarantanna przed zwolnieniem lub odrzuceniem produktów pośrednich i substancji czynnych;
3) pobieranie prób produktów pośrednich i substancji czynnych;
4) przechowywanie materiałów odrzuconych przed decyzją o ich przeznaczeniu (na przykład zwrócenie, przetworzenie, zniszczenie);

5) przechowywanie materiałów zwolnionych do produkcji;
6) operacje produkcyjne;
7) pakowanie i etykietowanie;
8) badania laboratoryjne.

4.15 Pracownicy mają do dyspozycji odpowiednie, czyste umywalnie i toalety. Sanitariaty powinny być wyposażone w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent, suszarki lub jednorazowe ręczniki. Umywalnie i toalety są łatwo dostępne i oddzielone od pomieszczeń, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne. Zapewniona jest możliwość umycia się pod natryskiem lub zmiany ubrania, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.

4.16 Czynności laboratoryjne i kontrolne wykonuje się w obszarach oddzielonych od obszarów produkcyjnych. Niektóre obszary laboratoryjne, zwłaszcza wykorzystywane do kontroli procesu, mogą być zlokalizowane w obszarach produkcyjnych pod warunkiem, że czynności produkcyjne nie będą miały wpływu na dokładność pomiarów laboratoryjnych, a działalność laboratorium nie wpłynie niekorzystnie na proces wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych.

4.2 Instalacje wspomagające

4.20 Wszystkie instalacje wspomagające (np. pary wodnej, gazów, sprężonego powietrza oraz ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji), które mogą mieć wpływ na jakość produktu, powinny być kwalifikowane i odpowiednio monitorowane, a w przypadku przekroczenia ustalonych limitów parametrów powinny być podejmowane odpowiednie działania korygujące. Schematy tych instalacji są dostępne.

4.21 Jeżeli jest to potrzebne ze względu na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, zapewnia się: odpowiednią wentylację, filtrację powietrza i instalacje wyciągowe. Systemy te są tak zaprojektowane i zbudowane, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych, oraz są wyposażone w przyrządy umożliwiające kontrolę ciśnienia powietrza, monitorowanie czystości mikrobiologicznej (jeżeli jest to wymagane) oraz poziomu zanieczyszczeń cząstkami, a także pomiary wilgotności i temperatury, zgodnie z wymaganiami właściwymi dla odpowiedniego etapu produkcji. Szczególną uwagę należy zwrócić na pomieszczenia, w których substancje czynne są eksponowane w środowisku.

4.22 Jeżeli w pomieszczeniach, w których wytwarza się produkty pośrednie i substancje czynne stosowana jest recyrkulacja powietrza w obiegu zamkniętym, należy podejmować właściwe środki, aby kontrolować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych.

4.23 Zamontowane trwale rurociągi są jednoznacznie zidentyfikowane. Identyfikacja polega na oznakowaniu poszczególnych linii, prowadzeniu odpowiedniej dokumentacji, wdrożeniu komputerowych lub alternatywnych systemów kontroli. Rurociągi są rozmieszczone w sposób wykluczający ryzyko zanieczyszczenia produktów pośrednich lub substancji czynnych.

4.24 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary i są zaopatrzone w syfony lub inne urządzenia, zabezpieczające przed przepływem wstecznym, jeżeli to właściwe.

4.3 Woda

4.30 Należy wykazać, że woda stosowana do wytwarzania substancji czynnych ma jakość odpowiednią do jej przeznaczenia.

4.31 Jeżeli nie jest to regulowane przez odrębne przepisy, woda stosowana w procesach technologicznych spełnia co najmniej wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) obowiązujące dla wody pitnej.

4.32 Jeżeli woda pitna nie spełnia wymagań jakościowych, niezbędnych dla zapewnienia właściwej jakości wytwarzanych substancji czynnych, i istnieje potrzeba uzdatniania wody, należy zdefiniować i udokumentować oczekiwane parametry fizykochemiczne i mikrobiologiczne uzdatnionej wody, tj. między innymi całkowitą liczbę drobnoustrojów, organizmy niepożądane, których obecność jest niedopuszczalna, lub wymagania dotyczące dopuszczalnego stężenia endotoksyn w wodzie.

4.33 Jeżeli woda stosowana w procesie wytwarzania podlega oczyszczeniu i uszlachetnieniu przez wytwórcę w celu uzyskania odpowiedniej jakości, proces oczyszczania jest zwalidowany i monitorowany z zastosowaniem odpowiednich limitów alarmowych.

4.34 Jeżeli wytwórca niesterylnej substancji czynnej zamierza deklarować lub deklaruje, że niesterylna substancja czynna może być użyta po dalszym przetworzeniu do wyprodukowania jałowego produktu leczniczego, to jakość wody stosowanej do końcowych etapów procesu jej wytwarzania – wydzielania i oczyszczania powinna być monitorowana i kontrolowana w zakresie całkowitej liczby mikroorganizmów, mikroorganizmów chorobotwórczych i endotoksyn.

4.4 Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona

4.40 Do produkcji silnie uczulających substancji czynnych, takich jak penicyliny i cefalosporyny, są przeznaczone dedykowane obszary. Obejmują one pomieszczenia, wyposażenie do dostarczania powietrza lub urządzenia do prowadzenia procesu.

4.41 Dedykowane obszary produkcyjne stosuje się wówczas, kiedy występują materiały o charakterze zakaźnym lub substancje czynne o silnym działaniu farmakologicznym lub toksycznym (np. pewne sterydy

lub związki cytotoksyczne, stosowane w terapii nowotworów). Stosowanie dedykowanych obszarów do wytwarzania wyżej wymienionych substancji nie jest wymagane, jeżeli zostały wprowadzone i są utrzymywane zwalidowane procedury dezaktywacji tych substancji lub procedury czyszczenia.

4.42 Wytwórca określi i wprowadzi odpowiednie środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym, wynikającym z przemieszczania się np. pracowników i materiałów z jednego obszaru dedykowanego do drugiego.

4.43 Czynności wytwarzania (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie) materiałów niefarmaceutycznych o wysokiej toksyczności, takich jak herbicydy i pestycydy, nie będą prowadzone w tych samych zabudowaniach lub przy użyciu tych samych urządzeń, które są używane do produkcji substancji czynnych. Substancje czynne przechowywane są oddzielnie od niefarmaceutycznych silnie toksycznych materiałów, a inne czynności dotyczące takich materiałów są wykonywane w sposób zapewniający ich oddzielenie od substancji czynnych.

4.5 Oświetlenie

4.50 W pomieszczeniach zapewnia się odpowiednie oświetlenie umożliwiające czyszczenie, konserwacje i prowadzenie wymaganych operacji.

4.6 Ścieki i odpady

4.60 Ścieki, odpady i inne pozostałości (stałe, ciekłe lub gazowe produkty uboczne procesu produkcyjnego) są usuwane z zabudowań i ich otoczenia w sposób bezpieczny, bez zwłoki i z zachowaniem przepisów sanitarnych i przepisów ochrony środowiska. Pojemniki lub rurociągi dla odpadów są czytelnie i jednoznacznie oznakowane.

4.7 Sanityzacja i konserwacja

4.70 Obiekty, w których odbywa się wytwarzanie produktów pośrednich i substancji czynnych, są utrzymywane w czystości, konserwowane i remontowane.

4.71 Opracowuje się i wprowadza pisemne procedury określające odpowiedzialność za sanityzację, opisujące harmonogramy i metody czyszczenia oraz wyposażenie i materiały stosowane do czyszczenia obiektów i wyposażenia.

4.72 Jeżeli jest to konieczne, należy również opracować i wprowadzić pisemne procedury dotyczące stosowania środków do deratyzacji i dezynsekcji, preparatów grzybobójczych, środków stosowanych do odymiania pomieszczeń oraz do czyszczenia i odkażania w celu zapobiegania zanieczyszczeniu elementów wyposażenia, surowców, materiałów opakowaniowych, etykiet, produktów pośrednich i substancji czynnych.

5. Urządzenia procesowe

5.1 Projektowanie i budowa

5.10 Urządzenia stosowane w wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych są odpowiednio zaprojektowane i mają odpowiednią wielkość. Ich lokalizacja umożliwia prawidłowe użytkowanie zgodnie z przeznaczeniem, a także czyszczenie, sanityzację (jeżeli jest wymagana) i konserwację.

5.11 Urządzenia są skonstruowane w taki sposób, aby powierzchnie mające kontakt z surowcami, produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi nie wpływały na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.

5.12 Urządzenia produkcyjne należy używać w ich skwalifikowanym zakresie działania.

5.13 Główne urządzenia (np. reaktory, zbiorniki) i zainstalowane na stałe linie produkcyjne, stosowane podczas produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, są odpowiednio oznakowane.

5.14 Materiały pomocnicze związane z działaniem urządzeń, takie jak smary, płyny grzewcze lub chłodnicze, nie mogą mieć kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi, tak aby ich stosowanie nie wpływało na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań odpowiednich specyfikacji. Wszystkie odchylenia od powyższego są oceniane w celu sprawdzenia, czy nie wywarły one ujemnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej. Jeżeli to możliwe, należy stosować smary i oleje używane w przemyśle spożywczym.

5.15 Stosuje się urządzenia zamknięte lub środki ochrony wszędzie tam, gdzie jest to wymagane. Jeżeli są wykorzystywane urządzenia otwarte lub okresowo otwierane, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.

5.16 Przechowuje się komplet i aktualnych schematów urządzeń i instalacji krytycznych (np. przyrządów pomiarowych i kontrolnych oraz systemów pomocniczych).

5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń

5.20 Są opracowane harmonogramy i wprowadzone procedury (zawierające m.in. określenie zakresu odpowiedzialności) dotyczące konserwacji urządzeń.

5.21 Są opracowane i wprowadzone pisemne procedury oraz instrukcje dotyczące czyszczenia urządzeń, a następnie ich dopuszczania do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury

czyszczenia są na tyle szczegółowe, aby umożliwić operatorom czyszczenie każdego typu urządzeń w sposób powtarzalny i skuteczny. Procedury obejmują:

1) określenie odpowiedzialności za czyszczenie urządzeń;
2) harmonogramy czyszczenia, obejmujące (o ile jest to zasadne) harmonogramy sanityzacji;
3) kompletny opis metod i materiałów, w tym stężenie środków czyszczących stosowanych do czyszczenia urządzeń;
4) jeżeli jest to uzasadnione, instrukcje demontażu i ponownego montażu każdego elementu urządzenia w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia;
5) instrukcje usuwania lub niszczenia etykiet identyfikacyjnych stosowanych przy produkcji poprzedniej serii;
6) instrukcje zabezpieczenia czystych urządzeń przed zanieczyszczeniem do czasu ich ponownego użycia;
7) sposób kontroli czystości urządzenia bezpośrednio przed użyciem, jeżeli praktyka potwierdza zasadność takiej kontroli;
8) określenie maksymalnego czasu, który może upłynąć pomiędzy zakończeniem procesu a czyszczeniem urządzenia, jeżeli jest to uzasadnione.

5.22 Wyposażenie i narzędzia są czyszczone, przechowywane i, jeżeli jest to uzasadnione, sanityzowane lub sterylizowane w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniem lub skażeniem, co mogłoby obniżyć jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.

5.23 Jeżeli urządzenia są przeznaczone do produkcji prowadzonej w sposób ciągły albo produkcji kampanijnej kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, są czyszczone w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec nagromadzaniu i przenoszeniu zanieczyszczeń (produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych).

5.24 Niededykowane wyposażenie jest czyszczone pomiędzy produkcją różnych materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym.

5.25 Kryteria akceptacji dotyczące maksymalnej ilości pozostałości, a także wybór procedury czyszczenia oraz środka czyszczącego są określone i uzasadnione.

5.26 Wyposażenie jest oznakowane w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację zawartości oraz rozróżnienie urządzeń przed i po czyszczeniu.

5.3 Kalibracja

5.30 Wyposażenie do kontroli, ważenia, mierzenia, monitorowania i testowania, krytyczne dla zapewnienia jakości produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, jest kalibrowane zgodnie z pisemnymi procedurami i ustalonym harmonogramem.

5.31 Kalibracja wyposażenia jest przeprowadzana przy użyciu wzorców mających odniesienie do wzorców certyfikowanych, jeżeli takie istnieją.

5.32 Przechowuje się zapisy dotyczące przeprowadzonych kalibracji.

5.33 Jest znany i możliwy do sprawdzenia aktualny status kalibracji wyposażenia krytycznego.

5.34 Nie należy używać wyposażenia, które nie spełniło kryteriów kalibracji.

5.35 Odchylenia od zatwierdzonych wzorców kalibracyjnych, dotyczące urządzeń krytycznych, są oceniane w celu stwierdzenia, czy mogły mieć wpływ na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, wyprodukowanych za pomocą tych urządzeń od czasu ostatniej prawidłowej kalibracji.

5.4 Systemy skomputeryzowane

5.40 Systemy skomputeryzowane używane w operacjach, w których wymagana jest zgodność z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, są zwalidowane. Szczegółowość i zakres walidacji jest zależny od wielkości, złożoności i stopnia krytyczności aplikacji skomputeryzowanych.

5.41 Należy wykazać adekwatność sprzętu komputerowego i oprogramowania do przewidzianego przeznaczenia przez wykonanie odpowiedniej kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.

5.42 Oprogramowanie dostępne w handlu, które zostało skwalifikowane, nie wymaga pełnego testowania. Jeżeli istniejący system nie był poddany walidacji w czasie zainstalowania, dopuszcza się przeprowadzenie walidacji retrospektywnej, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.

5.43 Systemy skomputeryzowane są w wystarczający sposób zabezpieczone w celu uniemożliwienia osobom nieuprawnionym dostępu do danych lub wprowadzania zmian danych. Istnieją zabezpieczenia uniemożliwiające utratę danych (np. w wyniku nieprawidłowego wyłączenia systemu). Istnieją zapisy zmian danych, określające osobę wprowadzającą zmianę, czas dokonania zmiany i pierwotnie wprowadzone dane.

5.44 Są opracowane procedury opisujące obsługę i konserwację systemów skomputeryzowanych.

5.45 W sytuacji, kiedy dane o krytycznym znaczeniu są wprowadzane ręcznie, wykonuje się dodatkową kontrolę ich poprawności, przez inną osobę lub przez sam system.

5.46 Zdarzenia związane z działaniem systemów skomputeryzowanych, które mogą mieć wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych oraz na wiarygodność danych, w tym wyników badań, są rejestrowane i zbadane.

5.47 Zmiany w systemie skomputeryzowanym są wprowadzane zgodnie z procedurą kontroli zmian. Zmiany są formalnie zatwierdzone, udokumentowane i zarejestrowane. Prowadzi się i przechowuje rejestry dokonanych zmian, w tym modyfikacji i usprawnień wprowadzanych do sprzętu i oprogramowania komputerowego oraz do każdego innego krytycznego elementu systemu. Rejestry te mają dowodzić, że system jest utrzymywany w stanie zwalidowanym.

5.48 Jeżeli nie można wykluczyć, że awarie lub uszkodzenia systemu mogą spowodować trwałą utratę danych, stosuje się system kopiujący, zapewniający trwałą archiwizację danych. Dla stosowanych systemów skomputeryzowanych należy opracować i wdrożyć procedury zapewniające odpowiednie zabezpieczenie danych.

5.49 Dopuszcza się możliwość stosowania innych środków rejestracji danych, w uzupełnieniu do systemu komputerowego.

6. Dokumentacja i zapisy

6.1 System dokumentacji i specyfikacje

6.10 Wszystkie dokumenty odnoszące się do wytwarzania produktów pośrednich lub substancji czynnych są przygotowane, przeglądane, zatwierdzane i dystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Takie dokumenty tworzy się w postaci papierowej lub elektronicznej.

6.11 Wydawanie, przegląd, zastępowanie i wycofywanie wszystkich dokumentów odbywa się w sposób kontrolowany, z zachowaniem historii przeglądu dokumentów.

6.12 Należy ustanowić procedurę przechowywania odpowiednich dokumentów (np. raporty z historii rozwoju substancji, raporty zwiększania skali, raporty z transferu technologii, raporty walidacji procesów, zapisy szkoleń, zapisy związane z wytwarzaniem, zapisy z kontroli i zapisy z dystrybucji). Określa się czas przechowywania tych dokumentów.

6.13 Wszystkie zapisy dotyczące wytwarzania, kontroli i dystrybucji są przechowywane przez co najmniej rok po upływie terminu ważności serii. Dokumentacja dotycząca substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania jest przechowywana przez co najmniej 3 lata od zakończenia sprzedaży danej serii.

6.14 Jeżeli w dokumentach są dokonywane zapisy, są one zamieszczane w sposób trwały w miejscach, które są do tego przeznaczone bezpośrednio po dokonaniu czynności, i identyfikują osobę, która dokonała wpisu. Poprawki zapisów są datowane i opatrzone podpisem przy jednoczesnym zachowaniu czytelności oryginalnego zapisu.

6.15 W okresie przechowywania danych oryginały lub kopie zapisów są łatwo dostępne w miejscu, w którym opisane czynności miały miejsce. Dopuszcza się inne miejsca przechowywania zapisów pod warunkiem, że mogą one być niezwłocznie udostępnione w postaci elektronicznej lub w inny sposób.

6.16 Specyfikacje, instrukcje, procedury i raporty mogą być przechowywane zarówno jako oryginały, jak też jako kopie w postaci fotokopii, mikrofilmów, mikrozdjęć lub inne dokładne reprodukcje oryginalnych zapisów. W przypadku stosowania techniki zmniejszania, takich jak mikrofilm, lub gdy stosowany jest zapis elektroniczny, udostępnia się odpowiedni sprzęt do odtwarzania lub drukowania.

6.17 Należy opracować specyfikacje surowców, produktów pośrednich – jeżeli jest to konieczne, substancji czynnych, materiałów opakowaniowych i etykiet. Specyfikacje mają formę zatwierdzonych dokumentów. Ponadto może zaistnieć potrzeba opracowania i zatwierdzenia specyfikacji materiałów pomocniczych stosowanych w czasie produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, na przykład uszczelek, mogących w krytyczny sposób wpływać na jakość produkowanych substancji. Należy ustanowić i udokumentować kryteria akceptacji dla celów kontroli procesu.

6.18 Stosowanie podpisów elektronicznych wymaga potwierdzenia ich autentyczności oraz zabezpieczenia przed ich nieuprawnionym użyciem.

6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu

6.20 Zapisy użytkowania głównych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji i konserwacji zawierają: datę, czas (jeżeli ma zastosowanie), nazwę produktu, numer danej serii wytwarzanej na tym sprzęcie oraz identyfikują osobę, która czyściła i konserwowała sprzęt.

6.21 Jeżeli urządzenie jest dedykowane do wytwarzania określonego produktu pośredniego lub jednej substancji czynnej i jeżeli wytwarzanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej następuje po sobie w odtwarzalnej sekwencji, którą można prześledzić, nie ma konieczności tworzenia indywidualnych rejestrów. W przypadku stosowania sprzętu dedykowanego, zapisy czyszczenia, konserwacji i użytkowania tego sprzętu mogą być częścią raportu serii lub mogą być sporządzane oddzielnie.

6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych

6.30 Zapisy zawierają:

1) nazwę wytwórcy, dane umożliwiające identyfikację i ilość dostawy serii danego surowca, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnej, nazwę dostawcy, numer kontrolny dostawcy (jeżeli jest znany) lub inny numer identyfikacyjny, numer oraz datę przyjęcia dostawy;
2) wyniki wykonanych testów lub badań oraz wnioski z nich wypływające;
3) rejestry zużycia materiałów;
4) dokumentację kontroli i przeglądu etykiet i materiałów opakowaniowych substancji czynnych na zgodność ze specyfikacjami;
5) decyzję końcową dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.

6.31 Główna (zatwierdzona) etykieta jest przechowywana w celu porównania z etykietami wydanymi.

6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)

6.40 W celu zapewnienia jednorodności wytwarzanej serii są przygotowane główne instrukcje technologiczne dla danego produktu pośredniego i substancji czynnej. Instrukcje są opatrzone datą i podpisem jednej osoby oraz są niezależnie sprawdzone, datowane i podpisane przez osobę z Działu Jakości.

6.41 Główne Instrukcje Technologiczne zawierają:

1) nazwę wytwarzanego produktu pośredniego lub substancji czynnej i kod referencyjny dokumentu identyfikującego, jeżeli ma to zastosowanie;
2) pełną listę surowców i produktów pośrednich określonych nazwą lub kodem identyfikacyjnym i szczególne cechy jakościowe;
3) określenie dokładnych ilości lub proporcji surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, z podaniem jednostki miary, a jeżeli ilość nie jest ustalona, sposób obliczania będzie podany dla wytworzonej wielkości serii lub proporcji w produkcji, przy czym jeżeli jest to uzasadnione, należy zamieścić dopuszczalne odchylenia od wyznaczonych ilości;
4) lokalizację produkcji oraz główny używany sprzęt produkcyjny;
5) szczegółowe instrukcje produkcyjne, zawierające:

a) etapy postępowania,
b) zakresy parametrów procesowych, jakie będą stosowane,
c) instrukcje poboru prób i kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji, tam gdzie ma to zastosowanie,
d) limity czasowe zakończenia poszczególnych etapów procesu lub całego procesu, tam gdzie ma to zastosowanie,
e) zakresy oczekiwanych wydajności dla odpowiednich faz procesu lub odpowiedniego czasu;

6) tam gdzie ma to zastosowanie, specjalne oznaczenia lub informacja o konieczności zastosowania środków ostrożności, lub odsyłacze do nich;
7) instrukcje przechowywania produktów pośrednich lub substancji czynnych zapewniające ich odpowiednią do użycia jakość, łącznie z materiałami opakowaniowymi, etykietami i specjalnymi warunkami przechowywania uwzględniającymi limity czasowe, tam gdzie ma to zastosowanie.

6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)

6.50 Raporty produkcji serii są przygotowane dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej i zawierają pełną informację odnoszącą się do produkcji i kontroli danej serii. Raport produkcji serii jest sprawdzony przed wydaniem w celu zapewnienia, że jest to wersja poprawna, która czytelnie i wiernie odtwarza odpowiednią główną instrukcję produkcyjną. Jeżeli raport produkcji serii jest sporządzony w oparciu o oddzielną część dokumentu głównego, ten dokument ma zawierać odnośniki do aktualnej głównej instrukcji produkcyjnej, która jest stosowana.

6.51 Raporty są ponumerowane niepowtarzalnym numerem serii lub numerem identyfikacyjnym, datowane i podpisane w chwili wydawania. Podczas produkcji ciągłej kod produktu razem z datą i godziną mogą służyć jako unikalny identyfikator, dopóki nie zostanie nadany końcowy numer.

6.52 Dokumentacja dotycząca zakończenia ważnego etapu w raporcie produkcji serii (zapisy produkcji i kontroli serii) zawiera:

1) daty i, jeżeli dotyczy, godziny;
2) dane umożliwiające identyfikację głównego użytego wyposażenia (np. reaktorów, suszarek, młynów);
3) szczegółowe zapisy identyfikujące daną serię zawierające masę, objętość i numer serii surowców i produktów pośrednich lub materiału przetwarzanego, użytego podczas wytwarzania;
4) rzeczywiste zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;
5) każde pobranie prób;
6) podpisy osób wykonujących i bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających wszystkie krytyczne etapy wytwarzania;

7) wyniki testów kontroli procesu i laboratoryjnych;
8) rzeczywistą wydajność dla odpowiednich etapów lub czasów procesu;
9) opis opakowania i etykiety dla produktu pośredniego lub substancji czynnej;
10) wzór etykiety zastosowanej do oznakowania substancji czynnej lub produktu pośredniego, jeżeli etykieta będzie umieszczana na opakowaniach handlowych;
11) każde zauważone odchylenie, jego ocenę, przeprowadzone postępowanie wyjaśniające (jeżeli ma to zastosowanie) lub odsyłacz do dokumentacji zawierającej opis postępowania wyjaśniającego, jeżeli jest ona przechowywana oddzielnie;
12) wyniki badań końcowych wykonanych przed zwolnieniem serii.

6.53 Należy opracować i przestrzegać pisemnych procedur określających tryb postępowania wyjaśniającego prowadzonego w przypadku wystąpienia odchyleń krytycznych lub niezgodności serii produktu pośredniego lub substancji czynnej ze specyfikacją. Postępowanie wyjaśniające obejmuje także inne serie, których może dotyczyć dane odchylenie lub niezgodność.

6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej

6.60 Zapisy kontroli laboratoryjnej zawierają kompletne dane pochodzące z badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia zgodności badanych parametrów z ustalonymi specyfikacjami i wzorcami łącznie z badaniem i oceną następujących elementów:

1) opis prób otrzymanych do badania, w tym nazwa lub pochodzenie materiału, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, data pobrania próby i, tam gdzie ma to zastosowanie, wielkość i data otrzymania próby do badania;
2) opis lub odsyłacz do zastosowanej metody badania;
3) podanie masy lub objętości próby użytej do badania zgodnie z opisaną metodą, w tym dane dotyczące przygotowania i badania wzorców, odczynników i roztworów wzorcowych lub odsyłacz do tych danych we właściwym piśmiennictwie;
4) kompletny zapis surowych danych otrzymanych podczas każdego badania wraz z wykresami, schematami i widmami uzyskanymi z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanymi w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację badanego materiału albo serii;
5) zapis wszystkich obliczeń dokonanych w odniesieniu do badania obejmujących, np. jednostki miary, przeliczniki i współczynniki równoważności;
6) zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;
7) podpis osoby wykonującej każde badanie oraz daty przeprowadzenia badań;
8) data i podpis drugiej osoby, stanowiące potwierdzenie przeglądu i sprawdzenia oryginalnych zapisów pod względem ich dokładności, kompletności i zgodności z obowiązującymi wzorcami.

6.61 Wytwórca przechowuje kompletne zapisy dotyczące:

1) wszystkich zmian odnoszących się do ustalonych metod analitycznych;
2) okresowej kalibracji przyrządów laboratoryjnych, aparatów, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;
3) wszystkich badań stabilności substancji czynnej;
4) postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS – Out Of Specification).

6.7 Przegląd raportów produkcji serii

6.70 Wytwórca ustanowi i wdroży pisemne procedury przeglądu i zatwierdzenia raportów produkcji serii oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, obejmującej pakowanie i etykietowanie w celu określenia zgodności produktów pośrednich lub substancji czynnych z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem lub dystrybucją danej serii.

6.71 Przed zwolnieniem lub dystrybucją serii substancji czynnej znajdujące się w raportach produkcji i kontroli jakości serii zapisy dotyczące krytycznych etapów procesu są sprawdzone i zatwierdzone przez Dział Jakości. Zapisy dotyczące innych etapów mogą być sprawdzone przez wykwalifikowanych pracowników produkcji lub innych działów, zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez Dział Jakości.

6.72 Wszystkie odchylenia, przeprowadzone postępowania wyjaśniające i raporty z postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS – Out Of Specification) są sprawdzane podczas przeglądu raportu serii przed jej zwolnieniem.

6.73 Dział Jakości może delegować odpowiedzialność za zwolnienie produktów pośrednich do Działu Produkcji, z wyjątkiem tych, które są wysyłane na zewnątrz poza kontrolę ich wytwórcy.

7. Zarządzanie materiałami

7.1 Kontrole ogólne

7.10 Wytwórca posiada procedury opisujące przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, magazynowanie, przemieszczanie, pobieranie prób, badanie i zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów.

7.11 Wytwórcy produktów pośrednich lub substancji czynnych posiadają system oceny dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym.
7.12 Materiały powinny być kupowane zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami od dostawcy lub dostawców zatwierdzonych przez Dział Jakości.
7.13 Jeżeli dostawca materiału o znaczeniu krytycznym nie jest producentem tego materiału, wytwórca produktów pośrednich lub substancji czynnych zna nazwę i adres tego producenta.
7.14 Do zmiany źródła dostawy surowców o znaczeniu krytycznym stosuje się przepis pkt 7.13.

7.2 Przyjmowanie i kwarantanna

7.20 Po przyjęciu materiału, a przed jego akceptacją, każdy pojemnik lub grupa pojemników zawierających dany materiał jest poddany kontroli wizualnej obejmującej: napisy na etykietach (w tym obejmujących zależność pomiędzy nazwą używaną przez dostawcę i nazwą używaną przez odbiorcę, jeżeli one się różnią), sprawdzenie, czy nie ma uszkodzenia pojemnika ani zerwania plomby lub śladów wskazujących na zafałszowanie lub zanieczyszczenie materiału. Materiały są poddane kwarantannie do czasu pobrania i zbadania prób oraz zwolnienia materiału do użycia.
7.21 Zanim nowo przyjęte materiały zostaną zmieszane z materiałami będącymi już w magazynie (np. rozpuszczalnikami lub zapasami w silosach), sprawdza się ich tożsamość i, jeżeli zostaną zidentyfikowane jako właściwe, poddaje się je wymaganym badaniom, następnie zwalnia jeżeli wyniki badań są odpowiednie. Wytwórca posiada procedury zapobiegające nieprawidłowemu dołączaniu przyjmowanych materiałów do istniejących zapasów.
7.22 Jeżeli materiał przewożony luzem jest dostarczany w niededykowanych zbiornikach, wytwórca zapewni, że nie będzie istniało ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze zbiornika. Sposoby na zapewnienie powyższego mogą obejmować jeden lub więcej czynników, takich jak:
1) świadectwo czyszczenia;
2) badanie zanieczyszczeń śladowych;
3) audyt u dostawcy.
7.23 Duże zbiorniki magazynowe i towarzyszące im kolektory, rurociągi doprowadzające i odprowadzające są odpowiednio oznakowane.
7.24 Każdy zbiornik lub grupa zbiorników (serie) zawierające materiały są oznakowane i identyfikowane za pomocą niepowtarzalnego kodu, numeru serii lub numeru nadanego przy przyjęciu dostawy. Ten numer jest używany w dokumentach obrotu materiałowego danej serii. Wytwórca posiada system, który identyfikuje status każdej serii.

7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych

7.30 Wytwórca przeprowadza co najmniej jedno badanie w celu zweryfikowania tożsamości każdej serii materiału, z wyjątkiem materiałów opisanych w pkt 7.32. Jeżeli wytwórca substancji czynnych ma system oceny dostawców, dopuszcza się możliwość rezygnacji z przeprowadzania innych badań na podstawie Certyfikatów Analitycznych dostarczonego przez dostawcę.
7.31 Zatwierdzenie dostawcy obejmuje ocenę opartą na wystarczających dowodach (np. dotychczasowa historia jakości) na to, że wytwórca może stale dostarczać materiał zgodny z wymaganiami specyfikacji. Zanim zredukuje się zakres badań przyjmowanego materiału, przeprowadza się pełną analizę przynajmniej trzech serii materiału. Wytwórca przeprowadza w określonych przez siebie odstępach czasu pełną analizę materiału, a uzyskane wyniki porównuje z danymi zawartymi w Certyfikatach Analitycznych. Wiarygodność Certyfikatu Analitycznego jest sprawdzana w regularnych odstępach czasu.
7.32 Środki pomocnicze, niebezpieczne lub toksyczne oraz inne specjalne materiały lub materiały przekazywane do innego działu tego samego przedsiębiorstwa pod kontrolą wytwórcy nie muszą być badane, jeżeli Certyfikat Analityczny wytwórcy materiałów pokazuje, że materiały i surowce spełniają wymagania ustalonych specyfikacji. Kontrola wizualna pojemników, etykiet oraz zapisów numerów serii ma umożliwić ustalanie tożsamości tych materiałów. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu uzasadnia się i dokumentuje.
7.33 Pobierane próby są reprezentatywne dla serii materiału, z której zostały pobrane. Metody próbkowania określają: liczbę pojemników, z których będą pobrane próby; części pojemnika, z których próba ma być pobrana; ilość materiału, która ma być pobrana z każdego pojemnika. Liczba pojemników, z których są pobierane próby, oraz wielkość próby jest określona na podstawie planu pobierania prób, który uwzględnia stopień krytyczności materiału, zmienność dostaw materiału, dotychczasową historię jakości dostaw pochodzących od danego dostawcy i ilość potrzebną do wykonania analizy.
7.34 Pobierane prób jest prowadzone w wyznaczonych miejscach i zgodnie z procedurami uwzględniającymi ochronę przed zanieczyszczeniem pobieranej próby i zanieczyszczeniem innych materiałów.
7.35 Pojemniki, z których są pobierane próby, otwiera się ostrożnie, a następnie zamyka. Pojemniki są oznakowane w sposób jednoznacznie wskazujący, że pobrano z nich próbę.

7.4 Magazynowanie

7.40 Materiały są przemieszczane i przechowywane w sposób zapobiegający ich rozkładowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.

7.41 Materiałów przechowywanych w tekturowych beczkach, workach lub pudłach nie składuje się na podłodze i, kiedy jest to uzasadnione, rozmieszcza się je w sposób umożliwiający czyszczenie i kontrolę.

7.42 Warunki i czas przechowywania materiałów nie wywierają niekorzystnego wpływu na ich jakość. Najstarsze zapasy materiałów powinny być zużywane w pierwszej kolejności.

7.43 Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz pod warunkiem, że etykiety identyfikacyjne pozostają czytelne, a pojemniki będą właściwie czyszczone, zanim zostaną otwarte przed użyciem znajdujących się w nich materiałów.

7.44 Odrzucone materiały są jednoznacznie oznakowane i przechowywane pod kontrolą w kwarantannie, tak aby nie dopuścić do ich przypadkowego użycia do produkcji.

7.5 Ponowna ocena

7.50 Jeżeli jest to uzasadnione materiały należy ponownie ocenić, aby określić ich przydatność do użycia (np. po przedłużonym składowaniu lub ekspozycji na działanie temperatury lub wilgoci).

8. **Produkcja i kontrola procesu**

8.1 Operacje produkcyjne

8.10 Surowce do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych są ważone i odmierzane w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użycia. Urządzenia używane do odmierzania i ważenia mają właściwą dokładność do ich zamierzonego użycia.

8.11 Jeżeli materiał jest dzielony do późniejszego użycia w operacjach produkcyjnych, pojemnik, do którego trafia materiał, jest odpowiedni i oznakowany w następujący sposób:

1) nazwa lub kod materiału;
2) numer dostawy albo numer kontrolny;
3) masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;
4) data ponownej oceny lub ponownego badania, jeżeli jest to uzasadnione.

8.12 Krytyczne operacje ważenia, odmierzania lub dzielenia materiałów odbywają się w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub są kontrolowane w równoważny sposób. Przed użyciem materiałów personel produkcyjny sprawdza, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w raporcie serii dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

8.13 Inne krytyczne czynności przebiegają w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub są nadzorowane w inny, równie skuteczny sposób.

8.14 Rzeczywiste wydajności są porównane z wydajnościami oczekiwanymi w danym etapie procesu produkcyjnego. Oczekiwane wydajności wraz z dopuszczalnymi zakresami są ustalone w oparciu o dane uzyskane wcześniej z operacji prowadzonych w skali laboratoryjnej, pilotażowej lub produkcyjnej. Odchylenia od oczekiwanych wydajności krytycznych etapów procesu są wyjaśnione w celu oceny ich wpływu bądź potencjalnego wpływu na końcową jakość tych serii.

8.15 Każde odchylenie jest opisane i wyjaśnione. Dla każdego krytycznego odchylenia przeprowadza się postępowanie wyjaśniające.

8.16 Informacja o użyciu głównych urządzeń w procesie produkcji znajduje się bądź bezpośrednio na tych urządzeniach, bądź w odpowiedniej dokumentacji lub w systemie komputerowym, bądź też jest zarejestrowana w inny sposób.

8.17 Materiały przeznaczone do ponownego przetworzenia lub przerobu pozostają pod odpowiednim nadzorem w celu zapobiegania ich przypadkowemu użyciu.

8.2 Limity czasowe

8.20 Jeżeli zostały określone limity czasowe w Głównej Instrukcji Technologicznej, o której mowa w pkt 6.41, limity te są przestrzegane w celu zapewnienia jakości produktów pośrednich i substancji czynnych. Odchylenia są opisane i ocenione. Ustalanie i przestrzeganie limitów czasowych może być niemożliwe, jeżeli proces prowadzi się do momentu osiągnięcia zadanej wartości wybranego parametru (np. do uzyskania odpowiedniej wartości pH, uwodornienia, suszenia według założonych specyfikacji), ponieważ zakończenie reakcji lub etapów procesu jest określane na podstawie badania prób pobieranych w trakcie procesu.

8.21 Produkty pośrednie używane do dalszego przetwarzania są przechowywane w warunkach zapewniających ich przydatność do użycia.

8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe

8.30 Wytwórca posiada pisemne procedury nadzoru i kontroli tych etapów procesu, których przebieg może wpływać na jakość wytwarzanych produktów pośrednich i substancji czynnych. Wymagania dotyczące prowadzenia kontroli procesu, w tym kryteria akceptacji, powinny być określone na podstawie informacji uzyskanych podczas etapu rozwoju lub w oparciu o dane historyczne.

8.31 Kryteria akceptacji, rodzaj i zakres badań może zależeć od charakteru wytwarzanych produktów pośrednich lub substancji czynnych, prowadzonych reakcji lub etapów procesu oraz stopnia, w jakim proces wpływa na zmienność jakości produktu. Mniej intensywne kontrole procesu mogą być właściwe dla wczesnych etapów procesu, podczas gdy etapy późniejsze muszą być kontrolowane bardziej rygorystycznie (np. etapy wydzielania i oczyszczania).

8.32 Krytyczne kontrole procesu i krytyczny monitoring procesu, obejmujące punkty kontroli i metody, są określone na piśmie i zatwierdzone przez działy jakości.

8.33 Kontrole procesu mogą być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel Działu Produkcji, a parametry procesu mogą być regulowane bez zatwierdzania przez Dział Jakości, jeżeli regulacja jest wykonywana w zakresie wcześniej ustalonych granic, zatwierdzonych przez Dział Jakości. Wszystkie badania i otrzymane wyniki są w pełni opisane w raporcie serii.

8.34 Procedury pisemne opisują metody pobierania prób przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury i plan pobierania prób są oparte o naukowo (doświadczalnie) uzasadnione praktyki pobierania prób, opracowane na podstawie naukowych danych dotyczących praktyk pobierania prób.

8.35 Pobieranie prób w czasie procesu jest wykonywane zgodnie z procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniom pobieranego materiału i innych produktów pośrednich oraz substancji czynnych. Procedury są opracowane w sposób gwarantujący zapewnienie integralności pobranych prób.

8.36 Przeprowadzanie postępowania wyjaśniającego przyczyny otrzymania wyniku poza specyfikacją nie jest rutynowo wymagane w przypadku badań wykonywanych w celu monitorowania lub regulowania procesu.

8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych

8.40 Mieszanie jest to proces łączenia materiałów spełniających wymagania tej samej specyfikacji w celu otrzymania jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej. Mieszanie frakcji pojedynczych szarż w trakcie procesu wytwarzania (np. zbieranie kilku załadunków wirówki pochodzących z jednego procesu krystalizacji) lub łączenie frakcji pochodzących z kilku szarż w celu dalszego przetwarzania uznaje się za część procesu produkcji, a nie za proces mieszania.

8.41 Szarże niespełniające wymagań specyfikacji nie mogą być zmieszane z innymi szarżami w celu osiągnięcia zgodności ze specyfikacją. Każda szarża dodawana do mieszaniny jest wyprodukowana zgodnie z wymaganiami i parametrami ustalonymi dla danego procesu. Przed zmieszaniem każda szarża poddawana jest indywidualnym badaniom na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji.

8.42 Dopuszczalne operacje mieszania obejmują, ale nie ograniczają się do:

1) mieszania małych szarż w celu zwiększenia wielkości serii końcowej;
2) mieszania resztek (np. stosunkowo niewielkich ilości wydzielonego materiału) pochodzących z serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.

8.43 Procesy mieszania są odpowiednio kontrolowane i udokumentowane, a seria pochodząca z mieszania jest badana na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji, jeżeli ma to zastosowanie.

8.44 Raport serii powstałej w wyniku procesu mieszania pozwala na prześledzenie prowadzące do poszczególnych szarż, które zostały zmieszane.

8.45 Jeżeli cechy fizyczne danej substancji czynnej mają znaczenie krytyczne (np. substancje czynne przeznaczone do zastosowania w stałych doustnych postaciach lub zawiesinach), operacje mieszania powinny być zwalidowane w celu wykazania jednorodności otrzymanej serii. Walidacja obejmuje badania krytycznych cech (np. rozkład wielkości cząstek, gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu), na które może wpływać proces mieszania.

8.46 Jeżeli mieszanie mogłoby wpłynąć niekorzystnie na stabilność, powinny być przeprowadzone badania stabilności końcowej serii po zmieszaniu.

8.47 Termin ważności albo powtórnego badania serii otrzymanej w wyniku zmieszania kilku szarż powinien być ustalony w oparciu o datę produkcji najstarszej szarży wchodzącej w skład mieszaniny.

8.5 Kontrola zanieczyszczenia

8.50 Jeżeli istnieje właściwa kontrola pozostałości materiałów mogą być przenoszone do produkcji kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, np. pozostałości materiału przylegające do ścian mikronizera, pozostałości wilgotnych kryształów w bębnach wirówkowych po ich opróżnieniu, pozostałości cieczy lub kryształów w zbiorniach procesowych wykorzystywanych do przenoszenia materiału do następnego etapu procesu. Takie działanie nie może powodować przenoszenia produktów rozkładu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych, które mogą zmienić ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.

8.51 Operacje produkcyjne są przeprowadzane w sposób, który będzie zapobiegał zanieczyszczeniu produktów pośrednich lub substancji czynnych przez inne materiały.

8.52 Wytwórca podejmuje środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas obchodzenia się z oczyszczoną substancją czynną.

9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

9.1 Wymagania ogólne

9.10 Wytwórca posiada pisemne procedury określające przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, pobieranie prób, ocenę lub badanie oraz zwalnianie, a także postępowanie z materiałami opakowaniowymi i etykietami.

9.11 Materiały opakowaniowe i etykiety są zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Te materiały i etykiety, które nie są zgodne z takimi specyfikacjami, są odrzucone, aby zapobiec ich użyciu w operacjach, do których nie są odpowiednie.

9.12 Wytwórca przechowuje zapisy zawierające informacje dotyczące przyjęcia, oceny lub badania oraz zwolnienia lub odrzucenia każdej dostawy etykiet i materiałów opakowaniowych.

9.2 Materiały opakowaniowe

9.20 Pojemniki zapewniają odpowiednią ochronę przed zniszczeniem lub zanieczyszczeniem produktów pośrednich lub substancji czynnych, które mogą się zdarzyć podczas transportu oraz zalecanego magazynowania.

9.21 Pojemniki mają być czyste i, tam gdzie wskazuje na to charakter produktów pośrednich lub substancji czynnej, sanityzowane w celu zapewnienia, że są one odpowiednie dla ich zaplanowanego użycia. Pojemniki nie mogą reagować, absorbować lub wydzielać jakichkolwiek składników, w sposób wpływający na jakość znajdujących się w nich produktów pośrednich lub substancji czynnych, poza limity określone w specyfikacji.

9.22 Jeżeli pojemniki będą używane ponownie, przed następnym użyciem są wyczyszczone, zgodnie z obowiązującymi procedurami, a używane poprzednio etykiety są usunięte lub zniszczone.

9.3 Wydawanie i kontrola etykiet

9.30 Dostęp do obszarów przechowywania etykiet mają wyłącznie osoby upoważnione.

9.31 Wytwórca opracuje i wprowadzi procedury rozliczania etykiet obejmujące ilości etykiet wydanych, użytych i zwróconych. Procedury te umożliwiają stwierdzenie ewentualnych rozbieżności między liczbą wydanych etykiet, a liczbą oznakowanych pojemników. W przypadku stwierdzenia rozbieżności przeprowadza się postępowanie wyjaśniające, które jest zatwierdzane przez działy jakości.

9.32 Wszystkie nadmiarowe etykiety zawierające numer serii lub inne napisy związane z serią są niszczone. Etykiety zwrócone są przechowywane w sposób, który zapobiega pomieszaniu i zapewnia właściwą identyfikację.

9.33 Zdezaktualizowane i przestarzałe etykiety są niszczone.

9.34 Urządzenia drukujące, służące do drukowania etykiet używanych w operacji pakowania, są kontrolowane w celu zapewnienia zgodności wszystkich wykonywanych nadruków z nadrukiem określonym w raporcie serii.

9.35 Etykiety nadrukowane do oznakowania danej serii są uważnie sprawdzane pod względem tożsamości i zgodności z wymaganiami specyfikacji zamieszczonej we wzorze raportu serii. Wyniki sprawdzenia są zapisywane.

9.36 Przykładową zadrukowaną, użytą etykietę dołącza się do raportu produkcji serii.

9.4 Operacje pakowania i etykietowania

9.40 Wytwórca posiada pisemne procedury w celu zapewnienia, że są używane właściwe materiały opakowaniowe i etykiety.

9.41 Operacje etykietowania są tak zaprojektowane, aby zapobiec pomieszaniu. Zapewnia się fizyczne lub przestrzenne rozdzielenie operacji etykietowania różnych produktów pośrednich lub substancji czynnych.

9.42 Etykiety używane do oznakowania pojemników zawierających produkty pośrednie lub substancje czynne zawierają nazwę lub kod identyfikacyjny, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, jeżeli ta informacja jest krytyczna dla zapewnienia jakości produktu pośredniego lub substancji czynnej.

9.43 Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna ma być przemieszczana poza obszar będący pod kontrolą systemu zarządzania materiałami wytwórcy, etykieta ma także zawierać nazwę i adres wytwórcy, ilość materiału w pojemniku, określenie szczególnych warunków transportu oraz adnotacje dotyczące innych specjalnych wymogów. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, z określonym terminem ważności, termin ten jest zamieszczony na etykiecie i podany w Certyfikacie Analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych, z ustalonym terminem powtórnego badania, termin ten jest zamieszczony na etykiecie lub podany w Certyfikacie Analitycznym.

9.44 Pomieszczenia, w których odbywa się pakowanie i etykietowanie, są kontrolowane bezpośrednio przed użyciem w celu zapewnienia, że materiały niepotrzebne do następnej operacji pakowania zostały usunięte. Ta kontrola jest udokumentowana w raporcie produkcji serii, w dzienniku pomieszczenia lub innej dokumentacji systemowej.

9.45 Zapakowane i zaetykietowane produkty pośrednie lub substancje czynne są skontrolowane w celu zapewnienia, że wszystkie pojemniki i opakowania zawierające serię są oznakowane właściwą etykietą. Kontrola ta jest częścią operacji pakowania. Wynik kontroli zostanie zapisany w raportach produkcji lub kontroli serii.

9.46 Pojemniki zawierające produkty pośrednie lub substancje czynne, które są transportowane na zewnątrz i pozostają poza kontrolą wytwórcy, są zaplombowane w taki sposób, aby brak lub uszkodzenie plomby były wyraźnie widoczne, stanowiąc dla odbiorcy ostrzeżenie o możliwej niepożądanej zmianie zawartości budzących zastrzeżenia pojemników.

10. Przechowywanie i dystrybucja

10.1 Procedury magazynowania

10.10 Należy przeznaczyć odpowiednie pomieszczenia do przechowywania materiałów we właściwych warunkach (na przykład zapewnić kontrolowanie temperatury i wilgotności tam, gdzie jest to niezbędne). Zapisy z kontroli tych warunków są przechowywane, jeżeli są one krytyczne dla zachowania właściwości materiału.

10.11 Jeżeli nie istnieje alternatywny system, zapobiegający pomyłkowemu wykorzystaniu materiałów w czasie kwarantanny, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z rynku, należy wydzielić oddzielne strefy przeznaczone do tymczasowego przechowania tych materiałów, aż do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

10.2 Procedury dystrybucji

10.20 Dystrybucja substancji czynnych i produktów pośrednich przeznaczonych dla osób i przedsiębiorstw niezwiązanych z wytwórcą jest wykonywana wyłącznie po zwolnieniu przez działy jakości. Substancje czynne i produkty pośrednie będące w kwarantannie mogą być przekazywane do innego działu będącego pod kontrolą wytwórcy tylko wtedy, jeżeli jest to zatwierdzone przez Dział Jakości i jeżeli w miejscu przeznaczenia prowadzona jest odpowiednia i udokumentowana kontrola materiałów.

10.21 Substancje czynne i produkty pośrednie są transportowane w sposób, który nie wpływa niekorzystnie na ich jakość.

10.22 Informacje o szczególnych warunkach transportu i przechowywania substancji czynnych i produktów pośrednich są umieszczone na etykiecie.

10.23 Wytwórca zapewni, że zleceniobiorca w zakresie transportu substancji czynnych lub produktów pośrednich zna i przestrzega wymagań określających warunki transportu i przechowywania.

10.24 Wytwórca opracuje system ewidencji informacji o odbiorcach substancji czynnych i produktów pośrednich w sposób umożliwiający wycofanie danej serii z obrotu.

11. Kontrole laboratoryjne

11.1 Kontrole ogólne

11.10 Niezależny Dział Jakości ma do swojej dyspozycji odpowiednie pomieszczenia laboratoryjne.

11.11 Wytwórca posiada pisemne procedury określające pobieranie prób, badanie, zwalnianie lub odrzucanie materiałów oraz zapisywanie i przechowywanie danych laboratoryjnych. Zapisy z kontroli laboratoryjnej są sporządzane zgodnie z pkt 6.6.

11.12 Specyfikacje, plany poboru prób oraz procedury badań laboratoryjnych mają naukowe podstawy oraz zapewniają, że surowce, produkty pośrednie, substancje czynne, etykiety i materiały opakowaniowe spełniają ustalone wymagania odnośnie do ich jakości lub czystości. Specyfikacje i procedury badań laboratoryjnych są zgodne z zamieszczonymi w dokumentacji rejestracyjnej. Dopuszcza się możliwość opracowania i użytkowania dodatkowych specyfikacji, nieuwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych. Specyfikacje, plany pobierania prób, procedury badań, a także wszystkie zmiany wprowadzane do tych dokumentów, są opracowane przez właściwe działy oraz oceniane i zatwierdzane przez działy jakości.

11.13 Wytwórca powinien określić odpowiednie specyfikacji dla substancji czynnych. Specyfikacje te odpowiadają przyjętym standardom jakości i są spójne z procesem wytwarzania. Specyfikacje obejmują kontrolę zanieczyszczeń (na przykład zanieczyszczenia organiczne, nieorganiczne oraz pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli istnieje specyfikacja danej substancji czynnej określająca czystość mikrobiologiczną, należy ustalić i przestrzegać limitów działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i liczby drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli określono wymagania dotyczące zanieczyszczeń danej substancji czynnej endotoksynami, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla ilości endotoksyn.

11.14 Procedury badań laboratoryjnych są przestrzegane, a badania są zapisywane w czasie ich wykonywania. Każde odstępstwo od wyżej opisanych procedur jest opisane i wyjaśnione.

11.15 Wytwórca powinien zbadać i wyjaśnić przyczynę każdego wyniku poza specyfikacją, według obowiązującej procedury. Procedura ta zawiera wymagania odnośnie analizy danych i oceny, czy wystąpił istotny problem, przydziału zadań w zakresie działań naprawczo–korygujących i przedstawienia wniosków. Każde ponowne pobranie prób lub ponowne badanie następujące po otrzymaniu wyniku poza specyfikacją jest dokumentowane zgodnie z obowiązującą procedurą.

11.16 Odczynniki i roztwory wzorcowe są przygotowane i oznakowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Określenie „użyć do daty" stosuje się do odczynników analitycznych lub roztworów wzorcowych.

11.17 Pozyskuje się pierwotne wzorce odniesienia odpowiednie do danego procesu wytwarzania substancji czynnych. Źródło pochodzenia pierwotnego wzorca odniesienia jest udokumentowane. Przechowywane są zapisy dotyczące zgodnego z zaleceniami dostawcy przechowywania i stosowania pierwotnego wzorca odniesienia. Pierwotne wzorce odniesienia pozyskane z oficjalnie uznanego źródła są używane z pominięciem badania, jeżeli były przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.

11.18 Jeżeli nie ma możliwości pozyskania pierwotnego wzorca odniesienia z oficjalnie uznanego źródła, wytwórca powinien przygotować własny pierwotny wzorzec odniesienia. Dla dokładnego określenia tożsamości i czystości pierwotnego wzorca odniesienia przeprowadza się właściwe badania. Prowadzone badania są odpowiednio udokumentowane.

11.19 Wzorce wtórne są odpowiednio przygotowane, jednoznacznie oznakowane, sprawdzane, zatwierdzane i odpowiednio przechowywane. Przed pierwszym użyciem wzorca wtórnego porównuje się go z wzorcem odniesienia w celu wykazania zgodności obu wzorców. Seria wzorca wtórnego jest poddawana okresowemu sprawdzeniu zgodnie z wymaganiami zamieszczonymi w odpowiednim protokole.

11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych

11.20 W celu określenia zgodności ze specyfikacją, dla każdej serii produktów pośrednich i substancji czynnych są przeprowadzone odpowiednie badania laboratoryjne.

11.21 Dla substancji czynnej ustala się profil zanieczyszczeń, zawierający opis zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych obecnych w typowej wyprodukowanej serii w konkretnym, kontrolowanym procesie produkcyjnym. Określenie profilu zanieczyszczeń obejmuje określenie tożsamości zanieczyszczenia lub podanie innego opisu zanieczyszczenia (przez podanie czasu retencji), poziom wykrytego zanieczyszczenia oraz klasyfikację zanieczyszczeń zidentyfikowanych (zanieczyszczenie nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik). Profil zanieczyszczeń zależy od rodzaju procesu produkcyjnego i pochodzenia substancji czynnej. Zazwyczaj nie jest konieczne określanie profilu zanieczyszczeń dla substancji czynnej pochodzenia roślinnego lub otrzymanej z tkanek zwierzęcych. Aspekty biotechnologiczne zawarte są w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q6B (Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological or Biological Products).

11.22 Profil zanieczyszczeń jest regularnie badany i porównywany z profilem zanieczyszczeń zadeklarowanym w procesie rejestracyjnym lub jest porównywany z danymi historycznymi w celu określenia zmian jakości substancji czynnej, wynikających z modyfikacji dotyczących surowców, zmian parametrów urządzeń używanych do produkcji lub zmian samego procesu produkcyjnego.

11.23 Seria produktu pośredniego i substancji czynnej, dla których została określona jakość mikrobiologiczna, zostanie poddana odpowiednim badaniom mikrobiologicznym.

11.3 Walidacja procedur analitycznych – pkt 12

11.4 Certyfikaty Analityczne

11.40 Na żądanie wydawane są oryginały Certyfikatów Analitycznych wytworzonej serii produktów pośrednich lub substancji czynnej.

11.41 W Certyfikacie Analitycznym znajdują się informacje zawierające nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, stopień czystości lub inne cechy (gdzie ma to zastosowanie), numer serii oraz datę zwolnienia. Dla produktu pośredniego lub substancji czynnej o określonym terminie ważności należy umiescić termin ważności na etykiecie będącej oznakowaniem produktu oraz w Certyfikacie Analitycznym. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, dla których podaje się termin powtórnego badania, informację o terminie powtórnego badania zamieszcza się na etykiecie będącej oznakowaniem produktu lub w Certyfikacie Analitycznym.

11.42 Certyfikat Analityczny zawiera wykaz badań przeprowadzonych zgodnie z odpowiednimi wytycznymi farmakopealnymi lub wymaganiami klienta, w tym limity akceptacji, oraz wartości liczbowe uzyskanych wyników (jeżeli wyniki badań można przedstawić w postaci liczbowej).

11.43 Certyfikaty Analityczne są opatrzone datą i podpisane przez upoważnionych pracowników Działu Jakości oraz zawierają nazwę, adres i numer telefonu pierwotnego producenta. W przypadku przeprowadzania badań analitycznych przez podmiot przepakowujący lub przetwarzający, Certyfikat Analityczny zawiera nazwę, adres i numer telefonu tego podmiotu oraz odniesienie do nazwy oryginalnego wytwórcy.

11.44 Jeżeli przedsiębiorstwo przepakowujące lub przetwarzające, pośrednik lub broker wydaje nowy Certyfikat Analityczny lub jeżeli nowy Certyfikat Analityczny jest wydawany dla tych przedsiębiorstw, zawiera on nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, w którym wykonano analizy. Zawiera on także odniesienie do nazwy i adresu pierwotnego wytwórcy oraz do wydanego przez niego Certyfikatu Analitycznego, którego kopia jest dołączona.

11.5 Monitoring stabilności substancji czynnych

11.50 W celu monitorowania stabilności substancji czynnych wytwórca powinien opracować w formie pisemnej program ciągłego badania stabilności. Wyniki badań stabilności są używane do potwierdzenia ustalonych warunków przechowywania oraz do wyznaczania terminów ważności lub terminów powtórnego badania substancji czynnych.

11.51 Procedury badań stosowane do badania stabilności są zwalidowane i umożliwiają uzyskanie wiarygodnych danych na temat stabilności badanych substancji.

11.52 Próby do badania stabilności są przechowywane w opakowaniach naśladujących opakowania handlowe. Na przykład, jeżeli substancja czynna jest sprzedawana w workach umieszczonych w bębnach tekturowych, próby do badań stabilności mogą zostać zapakowane w worki wykonane z tego samego materiału, włożone w bębny o mniejszej pojemności, wykonane z materiału o podobnym lub takim samym składzie co opakowania handlowe.

11.53 W celu wyznaczenia terminu ważności lub terminu powtórnego badania substancji czynnej należy w programie badań stabilności uwzględnić pierwsze trzy serie produkcyjne tej substancji, przeznaczone do celów handlowych. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie badań stabilności mniej niż trzech serii produkcyjnych substancji czynnej, jeżeli na podstawie poprzednich badań stwierdza się, że oczekiwana stabilność tej substancji wynosi przynajmniej 2 lata.

11.54 Następnie, przynajmniej jedna seria w roku powinna być włączona do programu badań stabilności (chyba że w danym roku ani jedna seria nie została wyprodukowana) i badana co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia stabilności.

11.55 Dla substancji czynnych z krótkim terminem ważności badania przeprowadza się częściej. Przykładowo, substancje biotechnologiczne lub biologicznie czynne i inne o terminie ważności krótszym niż jeden rok bada się co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że dana substancja czynna jest stabilna, dopuszcza się możliwość pominięcia niektórych analiz (np. badanie po 9 miesiącach).

11.56 Jeżeli ma to zastosowanie, warunki przechowywania prób przeznaczonych do badań stabilności są zgodne z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji dotyczącymi stabilności.

11.6 Termin ważności i termin ponownego badania

11.60 Jeżeli produkt pośredni jest przemieszczany poza zasięg kontroli producenta powinien być wyznaczony termin ważności lub termin powtórnego badania, dostępne są odpowiednie dane z badań stabilności (na przykład opublikowane dane, wyniki badań).

11.61 Termin ważności lub termin ponownego badania danej substancji czynnej jest ustalony na podstawie danych uzyskanych z badań stabilności. Powszechną praktyką jest podawanie terminu ponownego badania, nie terminu ważności.

11.62 Termin ważności lub termin powtórnego badania substancji czynnej może być wstępnie ustalony w oparciu o serie wytworzone w skali pilotażowej, jeżeli:

1) serie pilotażowe wytworzone zostały zgodnie z metodami i procedurami, które symulują proces wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych;
2) jakość substancji czynnej odpowiada jakości substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych.

11.63 Pobiera się próbę reprezentatywną w celu przeprowadzenia ponownego badania.

11.7 Próby archiwalne (rezerwowe)

11.70 Pakowanie i przechowywanie prób archiwalnych ma na celu umożliwienie przeprowadzenia oceny jakości serii substancji czynnej w przyszłości, a nie przyszłe badania stabilności.

11.71 Odpowiednio oznakowane próby archiwalne każdej serii substancji czynnej są przechowywane przez okres 1 roku po upływie terminu ważności danej serii, określonego przez wytwórcę, lub przez okres 3 lat od czasu dystrybucji tej serii, w zależności od tego, który z powyższych terminów jest odleglejszy. Dla substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania analogiczne próby archiwalne są przechowywane przez trzy lata po całkowitym zakończeniu dystrybucji danej serii przez wytwórcę.

11.72 Próba archiwalna przechowywana jest w takim samym opakowaniu, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w opakowaniu analogicznym lub bardziej chroniącym jak opakowanie używane do celów handlowych. Wielkość próby archiwalnej ma być wystarczająca do przeprowadzenia przynajmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei, a jeżeli nie istnieje monografia farmakopealna danej substancji – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności tej substancji z odpowiednią specyfikacją.

12. Walidacja

12.1 Polityka walidacji

12.10 Wytwórca dokumentuje ogólną politykę, zamierzenia i podejście do walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur kontroli procesu oraz systemów skomputeryzowanych. Wyznaczone są osoby odpowiedzialne za planowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację każdej fazy walidacji.

12.11 Na etapie rozwoju lub na podstawie danych historycznych należy zidentyfikować parametry lub cechy krytyczne oraz zdefiniować zakresy niezbędne do odtworzenia procesu. Obejmują one:

1) zdefiniowanie krytycznych cech substancji czynnej;
2) określenie parametrów procesu, które mogą wpływać na krytyczne cechy jakościowe substancji czynnej;
3) określenie zakresu każdego krytycznego parametru procesu, który będzie zastosowany podczas rutynowego procesu produkcji i kontroli.

12.12 Walidacja powinna obejmować te operacje, które zostały uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

12.2 Dokumentacja walidacji

12.20 Powinien być opracowany pisemny protokół walidacji, określający jak ma być prowadzona walidacja poszczególnego procesu. Protokół powinien być oceniony i zatwierdzony przez działy jakości i inne wyznaczone działy.

12.21 Protokół walidacji określa krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji, jak również rodzaj walidacji, jaka ma być przeprowadzona (np. retrospektywna, prospektywna, równoczesna), oraz liczbę cykli procesowych.

12.22 Raport walidacji, który odnosi się do danego protokołu walidacji, zawiera podsumowanie uzyskanych wyników, komentarze dotyczące zaobserwowanych odchyleń, sformułowanie odpowiednich wniosków, w tym zmiany zalecane w celu skorygowania niezgodności.

12.23 Każda zmiana lub odchylenie od protokołu walidacji jest opisana i odpowiednio uzasadniona.

12.3 Kwalifikacja

12.30 Przed rozpoczęciem czynności związanych z walidacją procesu powinna być zakończona odpowiednia kwalifikacja krytycznych urządzeń oraz systemów pomocniczych. Kwalifikację przeprowadza się przez wykonanie, pojedynczo lub razem, następujących czynności:

1) kwalifikacja Projektu (DQ – Design Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że projekt pomieszczeń, urządzeń i instalacji jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań;
2) kwalifikacja Instalacyjna (IQ – Installation Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika;
3) kwalifikacja Operacyjna (OQ – Operational Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia i instalacje działają poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych;
4) kwalifikacja Procesu (działania) (PQ – Performance Qualification): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że urządzenia i instalacje pomocnicze, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.

12.4 Metodyka walidacji procesu

12.40 Walidacja Procesu (PV – Process Validation) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces funkcjonujący w zakresie ustalonych wartości parametrów może efektywnie i powtarzalnie działać w celu wytworzenia produktu pośredniego lub substancji czynnej, które spełniają wymagania wcześniej ustalonych specyfikacji i właściwości jakościowych.

12.41 Istnieją trzy rodzaje walidacji. Zalecana jest walidacją prospektywna, ale są wyjątki, w odniesieniu do których dopuszcza się inne rodzaje walidacji podane poniżej.

12.42 Walidacja prospektywna powinna być wykonywana dla wszystkich procesów wytwarzania substancji czynnej, określonych w pkt 12.12. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania danej substancji czynnej powinna być zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji produktu leczniczego wytworzonego z tej substancji.

12.43 Walidacja równoczesna może być przeprowadzona wtedy, kiedy dane dotyczące powtarzalności walidowanego procesu nie są dostępne, ze względu na to, że wyprodukowano niewystarczającą liczbę serii danej substancji czynnej lub rzadko wytwarza się substancję czynną oraz serie substancji czynnej są wytwarzane w zwalidowanym procesie, który został zmodyfikowany. Dopuszcza się możliwość zwolnienia i użycia do wytwarzania produktów leczniczych serii substancji czynnych wytworzonych w trakcie walidacji równoczesnej. W takim przypadku podstawą zwolnienia serii do obrotu jest dokładne monitorowanie procesu wytwarzania oraz badanie jakości tych serii substancji czynnych.

12.44 Wyjątkowo dopuszcza się możliwość przeprowadzenia walidacji retrospektywnej dla dobrze znanego procesu, który został zastosowany bez znaczących zmian jakości substancji czynnej, będących następstwem zmian surowców, urządzeń i pomieszczeń, systemów, instalacji pomocniczych lub procesu produkcyjnego. Walidacją retrospektywna może być przeprowadzona, jeżeli:

1) zostały zidentyfikowane krytyczne atrybuty jakości substancji czynnej i krytyczne parametry procesu;
2) zostały ustalone odpowiednie metody kontroli procesu oraz kryteria akceptacji;
3) nie wystąpiły istotne odchylenia od procesu lub od ustalonej jakości produktu, wynikłe z przyczyn innych niż błąd operatora lub awaria urządzeń niezwiązana z odpowiedniością urządzeń;
4) profile zanieczyszczeń zostały ustalone dla istniejącej substancji czynnej.

12.45 Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wytworzonych podczas danego okresu, łącznie z wszystkimi seriami, które nie spełniły wymagań specyfikacji, a liczba serii powinna być wystarczająca dla wykazania powtarzalności procesu. Próby archiwalne mogą być poddane badaniom w celu uzyskania danych do retrospektywnej walidacji procesu.

12.5 Program walidacji procesu

12.50 Liczba cykli procesu koniecznych do przeprowadzenia walidacji zależy od złożoności procesu lub charakteru planowanych zmian w procesie. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej zostaną użyte trzy kolejne udane serie produkcyjne jako podstawa, lecz w pewnych sytuacjach może zaistnieć konieczność przeprowadzenia większej liczby cykli dla udowodnienia powtarzalności procesu (np. wówczas, kiedy walidacji podlegają złożone procesy wytwarzania substancji czynnej lub procesy długotrwałe). W przypadku walidacji retrospektywnej, zazwyczaj dane z dziesięciu do trzydziestu kolejnych serii powinny być poddane badaniu w celu oceny powtarzalności procesu, ale dopuszcza się badanie mniejszej liczby serii, jeżeli jest to uzasadnione.

12.51 Krytyczne parametry procesowe są kontrolowane i monitorowane podczas procesu walidacji. Parametry procesu niezwiązane z jakością, takie jak zmienne parametry kontrolowane dla zminimalizowania zużycia energii elektrycznej lub zużycia urządzeń, nie muszą być objęte procesem walidacji.

12.52 Walidacja procesu powinna potwierdzić, że profil zanieczyszczeń każdej substancji czynnej mieści się w wymaganych granicach. Profil zanieczyszczeń powinien być porównywalny lub lepszy od danych historycznych lub, tam gdzie ma to zastosowanie, profilu określonego podczas procesu rozwoju lub profilu serii wykorzystywanych w podstawowych badaniach klinicznych lub toksykologicznych.

12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych

12.60 Systemy i procesy powinny być poddawane okresowej ocenie w celu sprawdzenia i potwierdzenia, że nadal funkcjonują prawidłowo w sposób, jaki został zwalidowany. Jeżeli nie wprowadzono żadnych znaczących zmian do systemu lub procesu, a przegląd jakości potwierdza, że w wyniku funkcjonowania danego systemu lub procesu niezmiennie powstaje produkt spełniający wymagania odpowiedniej specyfikacji, wtedy zwykle nie ma potrzeby przeprowadzania rewalidacji.

12.7 Walidacja czyszczenia

12.70 Procedury czyszczenia powinny być walidowane. Ogólnie, walidacja czyszczenia powinna być ukierunkowana na sytuacje lub etapy procesu, w których zanieczyszczenie lub przenoszenie materiałów stwarza największe ryzyko dla jakości substancji czynnej. Na przykład, we wczesnej fazie produkcji może nie być konieczne przeprowadzanie walidacji procedur czyszczenia urządzeń, jeżeli pozostałości są usuwane w kolejnych etapach oczyszczania.

12.71 Walidacja procedur czyszczenia powinna odzwierciedlać rzeczywisty sposób użytkowania urządzeń. Jeżeli różne substancje czynne lub produkty pośrednie są wytwarzane za pomocą tych samych urządzeń i urządzenia są czyszczone według tej samej procedury, do walidacji czyszczenia można wybrać reprezentatywny produkt pośredni lub substancję czynną. Wybór ten powinien być dokonany z uwzględnieniem danych na temat rozpuszczalności substancji i trudności czyszczenia oraz obliczenia limitów pozostałości, które uwzględniają siłę działania, toksyczność i stabilność substancji.

12.72 Protokół walidacji czyszczenia powinien zawierać opis urządzeń, które mają być czyszczone, a także procedury, materiały, najwyższe dopuszczalne poziomy zanieczyszczeń, parametry, które mają być monitorowane i kontrolowane, a także stosowane metody analityczne. W protokole powinny być określone również rodzaje prób, jakie należy pobrać, oraz sposób ich pobierania i oznakowywania.

12.73 W zależności od sytuacji próby pobiera się przez pobieranie wymazów, płukanie lub innymi metodami (np. bezpośredniej ekstrakcji), w celu wykrycia zarówno nierozpuszczalnych, jak i rozpuszczalnych pozostałości. Stosowane metody pobierania prób powinny umożliwiać ilościowe oznaczenia pozostałości znajdujących się na powierzchniach urządzeń po czyszczeniu. Pobieranie prób metodą wymazów może być niepraktyczne, jeżeli powierzchnie, z którymi kontaktuje się produkt, są trudno dostępne z powodu budowy urządzenia lub ze względu na ograniczenia wynikające z procesu (np. wówczas, kiedy próby należy pobrać z wewnętrznych powierzchni przewodów, rur przesyłowych, zbiorników reaktorów z

małymi włazami, lub w których operowano silnie toksycznymi materiałami, a także z małych, skomplikowanych urządzeń, takich jak mikronizery i mikrofluidyzatory).

12.74 Należy zastosować zwalidowane metody analityczne o czułości umożliwiającej wykrycie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności każdej zastosowanej metody analitycznej powinna być wystarczająca do wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń na akceptowalnym ustalonym poziomie. Dla każdej zastosowanej metody analitycznej należy ustalić osiągany poziom odzysku. Limity pozostałości mają uzasadnienie praktyczne, są osiągalne, weryfikowalne i wyznaczane na podstawie najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity mogą być ustalone na podstawie danych o farmakologicznym, toksykologicznym lub fizjologicznym działaniu substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.

12.75 Badania wykonywane w czasie czyszczenia i sanityzacji urządzeń obejmują zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia endotoksynami, w przypadku procesów, w których istnieje konieczność zredukowania całkowitej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub innych procesów, w których takie zanieczyszczenia stanowiłyby problem (np. w przypadku wytwarzania niesterylnej substancji czynnej, przeznaczonej do wytwarzania sterylnych produktów leczniczych).

12.76 Zwalidowane procedury czyszczenia powinny być regularnie kontrolowane w celu zapewnienia, że zachowują wymaganą skuteczność i mogą być stosowane w trakcie rutynowej produkcji. Czystość urządzeń może być monitorowana przy zastosowaniu badań analitycznych i, jeżeli to możliwe, wizualnie. Ocena wizualna umożliwia wykrycie znacznych zanieczyszczeń skoncentrowanych na małych powierzchniach, które mogłyby pozostać niewykryte, jeżeli monitorowanie czystości byłoby ograniczone do pobierania prób lub wykonywania analiz laboratoryjnych.

12.8 Walidacja metod analitycznych

12.80 Metody analityczne powinny być zwalidowane. Odstępstwo od powyższego wymagania dopuszczalne jest jedynie wówczas, kiedy stosowane metody są opisane we właściwej farmakopei lub innych uznanych materiałach źródłowych. Niemniej jednak, odpowiedniość wszystkich stosowanych metod powinna być sprawdzona i udokumentowana w rzeczywistych warunkach stosowania.

12.81 Metody analityczne powinny być walidowane zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji, dotyczącymi walidacji metod analitycznych. Zakres przeprowadzonej walidacji metody analitycznej odzwierciedla przeznaczenie tej metody i etap procesu produkcji substancji czynnej, w którym jest stosowana.

12.82 Przed rozpoczęciem walidacji metod analitycznych należy rozważyć przeprowadzenie właściwej kwalifikacji aparatury laboratoryjnej.

12.83 Przechowywane są kompletne zapisy dotyczące każdej zmiany zwalidowanych metod analitycznych. Zapisy te obejmują przyczynę zmiany i zawierają właściwe dane potwierdzające, że wyniki uzyskane zmienioną metodą są równie dokładne i wiarygodne, jak wyniki otrzymane oryginalną metodą przed wprowadzeniem zmiany.

13. Kontrola zmian

13.10 Wytwórca ustanawia formalny system kontroli zmian w celu dokonywania oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktu pośredniego lub substancji czynnej.

13.11 Wytwórca posiada pisemne procedury dotyczące identyfikacji, dokumentowania, przeglądu i zatwierdzania zmian materiałów wyjściowych, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, systemów wspomagających, urządzeń (w tym sprzętu komputerowego), etapów procesowych, etykietowania i materiałów opakowaniowych oraz oprogramowania.

13.12 Wszystkie propozycje zmian dotyczących zagadnień objętych wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania są zaplanowane, ocenione i zatwierdzone przez właściwe działy organizacyjne, a następnie ocenione i zatwierdzone przez działy jakości.

13.13 Wytwórca ocenia potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych. Procedura klasyfikacji może pomóc w ustaleniu zakresu badań, walidacji i dokumentacji, niezbędnych dla uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany mogą być klasyfikowane (np. jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i wielkości zmian, a także od wpływu, jaki te zmiany mogą wywrzeć na proces. Decyzja o wykonaniu dodatkowych badań i walidacji, potwierdzających zasadność wprowadzania zmiany w zwalidowanym procesie, powinna wynikać z przesłanek naukowych.

13.14 W czasie implementacji zatwierdzonych zmian należy podjąć odpowiednie kroki, aby zapewnić, że wszystkie dokumenty, które powinny być zmodyfikowane ze względu na wprowadzaną zmianę, rzeczywiście są aktualizowane.

13.15 Należy dokonać oceny pierwszych serii wyprodukowanych przy zastosowaniu zmienionego procesu lub zbadanych przy zastosowaniu zmienionej metody analitycznej.

13.16 Należy ocenić potencjalny wpływ krytycznych zmian na ustalony termin ważności i termin ponownego badania. Jeżeli jest to konieczne, próby produktów pośrednich lub substancji czynnych wyprodukowanych w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyśpieszonym badaniom stabilności lub dodać je do programu monitoringu stabilności.

13.17 Wytwórcy produktów leczniczych są powiadamiani przez wytwórców substancji czynnych o wprowadzaniu zmian w procesie produkcji i procedurach kontroli procesu, jeżeli zmiany te mogą wpływać na jakość danej substancji czynnej.

14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów

14.1 Odrzucanie

14.10 Produkty pośrednie i substancje czynne, które nie spełniają wymagań ustalonych specyfikacji, powinny zostać jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie. Te produkty pośrednie i substancje czynne mogą zostać przetworzone lub przerobione, jak określono poniżej. Końcowe przeznaczenie odrzuconych materiałów jest udokumentowane.

14.2 Powtórne przetwarzanie

14.20 Dopuszcza się powtórne wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań lub specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie tej substancji przez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (np. destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących częścią standardowego procesu produkcyjnego. Jednakże, jeżeli takie powtórne przetwarzanie jest stosowane w przypadku produkcji większości serii, powinno być uznawane za część standardowego procesu wytwarzania.

14.21 Kontynuacja etapu procesu po tym, jak wykonane badania kontroli procesu wykazują, że ten etap jest niezakończony, jest uważana za część standardowego procesu. Nie jest to uważane za powtórne przetwarzanie.

14.22 Wprowadzanie nieprzereagowanego materiału z powrotem do procesu i powtarzanie reakcji chemicznej jest uważane za powtórne przetwarzanie, chyba że powtórzenie reakcji jest integralną częścią procesu. Takie powtórne przetwarzanie powinna poprzedzać dokładna ocena w celu zapewnienia, że nie ma ono niekorzystnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej spowodowanego potencjalnym powstaniem produktów ubocznych lub nadmiernie przereagowanych materiałów.

14.3 Przerabianie

14.30 Przed podjęciem decyzji o przerobieniu serii niespełniającej wymagań, specyfikacji lub ustanowionych standardów przeprowadza się postępowanie wyjaśniające w celu określenia przyczyn wystąpienia niezgodności.

14.31 Serie, które zostały przerobione, powinny być poddane odpowiedniej ocenie i badaniom, w tym, jeżeli jest to wskazane, także badaniu stabilności, a dokumentacja przerabianego produktu ma wykazać, że jakość tego produktu jest równoważna jakości produktu wytworzonego podczas oryginalnego procesu. Walidacja równoczesna jest często właściwą walidacją w stosunku do procedur przerabiania. Pozwala to na zdefiniowanie w protokole walidacyjnym procedury przerobienia serii, opisanie sposobu realizacji tej procedury oraz oczekiwanych wyników. Jeżeli ma być przerobiona tylko jedna seria, po zakończeniu przerabiania i opracowaniu raportu seria ta może być zwolniona, o ile stwierdzono jej zgodność z odpowiednimi wymaganiami.

14.32 Należy opracować procedury porównywania profilu zanieczyszczeń każdej przerobionej serii substancji czynnej z profilem zanieczyszczeń serii wytwarzanej w toku standardowego procesu. Jeżeli rutynowe metody analityczne są nieodpowiednie do oceny przerobionej serii, należy zastosować metody dodatkowe.

14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników

14.40 Dopuszcza się odzyskiwanie (np. z macierzystych roztworów lub filtratów) substratów, produktów pośrednich lub substancji czynnych, pod warunkiem że istnieją zatwierdzone procedury odzyskiwania, a odzyskany materiał spełnia wymagania specyfikacji odpowiednie do ich zamierzonego użycia.

14.41 Rozpuszczalniki mogą być odzyskiwane i ponownie wykorzystywane w tych samych lub w innych procesach przy założeniu, że procedury odzyskiwania podlegają kontroli i monitorowaniu w celu potwierdzenia, przed ponownym wykorzystaniem lub wymieszaniem rozpuszczalników z innymi zwolnionymi materiałami, że jakość tych rozpuszczalników jest zgodna z odpowiednimi wymaganiami.

14.42 Nowe i odzyskane rozpuszczalniki lub odczynniki mogą być łączone, jeżeli odpowiednie badania wykażą, że są one odpowiednie do wszystkich procesów wytwarzania, w których mogą być użyte.

14.43 Zastosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów należy odpowiednio udokumentować.

14.5 Zwroty

14.50 Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zostać jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie.

14.51 Jeżeli istnieją wątpliwości, w jakich warunkach były przechowywane i transportowane zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne, lub jeżeli stan pojemników budzi zastrzeżenia, zwrócone produkty pośrednie i substancje czynne powinny być powtórnie przetworzone, przerobione lub zniszczone.

14.52 Wytwórca prowadzi zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Dokumentacja każdego zwrotu obejmuje:

1) nazwę i adres zwracającego;
2) nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, numer serii i zwróconą ilość;
3) przyczynę zwrotu;
4) decyzje dotyczące użycia lub utylizacji zwróconego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

15. Reklamacje i wycofania

15.10 Wszystkie reklamacje związane z jakością produktu, zgłoszone ustnie lub pisemnie, są zapisane i poddane postępowaniu wyjaśniającemu, zgodnie z pisemną procedurą.

15.11 Rejestr reklamacji obejmuje:

1) nazwę i adres podmiotu dokonującego reklamacji;
2) nazwisko i numer telefonu osoby składającej reklamację;
3) istotę reklamacji (łącznie z nazwą i numerem serii substancji czynnej);
4) datę przyjęcia reklamacji;
5) opis wstępnie podjętych działań wyjaśniających (w tym daty i tożsamość osoby podejmującej działania);
6) opis wszystkich podjętych kolejnych działań;
7) odpowiedź wysłaną przez producenta do podmiotu dokonującego reklamacji (łącznie z datą wysłania odpowiedzi);
8) końcową decyzję dotyczącą serii albo szarży produktu pośredniego lub substancji czynnej.

15.12 Zapisy dotyczące reklamacji są przechowywane w celu oceny trendów, częstotliwości i wagi reklamacji danego produktu, a także mając na względzie podejmowanie dodatkowych natychmiastowych działań naprawczych, jeżeli jest to właściwe.

15.13 Istnieje pisemna procedura określająca warunki, w których należy rozważyć wycofanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej z obrotu.

15.14 Procedura wycofania serii produktu z obrotu określa, kto powinien uczestniczyć w ocenie informacji związanych z wycofaniem, kto powinien zostać poinformowany o wycofaniu, w jaki sposób inicjuje się proces wycofania i jak należy postępować z wycofanym materiałem.

15.15 W sytuacji poważnej lub potencjalnie zagrażającej życiu pacjentów wytwórca informuje i konsultuje dalsze postępowanie z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym.

16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)

16.10 Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria) spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania określone w niniejszym załączniku. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz na zachowanie odtwarzalności wszystkich prowadzonych działań.

16.11 Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria) są oceniani przez zleceniodawcę w celu uzyskania potwierdzenia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania specyficznych operacji prowadzonych przez wytwórcę kontraktowego.

16.12 Istnieje pisemna, zatwierdzona umowa pomiędzy zleceniodawcą a zleceniobiorcą, szczegółowo określająca odpowiedzialność obu stron w zakresie przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, obejmująca także zagadnienia kontroli jakości.

16.13 Umowa pozwala zleceniodawcy na przeprowadzenie u zleceniobiorcy audytu pomieszczeń i instalacji, oceniającego zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

16.14 Tam gdzie jest dopuszczalne podzlecanie wykonania niektórych operacji, zleceniobiorca nie może, bez zgody zleceniodawcy poprzedzonej oceną i zatwierdzeniem nowych uzgodnień, zlecać podmiotowi trzeciemu pracy zleconej na mocy umowy.

16.15 Dokumentacja produkcyjna i laboratoryjna jest przechowywana w miejscu, w którym prowadzona jest dana działalność, i jest łatwo dostępna.

16.16 Nie dokonuje się zmian w procesie, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach lub innych wymagań określonych umową bez uprzedniego poinformowania o tym zleceniodawcy i uzyskania od niego zgody.

17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)

17.1 Zastosowanie

17.10 Wymagania określone w pkt 17 mają zastosowanie do podmiotu innego niż pierwotny wytwórca, mającego odpowiednie uprawnienia do sprzedaży, przepakowywania, przeetykietowywania, transportowania, dystrybucji i przechowywania substancji czynnych lub produktów pośrednich.

17.11 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) mają spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku.

17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich

17.20 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przechowują pełną dokumentację umożliwiającą prześledzenie historii dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich. Dokumenty, które powinny być przechowywane i być dostępne, obejmują:

1) nazwę pierwotnego wytwórcy;
2) adres pierwotnego wytwórcy;
3) dokumenty zamówień;
4) listy przewozowe (dokumenty transportowe);
5) dokumenty przyjęcia;
6) nazwę lub oznaczenie substancji czynnej lub produktu pośredniego;
7) numer serii nadany przez producenta;
8) zapisy dotyczące transportu i dystrybucji;
9) wszystkie Certyfikaty Analityczne, łącznie z pochodzącymi od pierwotnego wytwórcy;
10) termin ponownego badania lub termin ważności.

17.3 Zarządzanie jakością

17.30 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) ustanowią, udokumentują i wdrożą skuteczny system zarządzania jakością, o którym mowa w pkt 2.

17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

17.40 W celu zapewnienia tożsamości i czystości substancji czynnych i produktów pośrednich oraz w celu zapobiegania pomieszaniu materiałów, przepakowywanie, wtórne oznakowywanie etykietami i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich jest realizowane pod kontrolą prowadzoną zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zamieszczonymi w niniejszym załączniku.

17.41 Przepakowywanie jest prowadzone w odpowiednich warunkach środowiskowych w celu uniknięcia zanieczyszczenia z otoczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

17.5 Stabilność

17.50 Badania stabilności w celu uzasadnienia przyznanego terminu ważności lub terminu ponownego badania są prowadzone, w przypadku gdy substancja czynna lub produkt pośredni jest przepakowany do innego typu pojemnika niż ten stosowany przez wytwórcę substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.6 Przepływ informacji

17.60 Agenci, brokerzy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przekazują klientowi otrzymane od producenta informacje dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz uregulowań prawnych w tym zakresie, a także informacje od klienta do wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.61 Agent, broker, handlowiec, dystrybutor, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania), który dostarcza daną substancję czynną lub produkt pośredni klientowi, udostępnia nazwę pierwotnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz numer serii będącej przedmiotem dostawy.

17.62 Agent udzieli informacji o tożsamości wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego odpowiednim władzom na ich żądanie. Wytwórca może sam udzielić odpowiedzi bezpośrednio odpowiednim władzom lub poprzez autoryzowanych przedstawicieli, w zależności od powiązań prawnych istniejących między autoryzowanymi przedstawicielami a pierwotnym wytwórcą substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym kontekście „autoryzowany” oznacza autoryzowany przez wytwórcę).

17.63 Spełnione są szczegółowe wymagania dotyczące Certyfikatów Analitycznych, zamieszczone w pkt 11.4.

17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami

17.70 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przechowują zapisy dotyczące reklamacji oraz wycofywania z obrotu, zgodnie z pkt 15, dla wszystkich reklamacji lub wycofywań z obrotu, które ich dotyczą.

17.71 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) wspólnie z pierwotnym wytwórcą substancji

czynnej lub produktu pośredniego dokonują przeglądu reklamacji w celu określenia, czy istnieje konieczność podjęcia dalszych działań, zarówno w stosunku do klientów, którym dostarczono tę substancję czynną lub ten produkt pośredni, jak również w stosunku do odpowiednich władz, albo obu tych podmiotów. Właściwa z zainteresowanych stron (wytwórca lub pośrednik) przeprowadzi i udokumentuje przebieg postępowania wyjaśniającego przyczyny reklamacji lub wycofania z obrotu. Postępowanie wyjaśniające przyczyny reklamacji lub wycofania jest przeprowadzane i dokumentowane przez zainteresowaną stronę.

17.72 Jeżeli reklamacja odnosi się do pierwotnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego, zapis dotyczący reklamacji, dokonywany przez agentów, brokerów, handlowców, dystrybutorów, przedsiębiorców świadczących usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania), zawiera każdą odpowiedź na reklamację, otrzymaną od pierwotnego wytwórcy substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym datę i udzielone wyjaśnienia).

17.8 Postępowanie ze zwrotami

17.80 Postępowanie w przypadku zwrotów jest zgodne z opisem zamieszczonym w pkt 14.52. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania) przechowują dokumentację o zwróconych substancjach czynnych i produktach pośrednich.

18. Szczególne wymagania dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji

18.1 Wymagania ogólne

18.10 Wymagania zawarte w pkt 18 mają na celu określenie specyficznych metod kontroli nad wytwarzaniem substancji czynnych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji, prowadzonej przy użyciu organizmów naturalnie występujących lub rekombinowanych, w aspektach, które w poprzednich rozdziałach nie zostały określone w wystarczająco wyczerpujący sposób. Stanowią one uzupełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania omówionych w pozostałych przepisach niniejszego załącznika. Wymagania dla fermentacji stosowane w „klasycznych" procesach produkcji małych cząsteczek i wymagania obowiązujące przy prowadzeniu procesów wykorzystujących rekombinowane i nierekombinowane organizmy do produkcji białek lub polipeptydów są takie same, jednak oba rodzaje procesów różnią się zakresem kontroli. Tam gdzie znajduje to zastosowanie praktyczne, zostaną określone te różnice. Ogólnie, zakres kontroli procesów biotechnologicznych stosowanych do produkcji białek i polipeptydów jest większy niż dla procesów klasycznej fermentacji.

18.11 Określenie „proces biotechnologiczny" odnosi się do wykorzystania w produkcji substancji czynnej komórek lub organizmów, które powstały lub zostały zmodyfikowane na drodze rekombinacji DNA, hybrydyzacji DNA lub na drodze innych technologii. Substancje czynne produkowane w toku procesów biotechnologicznych zazwyczaj składają się z substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak białka i polipeptydy, dla których specyficzne wymagania są określone poniżej. Niektóre substancje czynne o małej masie cząsteczkowej, takie jak antybiotyki, aminokwasy, witaminy i węglowodany, mogą być również produkowane za pomocą technologii wykorzystującej rekombinację DNA. Zakres kontroli dla tych rodzajów substancji czynnych jest podobny do stosowanego w klasycznej fermentacji.

18.12 Określenie „klasyczna fermentacja" odnosi się do procesów produkcji substancji czynnych, wykorzystujących mikroorganizmy istniejące w naturze lub modyfikowane metodami konwencjonalnymi (np. napromienianiem lub mutagenezą chemiczną). Substancje czynne produkowane za pomocą klasycznej fermentacji są to zazwyczaj produkty o małej masie cząsteczkowej, antybiotyki, aminokwasy, witaminy lub węglowodany.

18.13 Produkcja substancji czynnych lub produktów pośrednich na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji obejmuje procesy biologiczne, takie jak namnażanie komórek lub ekstrakcja i oczyszczanie materiału pochodzącego z żywych organizmów. Pewne dodatkowe procesy, takie jak modyfikacja fizykochemiczna, mogą być także częścią procesu produkcyjnego. Stosowane surowce (pożywki, składniki roztworów buforowych) mogą umożliwiać wzrost mikroorganizmów będących zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi. W pewnych przypadkach, ze względu na źródło pochodzenia, metodę przygotowania lub zamierzone zastosowanie danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, może istnieć konieczność kontroli obciążenia biologicznego, zanieczyszczenia wirusami lub endotoksynami w czasie wytwarzania oraz monitorowania stosownych etapów procesu produkcyjnego.

18.14 Wytwórca przeprowadza odpowiednie kontrole na wszystkich etapach wytwarzania w celu zapewnienia wymaganej jakości produktów pośrednich lub substancji czynnej. Pomimo tego, że niniejsze wymagania obejmują zakresem proces od etapu hodowli komórkowej lub fermentacji, należy mieć na uwadze konieczność prowadzenia odpowiedniej kontroli także podczas prowadzenia wcześniejszych etapów produkcji (np. utrzymywania banków komórek). Niniejsze wymagania odnoszą się do hodowli

komórkowej lub fermentacji od momentu, gdy fiolka z banku komórek zostaje wyjęta w celu użycia jej do wytwarzania.

18.15 W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia należy używać odpowiedniego wyposażenia oraz prowadzić kontrolę środowiska. Kryteria akceptacji dotyczące parametrów środowiska i częstotliwości ich monitorowania powinny być wyznaczane z uwzględnieniem etapu produkcji i warunków produkcji (otwartych, zamkniętych albo izolowanych).

18.16 Kontrola procesu obejmuje:

1) utrzymywanie roboczego banku komórek (tam gdzie jest to konieczne);
2) prawidłowość inokulacji i wzrostu hodowli;
3) kontrolę krytycznych parametrów prowadzenia procesu fermentacji lub hodowli komórkowej;
4) monitorowanie procesu wzrostu komórek, ich żywotności (dla większości procesów hodowli komórkowej) i produktywności, tam gdzie ma to zastosowanie;
5) procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek, przy jednoczesnym zabezpieczaniu produktu pośredniego lub substancji czynnej przed zanieczyszczeniem (szczególnie mikrobiologicznym) i przed pogorszeniem jakości;
6) monitorowanie obciążenia biologicznego oraz, tam gdzie jest to konieczne, poziomu endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji;
7) sposoby zabezpieczenia przed skażeniem wirusami, zgodnie z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5A (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

18.17 Jeżeli jest to uzasadnione, należy udowodnić skuteczność usuwania składników pożywek, białek komórek żywiciela użytego do produkcji, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem i wszelkich innych zanieczyszczeń.

18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów

18.20 Dostęp do banku komórek jest ograniczony wyłącznie dla upoważnionych pracowników.

18.21 Banki komórek są przechowywane w warunkach zapewniających zachowanie żywotności komórek i zapobiegających zanieczyszczeniom.

18.22 Przechowuje się zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórek oraz warunków ich przechowywania.

18.23 Tam gdzie ma to zastosowanie, banki komórek są okresowo monitorowane w celu określenia ich przydatności do użycia.

18.24 Wyczerpujące omówienie zagadnień związanych z bankiem komórkowym znajduje się w wytycznej Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5D (Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological or Biological Products).

18.3 Hodowla komórkowa lub fermentacja

18.30 W przypadku konieczności uzupełnienia substratów komórkowych, pożywek, roztworów buforowych lub gazów w warunkach aseptycznych, należy, o ile to możliwe, używać systemów zamkniętych lub izolowanych. Jeżeli inokulacja pierwszego lub kolejnych zbiorników albo operacje uzupełniania pożywek lub roztworów buforowych są prowadzone w otwartych zbiornikach, istnieje system kontroli i odpowiednie procedury, mające na celu minimalizację ryzyka zanieczyszczenia.

18.31 Jeżeli jakość substancji czynnej może być zagrożona zanieczyszczeniem mikrobiologicznym, operacje przebiegające w otwartych naczyniach są wykonywane w boksie biologicznie bezpiecznym lub w środowisku podobnie kontrolowanym.

18.32 Personel jest odpowiednio ubrany i w czasie pracy z hodowlami zachowuje odpowiednie środki ostrożności.

18.33 Krytyczne parametry operacyjne (np. temperatura, pH, parametry mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) są monitorowane w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Wzrost komórek, ich żywotność (dla większości procesów hodowli komórkowej) i, tam gdzie ma to zastosowanie, także ich produktywność, są również monitorowane. Parametry krytyczne będą różne dla różnych procesów, a w przypadku klasycznej fermentacji niektóre parametry (np. żywotność komórek) mogą nie być monitorowane.

18.34 Urządzenia do prowadzenia hodowli komórkowej są czyszczone i sterylizowane po użyciu. Jeżeli jest to potrzebne, urządzenia do fermentacji są czyszczone i poddawane sanityzacji lub sterylizacji.

18.35 Pożywki są sterylizowane przed użyciem, jeżeli jest to konieczne ze względu na zachowanie jakości substancji czynnej.

18.36 Istnieją odpowiednie procedury mające na celu wykrywanie zanieczyszczeń i określanie działań naprawczych podejmowanych w przypadku wystąpienia zanieczyszczenia. Procedury te zawierają wymagania dotyczące oceny wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz opis czyszczenia urządzeń przed

produkcją następnych serii. Organizmy obce wykryte podczas procesów fermentacji powinny zostać zidentyfikowane i, jeżeli jest to konieczne, należy ocenić wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki takiej oceny są uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z wytworzonym materiałem.

18.37 Prowadzone są zapisy dotyczące stwierdzonych przypadków zanieczyszczenia.

18.38 Sprzęt niededykowany jest poddawany, jeżeli jest to uzasadnione, dodatkowym badaniom po jego czyszczeniu między kampaniami produkcyjnymi, w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

18.4 Zbiór, izolowanie i oczyszczanie

18.40 Etapy zbioru, mające na celu zarówno usunięcie komórek lub ich elementów składowych, jak i zebranie elementów składowych komórek, powstałych po rozpadzie komórek, są prowadzone w wyznaczonych miejscach i w określonych urządzeniach zaprojektowanych w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia.

18.41 Procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie lub inaktywacja organizmów stosowanych podczas produkcji oraz eliminacja pozostałości komórkowych i składników pożywek (przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka rozkładu, zanieczyszczenia i utraty jakości), zapewniają otrzymanie produktu pośredniego lub substancji czynnej o odpowiedniej jakości.

18.42 Sprzęt po użyciu jest odpowiednio wyczyszczony i, jeżeli ma to zastosowanie, sanityzowany. Dopuszcza się wielokrotne prowadzenie produkcji serii z pominięciem etapu czyszczenia, jeżeli nie powoduje to obniżenia jakości danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

18.43 Jeżeli używa się otwartych systemów, oczyszczanie jest prowadzone w warunkach środowiska odpowiednich dla zachowania jakości produktu.

18.44 Jeżeli sprzęt jest używany do różnych produktów, może okazać się właściwe przeprowadzenie dodatkowych czynności kontrolnych, takich jak użycie dedykowanych żywic chromatograficznych lub dodatkowych badań.

18.5 Etapy usuwania i inaktywacji wirusów

18.50 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z wytyczną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q5A (Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin).

18.51 W przypadku niektórych procesów, etapy usuwania i inaktywacji wirusów są etapami krytycznymi i są przeprowadzane w zakresie zwalidowanych parametrów.

18.52 Wytwórca podejmuje odpowiednie środki ostrożności w celu zabezpieczenia materiału, który został poddany operacji usuwania lub inaktywacji wirusów, przed potencjalnym wirusowym zanieczyszczeniem pochodzącym z materiału znajdującego się we wcześniejszej fazie procesu (poprzedzającej usuwanie lub inaktywację wirusów). W celu zminimalizowania zagrożenia powtórnego zanieczyszczenia wirusami, procesy w otwartych urządzeniach są prowadzone w wyznaczonych miejscach, oddzielonych od miejsc, w których są prowadzone inne czynności produkcyjne, i obsługiwanych przez oddzielne instalacje wentylacyjne.

18.53 Ten sam sprzęt zwykle nie jest używany w różnych etapach oczyszczania. Jednakże, jeżeli ma być używany ten sam sprzęt, przed ponownym użyciem poddaje się go odpowiedniemu czyszczeniu i sanityzacji. Podejmuje się odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia wirusów z poprzedzających etapów (np. przez sprzęt lub środowisko).

19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych

19.1 Wymagania ogólne

19.10 Nie wszystkie czynności kontrolne określone w przepisach niniejszego załącznika są odpowiednie w przypadku produkcji nowej substancji czynnej do celów badawczych na etapie badań rozwojowych. Pkt 19 określa szczegółowe wymagania, których zastosowanie ogranicza się do produkcji nowej substancji czynnej.

19.11 Czynności kontrolne wykonywane w czasie produkcji substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinny być zgodne z etapem rozwoju produktu leczniczego, którego składnikiem jest dana substancja czynna. Procedury prowadzenia procesu oraz procedury badań są na tyle elastyczne, żeby umożliwiały wprowadzanie stosownych zmian wraz z rozwojem wiedzy o procesie oraz z postępem prac nad produktem leczniczym od badań przedklinicznych do etapów badań klinicznych. Kiedy prace nad rozwojem produktu leczniczego osiągną etap, w którym substancja czynna służy do wyprodukowania produktu leczniczego przeznaczonego do badań klinicznych, wytwórcy zapewnią, że substancje czynne są wytwarzana w odpowiednich pomieszczeniach, przy użyciu odpowiednich procedur produkcji i kontroli w celu zapewnienia jakości danej substancji czynnej.

19.2 Jakość

19.20 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinna przebiegać przy uwzględnieniu wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. Istnieje odpowiednia procedura zatwierdzenia każdej serii.

19.21 Tworzy się niezależny od produkcji Dział Jakości, do którego uprawnień należy podejmowanie decyzji o zatwierdzaniu bądź odrzucaniu każdej serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych.

19.22 Niektóre związane z badaniami funkcje, wykonywane przez Dział Jakości, mogą być realizowane przez inne jednostki organizacyjne.

19.23 Istnieje system kontroli jakości surowców, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i substancji czynnych.

19.24 Problemy występujące w trakcie procesu oraz problemy związane z jakością są oceniane.

19.25 Oznakowanie substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych jest odpowiednio kontrolowane i ma identyfikować materiał jako przeznaczony do celów badawczych.

19.3 Sprzęt i obiekty

19.30 We wszystkich fazach badań klinicznych, w tym podczas procesu wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do użycia w badaniach klinicznych, w tym realizowanego w obiektach lub laboratoriach przeznaczonych do produkcji w małej skali, istnieją procedury, których celem jest zapewnienie, że sprzęt jest kalibrowany, czysty i odpowiedni do stosowania zgodnie z przeznaczeniem.

19.31 Procedury dotyczące używania obiektów zapewniają, że sposób postępowania z materiałami minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

19.4 Kontrola surowców

19.40 Surowce stosowane w produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są poddawane ocenie jakościowej przez przeprowadzenie odpowiednich badań. Jeżeli surowce są dostarczane z wynikami analiz przeprowadzonych przez dostawcę należy je poddać badaniu tożsamości. Jeżeli materiał jest niebezpieczny, można uznać wyniki analiz dostarczone przez dostawcę za wystarczające dane do oceny jakości surowca.

19.41 W niektórych przypadkach, jakość surowców może być określana przed użyciem na podstawie potwierdzenia w reakcji w małej skali (próba technologiczna), a w dalszej kolejności na podstawie wyników badań analitycznych.

19.5 Produkcja

19.50 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych jest udokumentowana w dziennikach laboratoryjnych, raportach serii i w innych odpowiednich dokumentach. Te dokumenty powinny zawierać informacje na temat użycia materiałów produkcyjnych, sprzętu, przebiegu procesu i obserwacji naukowych.

19.51 Oczekiwana wydajność procesu może być bardziej zmienna i mniej zdefiniowana niż oczekiwana wydajność wyznaczana dla procesów przemysłowych. Nie wymaga się prowadzenia badań nad zmiennością wydajności procesu.

19.6 Walidacja

19.60 Walidacja procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych zwykle nie jest wymagana w przypadku produkcji pojedynczej serii substancji czynnej lub gdy zmiany procesu w trakcie badań rozwojowych nad substancją czynną powodują trudności w powieleniu próby. Łączenie kontroli, kalibracji i, tam gdzie jest to możliwe, kwalifikacji sprzętu zapewnia jakość substancji czynnej podczas tej fazy rozwoju.

19.61 Walidacja procesu jest przeprowadzana zgodnie z pkt 12, wówczas gdy serie są produkowane do użytku komercyjnego, nawet, jeżeli takie serie są produkowane jako pilotowe lub na małą skalę.

19.7 Zmiany

19.70 Podczas etapu badań rozwojowych należy spodziewać się zmian wynikających z rozwoju wiedzy i zwiększania skali produkcji. Każda zmiana dotycząca procesu produkcji, specyfikacji lub metod analitycznych będzie właściwie udokumentowana.

19.8 Kontrole laboratoryjne

19.80 Metody analityczne stosowane do oceny jakości substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych nie muszą być na tym etapie poddane walidacji, powinny jednak być oparte na przesłankach naukowych.

19.81 Istnieje system przechowywania prób archiwalnych wszystkich serii. System ten zapewnia, że przechowywana jest odpowiednio duża próba z danej serii, przez odpowiednio długi czas po jej zatwierdzeniu, albo po zakończeniu lub przerwaniu użycia.

19.82 Dla istniejących substancji czynnych, przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych, należy przyjąć pojęcia terminu ważności i terminu powtórnego badania, zdefiniowane w pkt 11.6. Przepisy

określone w pkt 11.6 nie dotyczą nowo opracowanych substancji czynnych, znajdujących się we wczesnej fazie badań klinicznych.

19.9 Dokumentacja

19.90 Istnieje system zapewniający, że informacje uzyskane w trakcie badań rozwojowych i produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są udokumentowane i dostępne.

19.91 Badania rozwojowe i wdrażanie metod analitycznych, wykorzystywanych do oceny jakości przeprowadzanej w celu zwolnienia serii substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, są odpowiednio udokumentowane.

19.92 Należy opracować i wdrożyć system przechowywania zapisów i dokumentacji produkcji i kontroli. System ten zapewni, że dokumenty są przechowywane przez odpowiednio długi czas po zatwierdzeniu albo zakończeniu lub przerwaniu stosowania danej serii substancji czynnej.

Załącznik nr 4

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA DOTYCZĄCE DOKUMENTACJI ZWIĄZANEJ Z WYTWARZANIEM

DOKUMENTY ZWIĄZANE
DOKUMENTACJA GŁÓWNA MIEJSCA PROWADZENIA DZIAŁALNOŚCI

WPROWADZENIE

Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności, zwana dalej „DGM", jest sporządzana przez posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import i zawiera informacje na temat polityki zarządzania jakością oraz działalności przedsiębiorcy, produkcji lub kontroli jakości, operacji wytwarzania prowadzonych w wymienionym miejscu oraz innych ściśle związanych z tym operacji w przylegających i pobliskich budynkach. Jeżeli tylko część operacji wytwórczych jest przeprowadzana w danym miejscu, DGM ma opisywać tylko te operacje, np. analizy, pakowanie.

DGM dostarcza jasnych informacji na temat działalności posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import związanych z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, które mogą być przydatne w ogólnym nadzorze nad przedsiębiorstwem, a także w efektywnym planowaniu i prowadzeniu inspekcji w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

DGM ma zawierać wystarczające informacje, ale, jeżeli to możliwe, nie przekracza 25–30 stron, nie licząc załączników. Zamiast opisu preferowane są plany, rysunki i schematy. DGM wraz z załącznikami powinna być czytelna w przypadku jej wydruku w formacie A4.

DGM jest elementem dokumentacji Systemu Zapewnienia Jakości i jest na bieżąco aktualizowana. Ma swój numer edycji, datę wdrożenia i datę przeglądu. Jest poddawana regularnym przeglądom w celu sprawdzenia, czy jest aktualna i przedstawia aktualną działalność. Dany załącznik do DGM może mieć indywidualną datę wdrożenia, co pozwoli na niezależne ich aktualizowanie.

CEL

Celem niniejszego załącznika jest określenie wymagań dla DGM, które są przydatne dla Głównego Inspektora Farmaceutycznego w planowaniu i przeprowadzaniu inspekcji.

ZAKRES

Niniejszy załącznik dotyczy operacji wytwórczych, takich jak produkcja, pakowanie i etykietowanie, badanie, powtórne etykietowanie, przepakowywanie produktów leczniczych. Niniejszy załącznik może być wykorzystany w przygotowaniu DGM lub odpowiedniego dokumentu u wytwórców substancji czynnych.

ZAWARTOŚĆ DGM

1. INFORMACJE OGÓLNE

1.1 Informacje kontaktowe

1) nazwa i dokładny adres posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import;
2) nazwa i dokładny adres miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej, budynków oraz innych pomieszczeń, gdzie ma miejsce produkcja w miejscach wytwarzania lub w miejscach prowadzenia działalności importowej;
3) dane kontaktowe posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import, w tym numer telefonu dostępnego przez 24 godziny na dobę w przypadku reklamacji i wycofań;
4) numer identyfikacyjny, np. dane GPS lub inny system lokalizacji geograficznej, D–U–N–S (Data Universal Numbering System) miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej.

1.2 Działalność objęta zezwoleniem

1) załącznik nr 1 do DGM zawiera kopię aktualnego zezwolenia na wytwarzanie lub import albo, kiedy ma to zastosowanie, odsyłacz do bazy EudraGMDP, nie dotyczy DGM sporządzonego do wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie lub import;
2) krótki opis działalności wytwórczej lub importowej oraz inne rodzaje działalności objęte zezwoleniami wydawanymi przez właściwe organy, z podaniem zatwierdzonych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych, zakresów wytwarzania lub importu; gdy nie jest to wymagane zakresem zezwolenia na wytwarzanie lub import;
3) załącznik nr 2 do DGM określa rodzaje produktów leczniczych aktualnie wytwarzanych lub importowanych w danym miejscu o ile nie podano ich w załączniku 1 do DGM albo nie są one umieszczone w bazie EudraGMDP;

4) załącznik nr 3 do DGM zawiera listę inspekcji w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzonych w danym miejscu wytwarzania w okresie ostatnich 5 lat; w tym daty inspekcji, nazwę oraz kraj organu przeprowadzającego inspekcje, kopię aktualnego certyfikatu Dobrej Praktyki Wytwarzania albo kiedy ma to zastosowanie odsyłacz do bazy EudraGMDP.

1.3 Inne rodzaje działalności

Opis innych rodzajów działalności poza farmaceutyczną wykonywanych w miejscu wytwarzania lub w miejscu prowadzenia działalności importowej, jeżeli takie występują.

2. SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ

2.1 System zarządzania jakością

1) krótki opis sytemu zarządzania jakością oraz odniesienie do stosowanych standardów;
2) zakres odpowiedzialności personelu, w tym kierownictwa wyższego szczebla, związany z systemem zarządzania jakością;
3) informacja na temat działalności, dla których uzyskano akredytacje i certyfikaty, z datami ich otrzymania i danymi instytucji wydającej.

2.2 Procedura zwalniania produktów leczniczych do obrotu

1) szczegółowy opis kwalifikacji (wykształcenie i doświadczenie) Osoby Wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii i procedurę zwalniania serii;
2) główne założenia procedury certyfikacji i zwalniania serii do obrotu;
3) rola Osoby Wykwalifikowanej podczas kwarantanny i zwalniania produktów gotowych oraz w ocenie zgodności z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu;
4) umowy między Osobami Wykwalifikowanymi w przypadku, gdy w procesie certyfikacji lub zwalniania danej serii bierze udział więcej niż jedna Osoba Wykwalifikowana;
5) oświadczenie na temat stosowania kontroli procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technology) lub zwalniania w czasie rzeczywistym (RTR – Real Time Release) albo zwalniania parametrycznego (PR – Parametric Release).

2.3 Nadzór nad dostawcami i zleceniobiorcami

1) krótkie streszczenie na temat łańcucha dostaw oraz programu audytów zewnętrznych;
2) krótki opis systemu zatwierdzania dostawców, wytwórców substancji czynnych i dostawców innych krytycznych materiałów;
3) środki używane w celu zapewnienia, że wytworzone lub importowane produkty lecznicze są zgodne z wymaganiami dotyczącymi pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (TSE – Transmissable spongiform encephalopathies), określonymi w odrębnych przepisach;
4) środki stosowane w przypadku podejrzenia lub zidentyfikowania sfałszowanych: produktów, produktów luzem (np. niezapakowane tabletki), substancji czynnych, substancji pomocniczych;
5) krótki opis korzystania z usług w zakresie badań, analiz lub innych usług technicznych związanych z wytwarzaniem lub importem i badaniami;
6) lista posiadaczy zezwolenia na wytwarzanie lub import, którym zlecono operacje wytwórcze lub importowe w tym laboratoriów, zawierająca adresy i dane kontaktowe oraz schemat blokowy łańcucha dostaw w zakresie operacji zleconych w tym badań w Kontroli Jakości, np. sterylizacja materiałów opakowaniowych w procesie aseptycznym, badanie materiałów wyjściowych (jako załącznik 4 do DGM);
7) krótki opis dotyczący zakresu odpowiedzialności zleceniobiorcy względem posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import, z uwzględnieniem danych zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (jeżeli nie opisano w pkt 1.2.2).

2.4 Zarządzanie Ryzykiem Jakości (QRM – Quality Risk Management)

1) krótki opis metod QRM stosowanych przez posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import;
2) zakres i cel QRM, w tym krótki opis działań prowadzonych na poziomie korporacji oraz w danym miejscu. Opisuje się zastosowanie systemu QRM, w celu oszacowania ciągłości dostaw.

2.5 Przegląd Jakości Produktu

Krótki opis przyjętych wymagań wykonywania Przeglądu Jakości Produktu.

3. PERSONEL

1) schemat organizacyjny obrazujący układ stanowisk, tytułów w działach zarządzania jakością, produkcji i kontroli jakości (jako załącznik 5 do DGM), uwzględniający kierownictwo wyższego szczebla oraz Osoby Wykwalifikowane;
2) liczba osób zatrudnionych odpowiednio w działach zarządzania jakością, produkcji, kontroli jakości, magazynowania i dystrybucji.

4. POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

4.1 Pomieszczenia

1) krótki opis miejsca wytwarzania lub miejsca prowadzenia działalności importowej, określający wielkość i listę budynków. Jeżeli są wytwarzane lub importowane produkty lecznicze przeznaczone na różne rynki,

np. lokalny, Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych Ameryki, i odbywa się to w różnych budynkach, są one wymienione z przypisaniem do określonego rynku (jeżeli nie określono w pkt 1.1);
2) plan (schemat) lub opis obszarów wytwarzania lub importu ze wskazaniem skali (rysunki architektoniczne lub techniczne nie są wymagane);
3) plany i schematy blokowe obszarów produkcyjnych (jako załącznik 6 do DGM) obrazujące klasyfikację pomieszczeń i różnice ciśnień pomiędzy sąsiadującymi obszarami oraz wskazujące rodzaj prowadzonej działalności produkcyjnej (np. mieszania, napełniania, pakowania) w poszczególnych pomieszczeniach;
4) plany magazynów i obszarów przechowywania, z uwzględnieniem specjalnych obszarów do magazynowania i transportowania (przenoszenia) materiałów o wysokiej toksyczności, niebezpiecznych i uczulających, jeżeli dotyczy;
5) krótki opis szczególnych warunków przechowywania, jeżeli nie uwzględniono na planie, jeżeli ma zastosowanie.

4.1.1 Krótki opis systemów ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji.

Wymagania dotyczące definiowania dostarczanego powietrza, temperatury, wilgotności, różnicy ciśnień i wymian powietrza, recyrkulacji powietrza.

4.1.2 Krótki opis systemów wody

1) wymagania jakościowe dla wytwarzanej wody;
2) schematy systemów (jako załącznik 7 do DGM).

4.1.3 Krótki opis innych istotnych mediów, takich jak para, sprężone powietrze, azot.

4.2 Urządzenia

4.2.1 Wykaz głównych urządzeń produkcyjnych oraz wyposażenia laboratoriów kontroli jakości z zaznaczeniem elementów krytycznych (jako załącznik 8 do DGM).

4.2.2 Czyszczenie i sanityzacja.

Krótki opis metod czyszczenia i sanityzacji powierzchni mających kontakt z produktem (np. czyszczenie ręczne, za pomocą automatycznego systemu czyszczenia na miejscu CIP – Clean–In–Place).

4.2.3 Systemy komputerowe krytyczne dla procesu wytwarzania lub importu z punktu widzenia Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Opis krytycznych systemów komputerowych z punktu widzenia Dobrej Praktyki Wytwarzania (wyłączając wyposażenie sterowane za pomocą Programowalnych Sterowników Logicznych PLC – Programmable Logic Controller).

5. DOKUMENTACJA

1) opis systemu dokumentacji (np. elektroniczna, papierowa);
2) w przypadku gdy dokumenty i zapisy są przechowywane lub archiwizowane poza miejscem wytwarzania lub poza miejscem prowadzenia działalności importowej (z włączeniem danych związanych z monitorowaniem działań niepożądanych, jeżeli dotyczy): wykaz rodzajów dokumentacji, zapisów, nazwa i adres miejsca przechowywania oraz określenie czasu potrzebnego na pobranie dokumentów z danego miejsca archiwizacji.

6. PRODUKCJA

6.1. Rodzaje produktów

1) rodzaje wytwarzanych lub importowanych produktów leczniczych:
a) lista wytwarzanych lub importowanych postaci farmaceutycznych produktów leczniczych dla ludzi i zwierząt,
b) lista postaci farmaceutycznych badanych produktów leczniczych wytwarzanych lub importowanych do badań klinicznych; w przypadku gdy proces wytwarzania tych produktów różni się od procesu wytwarzania produktów komercyjnych, należy podać informację dotyczącą obszarów produkcyjnych i personelu;
2) substancje toksyczne lub niebezpieczne (np. o wysokiej aktywności farmakologicznej lub właściwościach uczulających);
3) rodzaje produktów leczniczych wytwarzanych lub importowanych w obszarach dedykowanych lub metodą kampanijną, jeżeli dotyczy;
4) zastosowania kontroli procesu w czasie rzeczywistym (PAT – Process Analytical Technology), jeżeli dotyczy: ogólny opis stosowanej technologii oraz związane z procesem systemy komputerowe.

6.2 Walidacja procesowa

1) krótki opis ogólnej polityki walidacji procesu;
2) polityka przerabiania lub powtórnego przetwarzania.

6.3 Zarządzanie materiałami i magazynowanie

1) metody postępowania z materiałami wyjściowymi, materiałami opakowaniowymi, produktami luzem i produktami końcowymi, w tym pobieranie prób, kwarantanna, zwalnianie i magazynowanie;
2) metody postępowania z materiałami i produktami odrzuconymi.

7. KONTROLA JAKOŚCI

Opis działań Kontroli Jakości w zakresie prowadzenia badań fizycznych, chemicznych, mikrobiologicznych i biologicznych.

8. DYSTRYBUCJA, REKLAMACJE, WADY I WYCOFANIE PRODUKTU LECZNICZEGO

8.1 Dystrybucja (w części, za którą odpowiedzialność ponosi posiadacz zezwolenia na wytwarzanie lub import)

1) rodzaje przedsiębiorstw (np. hurtownie farmaceutyczne, hurtownie farmaceutyczne produktów leczniczych weterynaryjnych, wytwórcy, importerzy), którym są dostarczane produkty lecznicze, i ich lokalizacje (np. obszar Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej);
2) opis systemu stosowanego w celu sprawdzenia, że odbiorca jest uprawniony do otrzymywania produktów leczniczych od posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import;
3) krótki opis systemu mającego na celu zapewnienie odpowiednich warunków w czasie transportu, np. monitoring, kontrola temperatury;
4) wprowadzone wymagania dystrybucji produktów leczniczych i metody pozwalające na prześledzenie całej drogi tego produktu;
5) środki podjęte w celu zapobiegania dostawaniu się produktów leczniczych do nielegalnego łańcucha dostaw.

8.2 Reklamacje, wady i wycofanie produktu leczniczego

Krótki opis systemu postępowania z reklamacjami, wadami i wycofaniem produktu leczniczego.

9. INSPEKCJE WEWNĘTRZNE

Krótki opis systemu inspekcji wewnętrznych z naciskiem na kryteria wyboru obszarów do inspekcji, rozwiązań organizacyjnych i działań następczych.

Załącznik nr 5

DODATKOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

ANEKS 1[14)]
WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w Aneksie 1 określenia oznaczają:
1) aseptyczność – stan kontroli osiągany przez wykorzystanie sterylnego obszaru do pracy i wykonywanie czynności w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczenia mikrobiologicznego otwartego jałowego produktu;
2) bariera – fizyczna przegroda zapewniająca ochronę obszaru aseptycznego wytwarzania (zwykle klasy A) przez oddzielenie go od środowiska otoczenia, w szczególności z wykorzystaniem częściowo lub całkowicie technologii barierowych (np. RABS albo izolatory);
3) czyszczenie – proces usuwania zanieczyszczeń, np. pozostałości produktu lub środków dezynfekcyjnych;
4) czas równoważenia – czas, który upływa pomiędzy osiągnięciem temperatury sterylizacji w punkcie odniesienia a osiągnięciem temperatury sterylizacji we wszystkich punktach wsadu (załadunku);
5) dekontaminacja – ogólny proces usuwania lub obniżania poziomu zanieczyszczeń (chemicznych, odpadów produkcyjnych, pozostałości materiałów lub produktów, drobnoustrojów) z obszaru, przedmiotu lub osoby, którego metoda (np. czyszczenie, dezynfekcja, sterylizacja) powinna zostać wybrana i zwalidowana w celu osiągnięcia poziomu czystości odpowiedniego do zamierzonego zastosowania;
6) dekontaminacja biologiczna – proces, który eliminuje zdolne do życia obciążenie biologiczne (zdolny do życia bioburden) za pomocą sporobójczych środków chemicznych;
7) depirogenizacja – proces usuwania lub inaktywacji pirogenów (np. endotoksyn) do określonej minimalnej ilości;
8) dezynfekcja – proces, w którym zmniejszenie liczby drobnoustrojów następuje przez nieodwracalne działanie środka niszczącego drobnoustroje, na ich strukturę lub metabolizm, do poziomu uznanego za odpowiedni do określonego celu;
9) dopływ powietrza klasy A – proces, w którym powietrze przepływa przez filtr skwalifikowany jako zdolny do wytwarzania powietrza klasy A pod względem cząstek całkowitych, ale w przypadku którego nie ma wymogu prowadzenia ciągłego monitorowania cząstek całkowitych ani spełniania limitów czystości mikrobiologicznej obowiązujących podczas monitorowania dla klasy A (stosowany w szczególności do ochrony całkowicie zakorkowanych fiolek, w których kapsel nie został jeszcze zaciśnięty);
10) ekstrahowalne składniki – substancje chemiczne, które migrują do produktu lub przetwarzanego materiału z powierzchni urządzeń procesowych narażonych na działanie stosowanego rozpuszczalnika w procesie wytwarzania w skrajnych warunkach;
11) endotoksyna – substancja pirogenna (tj. lipopolisacharyd) obecna w ścianie komórek bakterii Gram-ujemnych, która po podaniu może powodować reakcje u pacjentów (od gorączki do śmierci);
12) filtr HEPA – wysokowydajny filtr zatrzymujący cząstki stałe, zgodny z odpowiednią normą międzynarodową;
13) filtr sterylizujący – filtr, który po odpowiednim zwalidowaniu usuwa określone obciążenie biologiczne z płynu lub gazu, tworząc sterylny odciek (filtrat), który ma zazwyczaj rozmiar porów równy lub mniejszy niż 0,22 μm;
14) interwencja korygująca – działanie wykonane w celu naprawienia lub uregulowania aseptycznego procesu wytwarzania w trakcie jego realizacji, nieprzeprowadzane z określoną częstotliwością w rutynowym procesie aseptycznym, np. usuwanie zablokowanych elementów, postępowanie na wypadek wycieku, regulacja czujników, wymiana elementów wyposażenia;
15) interwencja krytyczna – interwencja korygująca lub interwencja rutynowa w strefie krytycznej;
16) interwencja rutynowa – działanie, które stanowi integralną część procesu aseptycznego i jest przeprowadzane podczas konfiguracji, montażu, rutynowych operacji w procesie lub podczas monitorowania procesu (np. montaż aseptyczny, uzupełnianie pojemników, pobieranie próbek środowiskowych), wymagane przez procedurę lub instrukcje postępowania w celu wykonania procesu aseptycznego;
17) izokinetyczna głowica próbkująca – głowica próbkująca zaprojektowana tak, aby w jak najmniejszym stopniu zakłócać ruch powietrza, żeby do dyszy przedostawały się te same cząstki, które przeszłyby przez dany obszar, gdyby dyszy tam nie było, tj. stan i warunki próbkowania, w których średnia prędkość powietrza wchodzącego do wlotu sondy próbkującej jest prawie taka sama (± 20 %) jak średnia prędkość przepływu powietrza w tym miejscu;

14) Aneks w brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

18) izolator – obudowa (jednostka), której wnętrze może podlegać powtarzalnej dekontaminacji biologicznej wnętrza z wewnętrzną strefą roboczą spełniającą warunki klasy A, która zapewnia ciągłą izolację jej wnętrza od środowiska zewnętrznego (np. otaczającego powietrza w pomieszczeniu czystym i personelu);
19) izolator typu zamkniętego – izolator, który jest szczelny przez cały czas pracy i w którym w celu ochrony jego wnętrza przed zanieczyszczeniem transfer materiału odbywa się przez aseptyczne połączenie z wyposażeniem pomocniczym zamiast korzystania z otworów technologicznych łączących izolator z otaczającym środowiskiem;
20) izolator typu otwartego – izolator zaprojektowany tak, aby umożliwić ciągłe lub okresowe dodawanie lub wyprowadzanie materiałów przez jeden lub więcej otworów technologicznych podczas prowadzenia operacji, w którym otwory są zaprojektowane w taki sposób, aby wykluczyć wnikanie zanieczyszczeń z zewnątrz do izolatora (np. przez zapewnienie nadciśnienia w sposób ciągły);
21) jałowość – brak obecności zdolnych do życia drobnoustrojów (warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej);
22) jednokierunkowy przepływ powietrza – przepływ powietrza, w którym powietrze przepływa w jednym kierunku w sposób stały i jednorodny oraz z wystarczającą prędkością, aby w powtarzalny sposób usuwać cząstki z krytycznego obszaru wytwarzania lub testowania;
23) jednostka tworząca kolonię (j.t.k.) – pojedyncza wykrywalna kolonia, która pochodzi z jednego lub więcej drobnoustrojów (jednostki tworzące kolonie są zazwyczaj wyrażone jako j.t.k na ml dla prób w postaci płynnej, j.t.k na m^3 dla prób powietrza lub j.t.k. na próbę dla prób na podłożu stałym, takim jak płytki sedymentacyjne lub kontaktowe);
24) jednostka z jednokierunkowym przepływem powietrza (ang. Unidirectional Airflow Unit, zwana dalej „UDAF") – komora zasilana filtrowanym powietrzem o jednokierunkowym przepływie (wcześniej określana jako jednostka laminarnego przepływu powietrza lub LAF);
25) klasyfikacja pomieszczeń czystych – metoda oceny poziomu czystości powietrza w odniesieniu do specyfikacji pomieszczenia czystego lub urządzenia zapewniającego powietrze czyste przez pomiar całkowitej liczby cząstek w jednostce objętości;
26) końcowa obróbka cieplna przeprowadzona po procesie aseptycznym – obróbka stosowana po przetwarzaniu aseptycznym, zapewniająca poziom sterylności (jałowości, SAL) $\leq 10^6$ w przypadku, gdy nie są spełnione wymagania dotyczące sterylizacji parą wodną (np. $F_0 \geq 8$ min) i mogąca również wpływać korzystnie na zniszczenie wirusów, których nie można usunąć przez filtrację;
27) kwalifikacja pomieszczenia czystego – metoda oceny, czy pomieszczenie czyste lub urządzenie zapewniające czyste powietrze są odpowiednie do ich planowanego przeznaczenia;
28) kwalifikacje ubierania – program, który wstępnie i okresowo potwierdza zdolność personelu do prawidłowego ubierania się w czystą odzież;
29) limit alarmowy – odpowiednie kryteria (np. limit zanieczyszczeń mikrobiologicznych lub limit cząstek) w ramach systemu wczesnego ostrzegania o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków operacyjnych i stanu zwalidowanego (co nie w każdym przypadku stanowi wskazanie do podjęcia działań naprawczych, ale wymaga odpowiedniej kontroli i dalszych działań następczych w celu rozwiązania potencjalnego problemu), ustalany w oparciu o rutynowe dane z analizy trendów i kwalifikacji (i szereg parametrów, w tym niekorzystne trendy, pojedyncze przekroczenia od ustalonego limitu lub powtarzające się zdarzenia) oraz podlegający okresowemu przeglądowi;
30) limit działania – odpowiednie kryteria (np. limit zanieczyszczeń mikrobiologicznych lub limit cząstek), których przekroczenie wymaga przeprowadzenia odpowiedniego postępowania wyjaśniającego i podjęcia działań naprawczych w oparciu o wyniki tego postępowania;
31) liofilizacja (zamrażanie-suszenie) – fizyczno-chemiczny proces suszenia mający na celu usunięcie rozpuszczalników na drodze sublimacji z układów wodnych i niewodnych, przede wszystkim w celu ochrony stabilności produktu lub materiału;
32) martwa odnoga – długość rury większa niż jej 3 średnice wewnętrzne, w której nie jest zapewniona cyrkulacja płynu, a płyn może pozostać w stanie statycznym;
33) miejscowy izolat – reprezentatywne drobnoustroje z miejsca wytwarzania, które są często odzyskiwane przez monitorowanie środowiska w obrębie sklasyfikowanej strefy (obszarów), w szczególności obszarów klas A i B, oraz monitorowanie personelu lub pozytywne wyniki badań sterylności;
34) najgorszy przypadek – zestaw warunków obejmujących ograniczenia i okoliczności przetwarzania, w tym w ramach standardowych procedur operacyjnych, które stwarzają największe szanse na awarię, niepowodzenie procesu lub ryzyko dla produktu (w porównaniu z warunkami idealnymi) i mające największy potencjał wpływu, ale niekoniecznie skutkujące niepowodzeniem dla produktu lub procesu;
35) napełnianie pożywką – metoda oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla drobnoustrojów;

36) obciążenie biologiczne (ang. bioburden, zwane dalej „bioburden") – całkowita liczba drobnoustrojów powiązana szczególnie z personelem, środowiskiem produkcyjnym (powietrze i powierzchnie), urządzeniami, opakowaniami produktu, surowcami (w tym wodą), materiałami stosowanymi w procesie wytwarzania lub końcowymi produktami;
37) obszar czysty – obszar o określonych standardach czystości w zakresie liczby cząstek i czystości mikrobiologicznej, zwykle obejmujący kilka połączonych pomieszczeń czystych;
38) obszar sklasyfikowany – obszar obejmujący określoną liczbę pomieszczeń czystych;
39) okno przelotowe – śluza powietrzna o zazwyczaj małym rozmiarze;
40) operator – każda osoba uczestnicząca w operacji przetwarzania (procesie wytwarzania), w tym przy konfiguracji linii, napełnianiu, konserwacji, lub inny personel związany z wykonywaniem czynności produkcyjnych;
41) pacjent – człowiek lub zwierzę, w tym uczestnik badania klinicznego;
42) parison – rurka, tuba, kształtka z polimeru wytłaczanego przez maszynę w technologii BFS, z której są formowane pojemniki;
43) pierwsze powietrze – przefiltrowane powietrze, którego przepływ nie został zakłócony przez czynniki mogące potencjalnie spowodować jego zanieczyszczenie przed dotarciem do strefy krytycznej (gdzie jest eksponowany produkt lub powierzchnie mające kontakt z produktem);
44) pirogen – substancja wywołująca reakcję, włącznie z gorączką u pacjentów po wstrzyknięciu do organizmu;
45) produkcja kampanijna – wytwarzanie serii tego samego produktu jedna po drugiej w ustalonym okresie, ze ścisłym przestrzeganiem zatwierdzonych środków kontroli;
46) produkt sterylny – jeden lub więcej elementów po procesie sterylizacji lub wytworzonych w warunkach aseptycznych ostatecznie tworzących sterylną substancję czynną lub końcowy sterylny produkt leczniczy, takie jak pojemniki, systemy zamknięcia, składniki końcowego produktu leczniczego, produkt po sterylizacji końcowej;
47) pomieszczenie czyste – pomieszczenie zaprojektowane, utrzymywane i kontrolowane w celu zapobiegania zanieczyszczeniu cząstkami i zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu produktów leczniczych, przeznaczone do określonego celu i utrzymujące odpowiedni poziom czystości powietrza;
48) powierzchnia krytyczna – powierzchnia, która może mieć bezpośredni kontakt ze sterylnym produktem lub bezpośrednio wpływać na jałowość produktu, pojemnika oraz systemu zamknięcia, która powinna być sterylna przed rozpoczęciem procesu wytwarzania i zachowana przez cały czas przetwarzania;
49) przetwarzanie aseptyczne – działania wykonywane w odniesieniu do sterylnego produktu lub sprzętu w kontrolowanym środowisku, w którym uregulowano dostarczanie powietrza i materiałów oraz czynności personelu w celu zapobiegania zanieczyszczeniom mikrobiologicznym, endotoksynami, pirogenami i cząstkami stałymi;
50) ręczne przetwarzanie aseptyczne – proces przetwarzania aseptycznego, w którym operator ręcznie wykonuje czynności przy przygotowaniu, napełnianiu lub zamykaniu otwartego pojemnika ze sterylnym produktem;
51) sterylizacja końcowa – zastosowanie letalnego środka sterylizującego lub letalnych warunków na produkt w jego końcowym pojemniku w celu osiągnięcia ustalonego z góry poziomu zapewnienia jałowości (SAL) wynoszącego 10^6 lub więcej (np. teoretyczne prawdopodobieństwo obecności pojedynczego zdolnego do życia drobnoustroju na wysterylizowanej jednostce lub w wysterylizowanej jednostce jest niewiększe niż 1 na milion);
52) sterylizacja na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów (ang. „overkill") – proces, który jest wystarczający, aby zapewnić co najmniej 12 $\log_{10}$ redukcji drobnoustrojów przy minimalnej wartości D wynoszącej 1 minutę;
53) Strategia Kontroli Zanieczyszczeń (ang. Contamination Control Strategy, zwana dalej „CCS") – planowany zestaw kontroli drobnoustrojów, endotoksyn, pirogenów i cząstek, wynikający z obecnego poziomu znajomości produktu i procesu, które potwierdzają powtarzalność procesu i jakość produktu, który to zestaw kontroli może obejmować parametry i cechy powiązane z substancjami czynnymi, substancjami pomocniczymi oraz materiałami i składnikami produktu leczniczego, warunki funkcjonowania obiektu i urządzeń, badania wewnątrzprocesowe, badania produktu końcowego zgodnie ze specyfikacją i z tym zestawem kontroli są powiązane metody i częstotliwość monitorowania i badań;
54) strefa krytyczna – wyznaczone miejsce w obszarze przetwarzania aseptycznego, w którym produkt i powierzchnie krytyczne są narażone na działanie środowiska;
55) symulacja procesu aseptycznego (ang. Aseptic Process Simulation, zwana dalej „APS") – symulacja całego procesu aseptycznego wytwarzania w celu sprawdzenia zdolności procesu do zapewnienia jałowości produktu, która obejmuje wszystkie działania aseptyczne związane z rutynową produkcją, np.

montaż sprzętu oraz przygotowanie, napełnianie, liofilizację i procesy zamykania produktu, stosownie do potrzeb;

56) system barier o ograniczonym dostępie (ang. Restricted Access Barrier System, zwany dalej „RABS") – system, którego wewnętrzne powierzchnie są dezynfekowane i odkażane środkiem sporobójczym, zapewniający zamknięte, ale nie w pełni uszczelnione środowisko spełniające określone warunki jakości powietrza (klasa A dla przetwarzania aseptycznego) oraz wykorzystujący obudowę ze sztywnymi ścianami i zintegrowane rękawice w celu oddzielenia jego wnętrza od otoczenia środowiska pomieszczenia czystego; operatorzy używają rękawic, kombinezonów, RTP (system szybkiego transferu) i innych zintegrowanych portów transferowych do wykonywania manipulacji lub przenoszenia materiałów do wnętrza RABS. W zależności od projektu drzwi są otwierane rzadko i tylko w ściśle określonych warunkach;

57) system szybkiego transferu (ang. Rapid Transfer Port, zwany dalej „RTP") – system używany do przenoszenia przedmiotów do RABS lub izolatorów, który minimalizuje ryzyko dla strefy krytycznej (np. pojemnik do szybkiego transferu z portem alfa i beta);

58) system wodny – system wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody, zwykle zgodny z wymaganiami określonymi w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei, np. woda oczyszczona i woda do wstrzykiwań (WFI);

59) system zamknięty – system, w którym produkt nie jest eksponowany na działanie otaczającego środowiska (np. przez zastosowanie wyposażenia do produktów luzem, takiego jak zbiorniki lub worki, które są połączone ze sobą za pomocą rurociągów lub przewodów) i w przypadku stosowania do produktów sterylnych jest sterylizowany po wykonaniu połączeń (np. systemy wielokrotnego użytku stosowane w dużej skali przy wytwarzaniu substancji czynnej, układy jednorazowych worków i kolektorów stosowane przy wytwarzaniu produktów biologicznych) oraz nie jest otwierany do czasu zakończenia określonych czynności wytwórczych (definiowany termin nie odnosi się do takich systemów jak RABS i izolator);

60) system jednorazowego użytku (ang. Single Use Systems, zwany dalej „SUS") – system, w którym elementy mające kontakt z produktem są używane tylko raz w celu zastąpienia sprzętu wielokrotnego użytku, takiego jak linie przesyłowe ze stali nierdzewnej lub pojemniki do przechowywania produktu luzem, stosowany w procesach produkcyjnych produktów sterylnych i zazwyczaj składający się z elementów jednorazowego użytku (np. torby, filtry, rurki, przewody, złącza, butelki do przechowywania i czujniki);

61) surowiec – wszelkie składniki przeznaczone do stosowania w wytwarzaniu produktu sterylnego, w tym te, które mogą nie występować w końcowym produkcie leczniczym;

62) śluza powietrzna – zamknięta przestrzeń z blokadą jednoczesnego otwarcia drzwi, wykonana w celu utrzymania kontroli ciśnienia powietrza pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami (zazwyczaj o różnych klasach czystości powietrza), która ma na celu uniemożliwienie przedostawania się zanieczyszczeń cząstkami stałymi i drobnoustrojami z obszaru o niższym poziomie kontroli;

63) środek sporobójczy – środek niszczący zarodniki spory bakteryjne i grzybicze, gdy jest stosowany w odpowiednim stężeniu przez określony czas kontaktu (powinien zabijać wszystkie drobnoustroje wegetatywne);

64) technologia Rozdmuchiwania-Napełniania-Zatapiania (ang. Blow-Fill-Seal, zwana dalej „BFS") – zautomatyzowany proces napełniania, w którym pojemniki są formowane metodą rozdmuchu z termoplastycznego granulatu, napełniane produktem, a następnie zamykane w ciągłym, zintegrowanym, automatycznym procesie i przy wykorzystaniu której to technologii najpopularniejsze typy maszyn to typ Shuttle (cięcie parison) i typ Rotary (zamknięcie parison);

65) technologia Formowania-Napełniania-Zatapiania (ang. Form-Fill-Seal, zwana dalej „FFS") – zautomatyzowany proces napełniania (zwykle stosowany w przypadku produktów poddanych końcowej sterylizacji), podczas którego główny pojemnik jest skonstruowany z ciągłej płaskiej rolki folii opakowaniowej, gdzie jednocześnie w procesie ciągłym następuje napełnianie uformowanego pojemnika produktem i zamykanie poprzez zgrzewanie napełnionych pojemników, mogący wykorzystywać system pojedynczej wstęgi (w którym pojedyncza płaska rolka folii jest owinięta wokół siebie, tworząc wnękę) lub system podwójnej wstęgi (w którym dwie płaskie rolki folii są łączone razem w celu utworzenia wnęki), często za pomocą form próżniowych lub gazów pod ciśnieniem (uformowaną wnękę wypełnia się, uszczelnia i tnie na sekcje, a folie zazwyczaj składają się z materiału polimerowego, folii powlekanej polimerem lub innego odpowiedniego materiału);

66) test integralności filtra – test potwierdzający, że filtr (do filtracji produktu lub gazu albo filtr w systemie HVAC) zachowuje swoje właściwości i nie został uszkodzony podczas przenoszenia, instalacji lub w trakcie użytkowania;

67) test retencji bakterii – test wykonywany w celu potwierdzenia, że filtr może usunąć bakterie z gazu lub cieczy, przeprowadzany zwykle przy użyciu wzorcowego drobnoustroju (*Brevundimonas diminuta*) przy minimalnym stężeniu 10^7 jednostek tworzących kolonię/cm^2;
68) turbulentny przepływ powietrza – przepływ powietrza, w którym powietrze, które nie jest jednokierunkowe, przepłukuje pomieszczenie czyste przez rozcieńczanie przepływu mieszanego oraz zapewnia utrzymanie akceptowalnej jakości powietrza;
69) urządzenie do wykonywania aseptycznych połączeń (ang. Intrinsic sterile connection device) – urządzenie, które zmniejsza ryzyko zanieczyszczenia podczas procesu łączenia (uszczelnienia mechaniczne lub termozgrzewalne);
70) wartość D – wartość parametru sterylizacji (czas trwania lub dawka pochłonięta) wymagana do zmniejszenia liczby zdolnych do życia organizmów do 10 % liczby początkowej;
71) wartość Z – różnica temperatur, która prowadzi do 10-krotnej zmiany wartości D wskaźników biologicznych;
72) wskaźnik biologiczny (ang. Biological Indicator, zwany dalej „BI") – populacja drobnoustrojów wybierana i zatwierdzana na podstawie odporności na dany proces, zaszczepiona na odpowiednim podłożu (np. roztwór, pojemnik lub zamknięty system) i umieszczona w sterylizatorze lub załadunku sterylizatora lub miejscu pomieszczenia w celu określenia skuteczności cyklu sterylizacji lub dezynfekcji realizowanej poprzez proces fizyczny lub chemiczny (wartość współczynnika D dla stosowanej serii wskaźnika biologicznego, liczba drobnoustrojów i czystość definiują jakość BI);
73) wycofanie z użycia – stan, w którym gdy proces jest zakończony, urządzenie lub pomieszczenie czyste są zamknięte i nie zostaną ponownie wykorzystane;
74) wymywalne składniki – substancje chemiczne, które migrują z powierzchni kontaktu z produktem z urządzeń procesowych lub pojemników do produktów w warunkach normalnego użytkowania lub podczas przechowywania;
75) zakażenie – zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się;
76) zanieczyszczenie – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze mikrobiologicznym (drobnoustrojów lub pirogenów) lub cząstek pochodzenia obcego do surowca, produktu pośredniego, substancji czynnej lub produktu leczniczego podczas procesu produkcji, pobierania prób, pakowania, przepakowywania, przechowywania lub transportu, które mogą mieć potencjalnie negatywny wpływ na jakość produktu.

Użyte w Aneksie 1 skróty oznaczają:
1) EDI – elektrodejonizacja (ang. elektrodeionization);
2) EO – tlenek etylenu (ang. ethylene oxide);
3) HVAC – system wentylacji i klimatyzacji (ang. Heating, Ventilation and Air Condition);
4) QRM – Zarządzanie Ryzykiem Jakości (ang. Quality Risk Management);
5) PQS – Farmaceutyczny System Jakości (ang. Pharmaceutical Quality System);
6) PUPSIT – test integralności filtra po sterylizacji przed użyciem (ang. Pre-Use Post Sterilisation Integrity Testing);
7) SVP & LVP – stosowanie małych i dużych pojemników w technologii wytwarzania produktów do podania pozajelitowego (ang. Small and Large Volume Parental);
8) TOC – całkowity węgiel organiczny (ang. Total Organic Carbon);
9) WFI – woda do wstrzykiwań (ang. Water For Injection);
10) BI – wskaźnik biologiczny (ang. Biological Indicator).

1. Cel i zakres

Celem niniejszego aneksu jest przedstawienie zasad dotyczących wytwarzania produktów sterylnych. Niektóre zasady i wymagania, takie jak strategia kontroli zanieczyszczeń, projektowanie pomieszczeń, klasyfikacja pomieszczeń czystych, kwalifikacja, walidacja, monitorowanie i ubieranie się personelu, mogą być wykorzystywane w odniesieniu do wytwarzania innych produktów, które nie są deklarowane jako sterylne, takich jak płyny, kremy, maści i biologiczne produkty pośrednie o niskim bioburdenie, w przypadku których ważna jest ich kontrola i obniżenie poziomu zanieczyszczeń mikrobiologicznych, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami. W przypadku gdy wytwórca zdecyduje się zastosować zasady zawarte w niniejszym aneksie w odniesieniu do produktów niesterylnych, powinien jasno udokumentować, które zasady stosuje, oraz wykazywać zgodność z tymi zasadami.

Wytwarzanie produktów sterylnych obejmuje różne: produkty (sterylne substancje czynne lub pomocnicze, bezpośredni sterylny materiał opakowaniowy, sterylną końcową postać farmaceutyczną produktu leczniczego), wielkości opakowań (opakowania jednodawkowe i wielodawkowe), procesy (od procesów ręcznych do wysoce zautomatyzowanych systemów) oraz technologie (np. biotechnologia, klasyczne systemy

wytwarzania małych cząsteczek, systemy zamknięte). Niniejszy aneks zawiera ogólne wymagania, które powinny być stosowane przy projektowaniu i kontrolowaniu obiektów produkcyjnych, urządzeń, systemów i procedur wykorzystywanych podczas wytwarzania produktów sterylnych, z zastosowaniem zasad Zarządzania Ryzykiem Jakości, aby zapobiec zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami w produkcie końcowym.

QRM ma zastosowanie do niniejszego aneksu i zazwyczaj nie będzie wymieniony w poszczególnych punktach. Tam, gdzie są określone konkretne wartości graniczne, częstotliwości lub zakresy, należy je traktować jako wymagania minimalne. Zostały one ustalone na podstawie doświadczeń właściwych organów, wynikających z ujawnionych zdarzeń, które wpłynęły na bezpieczeństwo pacjentów.

2. Reguła

2.1. Wytwarzanie produktów sterylnych podlega specjalnym wymaganiom w celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz zanieczyszczenia cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami, które obejmują co najmniej:

i. obiekty, sprzęty i procesy powinny być odpowiednio zaprojektowane, kwalifikowane lub walidowane oraz, w stosownych przypadkach, poddane bieżącej weryfikacji według odpowiedniego rozdziału, aneksu lub załącznika do rozporządzenia;

ii. w celu szybkiego wykrywania potencjalnych zanieczyszczeń w środowisku i produkcie oraz zwiększenia ochrony produktu przed potencjalnymi zewnętrznymi źródłami zanieczyszczenia endotoksynami, pirogenami, cząstkami stałymi i zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi pochodzącymi od personelu, z materiałów i otaczającego środowiska należy rozważyć zastosowanie odpowiednich technologii, np. systemu barier ograniczających, izolatorów, systemów robotycznych, szybkich lub alternatywnych metod, systemów ciągłego monitorowania;

iii. personel powinien posiadać odpowiednie kwalifikacje, doświadczenie, przeszkolenie i odpowiednio się zachowywać, w szczególności uwzględniając zasady związane z ochroną produktu sterylnego podczas procesów wytwarzania, w tym pakowania i dystrybucji;

iv. procesy i systemy monitorowania wytwarzania produktów sterylnych powinny być zaprojektowane, instalowane i uruchamiane, kwalifikowane, monitorowane i regularnie poddawane przeglądowi przez personel posiadający odpowiednią wiedzę na temat procesów wytwarzania, inżynierii i mikrobiologii;

v. surowce i materiały opakowaniowe powinny być odpowiednio kontrolowane i testowane w celu zapewnienia, że poziom bioburdenu, endotoksyn lub pirogenów jest odpowiedni do ich zastosowania.

2.2. Procesy, wyposażenie, obiekty i działalność produkcyjna powinny być zarządzane zgodnie z zasadami QRM w celu zapewnienia proaktywnych środków identyfikacji ryzyka, naukowej oceny i kontrolowania potencjalnych zagrożeń dla jakości produktu. W przypadku stosowania alternatywnego podejścia powinno być ono poparte odpowiednim uzasadnieniem, oceną ryzyka i środkami obniżenia ryzyka oraz realizować cel określony w niniejszym aneksie.

Na początku QRM powinien dotyczyć odpowiedniego zaprojektowania obiektu produkcyjnego, sprzętów i procesów, następnie wdrożenia dobrze zaprojektowanych procedur, a na końcu zastosowania systemów monitorowania jako elementów wykazujących, że projekt i procedury zostały prawidłowo wdrożone i działają nieprzerwanie zgodnie z oczekiwaniami. Samo monitorowanie lub wykonywanie badań i testów nie daje pewności co do osiągnięcia jałowości produktu.

2.3. W całym obiekcie należy wdrożyć CCS w celu określenia wszystkich krytycznych punktów kontroli, oceny skuteczności wszystkich kontroli (kontrole projektu, proceduralne, techniczne i organizacyjne) oraz środków monitorowania zastosowanych w celu zarządzania ryzykiem dla jakości i bezpieczeństwa produktów. Wspólna dla obiektu strategia CCS powinna ustanowić solidną gwarancję zapobiegania zanieczyszczeniom. CCS powinna być poddawana aktywnemu przeglądowi i, w stosownych przypadkach, powinna być aktualizowana oraz przyczyniać się do ciągłego doskonalenia metod produkcji i kontroli. Skuteczność CCS powinna być elementem okresowego przeglądu zarządzania. W przypadku gdy stosowane systemy kontroli są odpowiednio zarządzane, mogą one nie wymagać zmiany, ale powinny być wymienione w CCS i należy rozumieć oddziaływania między tymi systemami.

2.4. Kontrola zanieczyszczenia i kroki podjęte w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia drobnoustrojami, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami obejmują szereg powiązanych ze sobą działań i środków. Są one zazwyczaj oceniane, kontrolowane lub monitorowane indywidualnie, ale ich całkowita skuteczność powinna być rozpatrywana łącznie.

2.5. Rozwój CCS wymaga szczegółowej wiedzy technicznej i wiedzy o procesie. Potencjalne źródła zanieczyszczenia to zanieczyszczenia mikrobiologiczne i komórkowe (np. pirogeny, endotoksyny), jak również cząstki stałe (np. odłamki szkła i inne cząstki, które są widoczne albo niewidoczne okiem nieuzbrojonym).

Elementy, które należy uwzględnić w CCS, dotyczą w szczególności:
i. projektu, zarówno wytwórni farmaceutycznej, jak i procesów oraz powiązanej z tym dokumentacji;
ii. pomieszczeń i wyposażenia;
iii. personelu;
iv. systemów pomocniczych;
v. kontroli surowców, w tym kontroli wewnątrzprocesowych;
vi. pojemników na produkty i zamknięcia pojemników;
vii. zatwierdzania dostawcy, np. kluczowych dostawców materiałów, usługi sterylizacji materiałów, SUS, usług krytycznych;
viii. zarządzania działaniami zleconymi oraz dostępności lub przekazywania krytycznych informacji między stronami, np. dotyczących usługi sterylizacji;
ix. zarządzania ryzykiem procesowym;
x. walidacji procesów;
xi. walidacji procesów sterylizacji;
xii. konserwacji zapobiegawczej (w tym planowanych i nieplanowanych konserwacji), tj. utrzymania wyposażenia, systemów pomocniczych i sprzętu w standardzie, który zapewnia brak dodatkowego ryzyka zanieczyszczenia;
xiii. czyszczenia i dezynfekcji;
xiv. systemów monitorowania, w tym oceny możliwości wprowadzenia naukowo uzasadnionych, alternatywnych metod optymalizujących proces wykrywania zanieczyszczeń środowiska;
xv. mechanizmów działań zapobiegawczych, w tym analiza trendów, szczegółowe postępowania wyjaśniające, ustalanie przyczyn pierwotnych, działania naprawcze i zapobiegawcze, oraz potrzeb kompleksowych narzędzi do prowadzenia postępowań wyjaśniających;
xvi. ciągłego doskonalenia na podstawie informacji uzyskanych z działań opisanych w pkt 2.5.

2.6. CCS powinien uwzględniać wszystkie elementy kontroli zanieczyszczeń wraz z okresowym i bieżącymi przeglądami skutkującymi aktualizacjami PQS, stosownie do przypadku. Zmiany w istniejących systemach powinny być oceniane pod kątem wpływu na CCS przed i po wdrożeniu.

2.7. Wytwórca powinien podjąć wszelkie działania i środki ostrożności niezbędne do zapewnienia jałowości produktów wytwarzanych w jego wytwórniach. Potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych parametrów jakościowych nie powinno opierać się wyłącznie na wynikach kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub wyniku kontroli produktu końcowego.

3. PQS (Farmaceutyczny System Jakości)

3.1. Wytwarzanie produktów sterylnych jest złożoną działalnością, która wymaga szczególnych kontroli i środków, aby zapewnić odpowiednią jakość wytwarzanych produktów. W związku z tym PQS wytwórcy powinien obejmować i odnosić się do specyficznych wymagań dotyczących wytwarzania produktów sterylnych oraz zapewnić skuteczną kontrolę wszystkich działań, tak aby ryzyko zanieczyszczenia sterylnych produktów drobnoustrojami, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami zostało zminimalizowane. Oprócz wymagań PQS opisanych w rozdziale 1 załącznika nr 2 niniejszego rozporządzenia, PQS dla wytwarzania produktów sterylnych powinien dodatkowo zapewnić, że:

i skuteczny system QRM jest wdrożony na wszystkich etapach cyklu życia produktu w celu zminimalizowania zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zapewnienia odpowiedniej jakości wytwarzanych produktów sterylnych;
ii. wytwórca posiada wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie inżynierii i metod wytwarzania produktów w odniesieniu do wytwarzanych produktów oraz stosowanych urządzeń, które mają wpływ na jakość produktu;
iii. analiza pierwotnej przyczyny odchylenia dotyczącego procedury, procesu lub sprzętu jest przeprowadzana w taki sposób, aby ryzyko dla produktu zostało prawidłowo zidentyfikowane i zrozumiane, oraz umożliwia wdrożenie odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych;
iv. zarządzanie ryzykiem jest stosowane podczas opracowywania i utrzymania CCS w celu identyfikacji, oceny, ograniczenia lub usunięcia (w stosownych przypadkach) oraz kontroli ryzyka zanieczyszczenia i powinno być udokumentowane oraz zawierać uzasadnienie decyzji podjętych w odniesieniu do ograniczenia ryzyka i akceptacji ryzyka resztkowego;
v. kadra kierownicza wyższego szczebla powinna skutecznie nadzorować stan kontroli w całym cyklu prowadzenia wytwórni farmaceutycznej i życia produktu, a wyniki zarządzania ryzykiem powinny być regularnie poddawane przeglądowi prowadzonej na bieżąco weryfikacji zarządzania jakością w związku ze zmianami dotyczącymi wytwarzania w przypadku pojawienia się istotnego problemu oraz podczas okresowego przeglądu jakości produktu;

vi. procesy związane z końcowymi etapami wytwarzania (np. zamykaniem pojemników, korkowaniem), przechowywaniem i transportem produktów sterylnych nie powinny zagrażać jałowości produktu, przy czym należy uwzględnić integralność pojemnika, ryzyko zanieczyszczenia w procesie i ochronę przed degradacją produktu zgodnie z zarejestrowanymi warunkami przechowywania;

vii. osoby odpowiedzialne za certyfikację serii i zwolnienie produktów sterylnych mają odpowiedni dostęp do informacji dotyczących wytwarzania i jakości oraz posiadają odpowiednią wiedzę i doświadczenie z zakresu wytwarzania produktów sterylnych i związanych z tym krytycznych parametrów jakościowych, co ma umożliwić im ustalenie, czy produkty sterylne są wymaganej jakości oraz, czy zostały wytworzone zgodnie ze specyfikacjami i w procesie zatwierdzonym przez właściwy organ.

3.2. Przed certyfikacją i zwolnieniem na rynek serii produktu sterylnego należy odpowiednio zbadać wszystkie niezgodności, takie jak niepowodzenie testu jałowości, odchylenia z monitorowania środowiska, odstępstwa od ustalonych procedur. Postępowanie wyjaśniające powinno określić potencjalny wpływ niezgodności na proces i jakość produktu oraz ustalić, czy dotyczy innych procesów lub serii. Należy wyraźnie uzasadnić i odnotować powód włączenia lub wykluczenia produktu lub serii z postępowania wyjaśniającego.

4. Pomieszczenia

4.1. Wytwarzanie produktów sterylnych odbywa się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy wchodzą przez przebieralnie działające jak śluzy powietrzne, a wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Pomieszczenia czyste i przebieralnie są utrzymane w odpowiednich standardach czystości i zasilane powietrzem, które jest dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności. Kontrole i monitorowanie są naukowo uzasadnione i powinny skutecznie oceniać rzeczywisty stan warunków środowiska w pomieszczeniach czystych, śluzach powietrznych i oknach przelotowych.

4.2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników są przeprowadzane w pomieszczeniu albo obszarze czystym z użyciem odpowiednich środków technicznych i funkcjonalnego rozdzielenia czynności, tak aby zapobiec ich pomieszaniu i zanieczyszczeniu.

4.3. RABS i izolatory są rozwiązaniem zalecanym w celu zapewniania wymaganych warunków wytwarzania i zminimalizowania zanieczyszczenia mikrobiologicznego związanego z bezpośrednimi interwencjami człowieka w strefie krytycznej. Ich użycie powinno być rozważone w CCS. Należy uzasadnić wszelkie alternatywne podejścia zastępujące stosowanie RABS lub izolatora.

4.4. Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości pomieszczeń lub obszarów.

Klasa A: strefa krytyczna wykonywania czynności wysokiego ryzyka w obszarze klasy A. Jest to np. linia aseptycznego wytwarzania, obszar napełniania, obszar zamykania opakowań korkami, obszar, gdzie znajdują się otwarte opakowania bezpośrednie, obszar wykonywania połączeń aseptycznych pod ochroną pierwszego powietrza. Zwykle takie warunki zapewnia się poprzez miejscową ochronę nawiewanego powietrza, takie jak stanowiska pracy z jednokierunkowym przepływem powietrza w RABS lub izolatorach. Należy wykazać i poddać kwalifikacji utrzymanie jednokierunkowego przepływu powietrza w całym obszarze klasy A. Bezpośrednia interwencja operatorów w klasie A (np. bez zabezpieczenia w postaci technologii barierowych i portów z rękawicami) powinna być zminimalizowana przez odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń, sprzętu, procesu i procedur.

Klasa B: przy produkcji aseptycznej i procesie napełniania, obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A (gdy nie jest stosowany izolator). Różnice ciśnienia powietrza powinny być stale monitorowane. W przypadku zastosowania technologii izolatora (zob. pkt 4.20) można rozważyć wykorzystanie pomieszczenia czystego o klasie niższej niż klasa B.

Klasy C i D: są to pomieszczenia czyste wykorzystywane do prowadzenia mniej krytycznych etapów wytwarzania produktów sterylnych napełnionych aseptycznie lub jako otoczenie dla izolatorów. Klasy C i D mogą być również stosowane do przygotowania lub napełniania produktów sterylizowanych końcowo (szczegółowe wymagania dotyczące sterylizacji końcowej określono w rozdziale 8 niniejszego aneksu).

4.5. W pomieszczeniach czystych i strefach krytycznych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, aby zminimalizować rozsiewanie lub gromadzenie się cząstek lub drobnoustrojów.

4.6. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być miejsc trudno dostępnych do skutecznego czyszczenia (np. wgłębień). Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i sprzętu powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki

sposób, aby uniknąć elementów, których nie można wyczyścić. Z tego powodu niewskazane są drzwi rozsuwane.

4.7. Materiały stosowane w pomieszczeniach czystych, zarówno konstrukcyjne jak i inne przedmioty używane w pomieszczeniu, powinny być wybrane tak, aby ograniczyć uwalnianie się z nich cząstek oraz umożliwić wielokrotne stosowanie środków czyszczących, dezynfekcyjnych i sporobójczych.

4.8. Sufity powinny być tak skonstruowane i uszczelnione, aby zabezpieczyć pomieszczenia przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

4.9. W obszarach o klasie czystości A i B zabronione jest umieszczanie zlewów i otwartych odpływów kanalizacyjnych. W pomieszczeniach czystych innych klas należy zainstalować przerwy powietrzne pomiędzy odpływem a urządzeniem lub zlewem. Odpływy podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie powinny być wyposażone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody oraz powinny być regularnie czyszczone, dezynfekowane i konserwowane.

4.10. Należy ocenić wszelkie działania pod kątem zagrożenia, które stwarzają dla czystości tych pomieszczeń lub stref, i jeżeli nie można z nich zrezygnować, należy wdrożyć odpowiednie kontrole, ponieważ jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń jest transport sprzętu i materiałów do pomieszczeń czystych i stref krytycznych oraz z pomieszczeń czystych i stref krytycznych.

4.11. Dostarczanie materiałów, sprzętu i komponentów do obszarów klas A lub B powinno odbywać się w procesie jednokierunkowym. Tam, gdzie to możliwe, przedmioty przekazywane do tych obszarów powinny być sterylizowane w przelotowych sterylizatorach umieszczonych w ścianie pomieszczenia (np. autoklaw przelotowy, tunel lub komora depirogenizacyjna). Jeżeli sterylizacja przedmiotów w taki sposób nie jest możliwa, należy zwalidować i wdrożyć procedurę, która zapewni osiągnięcie tego samego celu, czyli niewprowadzania zanieczyszczeń do obszarów klas A lub B (np. skuteczny proces dezynfekcji podczas transferu, systemy szybkiego transferu do izolatorów, zastosowanie filtra zatrzymującego bakterie w przypadku materiałów gazowych lub ciekłych). Usuwanie przedmiotów z obszarów klas A i B (np. materiałów, odpadów, próbek z monitoringu środowiska) powinno odbywać się w odrębnym procesie, drogą jednokierunkową. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozważyć czasowe rozdzielenie w czasie przekazywania materiałów przychodzących i wychodzących z klas A i B według określonej procedury i zastosować kontrole w celu uniknięcia potencjalnego zanieczyszczenia pochodzącego z transportowanych przedmiotów.

4.12. W celu zapewnienia fizycznego rozdzielenia różnych obszarów i zmniejszenia do minimum zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami stałymi różnych obszarów należy zaprojektować i stosować śluzy powietrzne. Śluzy powietrzne powinny znajdować się między pomieszczeniami o różnych klasach czystości i służyć do przekazywania materiałów oraz do przemieszczania się personelu. Tam, gdzie to technicznie możliwe, śluzy powietrzne stosowane do przemieszczania się personelu powinny być oddzielone od śluz wykorzystywanych do dostarczania materiałów. Jeżeli nie jest to technicznie możliwe, należy rozważyć oddzielenie w czasie czynności przemieszczania się personelu od czynności przekazywania przedmiotów i wykonywać te czynności według określonej procedury. Śluzy powietrzne należy skutecznie wentylować filtrowanym powietrzem, aby zapewnić utrzymanie określonej klasy czystości pomieszczenia. Ostatnia część śluzy powietrznej w stanie „w spoczynku" powinna mieć taką samą klasę czystości (uwzględniając cząstki żywotne i całkowitą ilość cząstek) jak pomieszczenie czyste, do którego prowadzi. Wskazane jest korzystanie z oddzielnych przebieralni w celu wejścia i wyjścia z obszaru klasy B. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozważyć rozdzielenie tych czynności w czasie i wykonywanie ich według procedury. Jeżeli CCS wskazuje wysokie ryzyko zanieczyszczenia, należy zastosować oddzielne przebieralnie wejściowe i wyjściowe z obszarów produkcyjnych. Śluzy powietrzne powinny być zaprojektowane w następujący sposób:

i. śluzy osobowe, tj. obszary o zwiększonej czystości wykorzystywane w celu wejścia personelu (np. z klasy D do klasy C i dalej do klasy B) – urządzenia do mycia rąk powinny zazwyczaj znajdować się wyłącznie w pierwszej części przebieralni i nie powinny być obecne w przebieralniach bezpośrednio prowadzących do obszaru klasy B;

ii. śluzy materiałowe, tj. wykorzystywane do transportu materiałów i wyposażenia:
   - tylko materiały i wyposażenie, które zostały wymienione na zatwierdzonej liście i ocenione podczas walidacji procesu transferu, powinny być przenoszone przez śluzę powietrzną lub okna przelotowe do klas A lub B,
   - sprzęt i materiały przeznaczone do użytku w klasie A powinny być zabezpieczone podczas przenoszenia przez obszar klasy B,
   - nieuwzględnione na liście materiały wymagające przeniesienia należy wstępnie zatwierdzić do transportu jako wyjątek,

- zgodnie z CCS powinny być zastosowane i udokumentowane odpowiednie środki oceny i ograniczania ryzyka, w tym specjalny program dezynfekcji i monitorowania zatwierdzony przez zapewnienie jakości,
- okna przelotowe powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby chronić środowisko o wyższej klasie, np. przez ich skuteczne wentylowanie filtrowanym powietrzem, dostarczanym w sposób aktywny,
- przenoszenie materiałów lub wyposażenia z obszaru o niższej klasie czystości lub nieklasyfikowanego do obszarów o wyższej klasie czystości powinno poprzedzać czyszczenie i dezynfekcja proporcjonalna do ryzyka, zgodnie z CCS.

4.13. Drzwi wejściowe i wyjściowe okien przelotowych oraz śluz powietrznych (dla materiałów i personelu) nie powinny być otwierane jednocześnie. Jeżeli jest to konieczne, w celu utrzymania rozdzielenia obszarów, należy ustalić opóźnienie czasowe między zamknięciem otwartych drzwi, a otwarciem zablokowanych drzwi. W przypadku śluz prowadzących do obszarów klas A lub B należy zastosować system blokujący. W przypadku śluz prowadzących do obszarów klas C i D należy zastosować co najmniej wizualny lub dźwiękowy system ostrzegania.

4.14. Pomieszczenia czyste powinny być zasilane filtrowanym powietrzem, które utrzymuje nadciśnienie i przepływ powietrza w kierunku obszaru o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych, zapewniając skuteczną wymianę powietrza w obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnej klasie czystości powinna wynosić co najmniej 10 Pa (wartość zalecana). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę strefy krytycznej. Zalecenia dotyczące dostarczanego powietrza i różnic ciśnień mogą wymagać modyfikacji przy stosowaniu określonych materiałów (np. materiały chorobotwórcze, o wysokiej toksyczności, radioaktywne, żywe kultury wirusowe lub bakteryjne). Modyfikacja może obejmować śluzy powietrzne pracujące w nadciśnieniu lub podciśnieniu, które zapobiegają zanieczyszczeniu otaczających obszarów niebezpiecznym materiałem. W przypadku niektórych działań może być konieczna dekontaminacja obiektów (np. pomieszczeń czystych oraz systemów ogrzewania, HVAC oraz oczyszczanie powietrza opuszczającego obszar czysty). Tam, gdzie sposób działania wymaga przepływu powietrza do strefy krytycznej, źródło powietrza powinno pochodzić z obszaru o tej samej lub wyższej klasie czystości.

4.15. Należy wizualizować wzorce przepływu powietrza w pomieszczeniach i strefach czystych, aby wykazać, że powietrze nie przedostaje się z obszarów o niższej klasie czystości do obszarów o wyższej klasie czystości oraz nie przemieszcza się z mniej czystych obszarów (takich jak podłoga), nad operatorami lub sprzętem, co może spowodować przeniesienie zanieczyszczenia do obszarów wyższej klasy. Tam gdzie wymagany jest jednokierunkowy przepływ powietrza, należy przeprowadzić badania wizualizacji w celu potwierdzenia zgodności (zob. pkt 4.4 i 4.19). Tam, gdzie po napełnieniu, zamknięte opakowania bezpośrednie z produktem są przekazywane do sąsiedniego pomieszczenia czystego o niższej klasie czystości przez mały port wyjściowy, badania wizualizacji przepływu powietrza powinny wykazać, że powietrze nie przedostaje się z pomieszczeń czystych niższej klasy czystości do obszaru klasy B. Jeżeli wykazano, że ruch powietrza stwarza ryzyko zanieczyszczenia obszaru czystego lub strefy krytycznej, należy wdrożyć działania naprawcze, takie jak poprawa projektu. Badania wzorca przepływu powietrza należy przeprowadzić zarówno w stanie „w spoczynku", jak i „w działaniu" (np. symulując interwencje operatora). Należy zachować nagrania wideo wzorców przepływu powietrza. Wyniki badań wizualizacji powietrza należy udokumentować i uwzględnić przy ustalaniu programu monitorowania środowiska w obiekcie.

4.16. Między pomieszczeniami czystymi lub między izolatorami, a ich otoczeniem należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień powietrza. Wartości zadane i krytyczność różnic ciśnienia powietrza należy uwzględnić w CCS. Należy stale monitorować i rejestrować różnice ciśnienia powietrza określone jako krytyczne. Powinien istnieć system ostrzegawczy, który natychmiast wskazuje i ostrzega operatorów o wszelkich awariach w dostawie powietrza lub zmniejszeniu różnic ciśnień powietrza (poniżej ustalonych limitów dla wartości uznanych za krytyczne). Nie należy ignorować sygnału ostrzegawczego bez oceny. Powinna być dostępna procedura określająca kroki, które należy podjąć w przypadku pojawienia się sygnału ostrzegawczego. Jeżeli są ustawione opóźnienia alarmów, należy je ocenić i uzasadnić w CCS. Różnice ciśnienia powietrza pomiędzy innymi niż czyste obszarami lub pomieszczeniami należy monitorować i rejestrować w regularnych odstępach czasu.

4.17. Obiekty powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby była możliwa obserwacja działalności produkcyjnej spoza obszarów klas A i B (np. przez zapewnienie okien lub zdalnych kamer z pełnym widokiem na obszar i procesy, aby umożliwić obserwację i nadzór bez konieczności wchodzenia do klas A i B). Wymóg ten należy uwzględnić przy projektowaniu nowych obiektów lub podczas modernizacji istniejących obiektów.

Technologie barierowe (izolatory i RABS)

4.18. W celu zapewnienia ochrony produktu przez oddzielenie środowiska klasy A od środowiska sąsiadującego pomieszczenia powinny być zaprojektowane izolatory lub RABS, które są różnymi technologiami, oraz związane z nimi procesy.

Należy zminimalizować zagrożenia wynikające z wprowadzenia lub usuwania materiałów lub przedmiotów podczas wytwarzania i stosować technologie transferu o dużej wydajności lub zwalidowane systemy, które skutecznie zapobiegają zanieczyszczeniu i są odpowiednie dla danej technologii.

4.19. Projekt stosowanej technologii i procesów powinien zapewniać utrzymanie odpowiednich warunków w strefie krytycznej w celu ochrony produktu wystawionego podczas działań na wpływ środowiska. W przypadku:

i. izolatorów:

a. konstrukcja izolatorów typu otwartego powinna zapewniać warunki klasy A z ochroną w strefy krytycznej zapewnioną przez pierwsze powietrze i jednokierunkowy przepływ powietrza, które w trakcie przetwarzania omywa i osłania produkt narażony na wpływ środowiska,

b. konstrukcja izolatorów typu zamkniętego powinna zapewniać warunki klasy A odpowiednio chroniące podczas wytwarzania produkt narażony na wpływ środowiska; w zamkniętych izolatorach, w których są wykonywane proste operacje, przepływ powietrza może nie być w pełni jednokierunkowy, jednak jakikolwiek przepływ turbulentny powietrza nie powinien zwiększać ryzyka zanieczyszczenia produktu narażonego na wpływ środowiska; jeżeli linie technologiczne znajdują się w zamkniętych izolatorach, należy zapewnić warunki klasy A z podstawową ochroną strefy krytycznej zapewnioną przez pierwsze powietrze i jednokierunkowy przepływ powietrza, które w trakcie przetwarzania omywa i osłania produkt narażony na wpływ środowiska,

c. izolatory pracujące w podciśnieniu należy stosować wyłącznie wtedy, gdy zabezpieczenie przed produktem uważa się za niezbędne (np. produkty radiofarmaceutyczne) i gdy należy zastosować specjalistyczne środki kontroli ryzyka, w celu zapewnienia, że strefa krytyczna nie zostanie zagrożona;

ii. RABS – konstrukcja powinna zapewniać warunki klasy A z jednokierunkowym przepływem powietrza i ochroną zapewnioną przez pierwsze powietrze w strefie krytycznej; należy utrzymać dodatni przepływ powietrza ze strefy krytycznej do otaczającego środowiska.

4.20. Środowisko otaczające izolatory lub RABS powinno zapewnić minimalizację ryzyka przeniesienia zanieczyszczenia. W przypadku:

i. izolatorów:

a. środowisko otaczające izolator typu otwartego powinno odpowiadać minimalnie klasie C, a środowisko dla izolatora typu zamkniętego powinno odpowiadać minimalnie klasie D oraz decyzja w sprawie klasyfikacji środowiska otaczającego izolatory powinna być oparta na ocenie ryzyka i uzasadniona w CCS,

b. kluczowe kwestie do rozważenia podczas przeprowadzania oceny ryzyka dla izolatora w CCS powinny obejmować w szczególności: program dekontaminacji biologicznej, zakres automatyzacji, wpływ manipulacji przy użyciu rękawic (mogą potencjalnie zagrozić ochronie krytycznych punktów procesu zapewnianej przez pierwsze powietrze), wpływ potencjalnej utraty integralności bariery lub rękawicy, stosowane systemy transportu i ryzyko powodowane przez czynności takie jak konfiguracja lub konserwacja sprzętu wymagające otwarcia drzwi przed końcową dekontaminacją biologiczną izolatora (jeżeli zidentyfikowano dodatkowe ryzyka w procesie wytwarzania, należy rozważyć wyższą klasę czystości środowiska otaczającego izolator, chyba że zostanie to odpowiednio uzasadnione w CCS),

c. należy przeprowadzić badania wzorca przepływu powietrza na stykach izolatorów typu otwartego, aby wykazać brak wnikania powietrza do ich wnętrza;

ii. RABS – środowisko otoczenia dla RABS stosowanych w procesach aseptycznego wytwarzania powinno odpowiadać co najmniej klasie B; należy przeprowadzić badania wzorca przepływu powietrza, aby wykazać brak przedostawania się powietrza podczas interwencji, w tym podczas otwierania drzwi, jeśli ma to zastosowanie.

4.21. Należy wykazać, że materiały stosowane w systemach rękawic (zarówno w przypadku izolatorów, jak i RABS) mają odpowiednią odporność mechaniczną i chemiczną. Częstotliwość wymiany rękawic powinna być określona w CCS. W przypadku:

i. izolatorów:

a. badania szczelności rękawic należy przeprowadzić w określonych odstępach czasu, zwykle co najmniej na początku i na końcu każdej serii lub kampanii, przy użyciu metodologii, dla której wykazano, że jest odpowiednia do zadania i do krytyczności rękawic; dodatkowe badanie integralności rękawic może być konieczne w zależności od długości zwalidowanej kampanii, a monitorowanie integralności rękawic powinno obejmować kontrolę wzrokową przy każdym użyciu rękawic i po każdej manipulacji, która może mieć wpływ na integralność rękawic (jeżeli podczas

wytwarzania pojedynczych jednostek produktu lub małych serii czynności aseptyczne są wykonywane ręcznie, to częstotliwość weryfikacji integralności rękawic może opierać się na innych kryteriach, takich jak początek i koniec każdej sesji produkcyjnej),

b. badania integralności lub szczelności systemów izolatora należy przeprowadzać w określonych odstępach czasu;

ii. RABS – jeżeli rękawice są stosowane w klasie A, to powinny być sterylizowane przed instalacją i sterylizowane lub skutecznie dekontaminowane zwalidowaną metodą przed każdą kampanią produkcyjną, a jeżeli w czasie używania rękawice są narażone na wpływ środowiska otaczającego RABS, należy przeprowadzić dezynfekcję rękawic zatwierdzoną metodą po każdym narażeniu (przed każdym użyciem rękawice powinny być sprawdzone wizualnie, a badania integralności rękawic należy wykonywać w określonych odstępach czasu).

4.22. Metody dekontaminacji (czyszczenie i dekontaminacja biologiczna oraz inaktywacja materiałów biologicznych) powinny być odpowiednio określone i kontrolowane. Przed etapem dekontaminacji biologicznej niezbędny jest proces czyszczenia, ponieważ wszelkie pozostałości mogą osłabiać skuteczność dekontaminacji. Należy również przedstawić dowody na to, że stosowane środki czyszczące i biologiczne środki do dekontaminacji nie mają niekorzystnego wpływu na produkt wytwarzany w RABS lub izolatorze. W przypadku:

i. izolatorów proces dekontaminacji biologicznej wnętrza izolatora powinien być zautomatyzowany, zwalidowany i kontrolowany w ramach określonych parametrów cyklu oraz obejmować środek sporobójczy w odpowiedniej postaci (np. w formie gazowej lub parowej), a rękawice należy odpowiednio rozciągnąć i palce rękawic rozdzielić, aby zapewnić ich kontakt ze środkiem oraz zastosowane metody (czyszczenie i dekontaminacja biologiczna z zastosowaniem środka sporobójczego) powinny sprawić, że powierzchnie wewnętrzne i strefa krytyczna izolatora jest wolna od żywych drobnoustrojów;

ii. RABS – dezynfekcja sporobójcza powinna obejmować rutynowe stosowanie środka sporobójczego przy użyciu metody, która została zwalidowana i gwarantuje objęcie procesem dezynfekcji wszystkich obszarów powierzchni wewnętrznych oraz zapewnia odpowiednie środowisko do prowadzenia procesu aseptycznego wytwarzania.

Kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste.

4.23. Pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste, takie jak jednostki z jednokierunkowym przepływem powietrza (tzw. UDAF), RABS i izolatory, stosowane podczas wytwarzania produktów sterylnych, powinny być kwalifikowane zgodnie z wymaganymi charakterystykami środowiska. Każda operacja wytwarzania wymaga odpowiedniego poziomu czystości środowiska w stanie „w działaniu", aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia wytwarzanego produktu lub stosowanych materiałów. Należy zachować odpowiedni poziom czystości w stanie „w spoczynku" i „w działaniu".

4.24. Pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste należy kwalifikować przy użyciu metodologii zgodnej z wymaganiami Aneksu 15 niniejszego załącznika. Kwalifikację pomieszczeń czystych, w tym klasyfikację, należy wyraźnie odróżnić od monitorowania środowiska w stanie „w działaniu".

4.25. Kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste, zgodnie z ich przeznaczeniem, to ogólny proces oceny poziomu zgodności sklasyfikowanego pomieszczenia czystego lub skwalifikowanego urządzenia zapewniającego powietrze czyste. Jako część wymagań dotyczących kwalifikacji zawartych w Aneksie 15 niniejszego załącznika powinna ona obejmować pomiary albo badania (odpowiednio względem projektu albo zastosowania instalacji):

i. szczelności i integralności zainstalowanych filtrów;
ii. przepływu powietrza (objętościowy strumień przepływu powietrza i prędkość przepływu powietrza);
iii. różnicy ciśnień powietrza;
iv. kierunku przepływu powietrza i jego wizualizacji;
v. czystości mikrobiologicznej powietrza i powierzchni;
vi. temperatury;
vii. wilgotności względnej;
viii. czasu regeneracji (oczyszczania);
ix. szczelności instalacji (przecieków powietrza).

Odniesienia do kwalifikacji pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste można znaleźć w serii norm ISO 14644.

4.26. Klasyfikacja pomieszczeń czystych stanowi część kwalifikacji pomieszczeń czystych i jest metodą oceny poziomu czystości powietrza w odniesieniu do specyfikacji pomieszczenia czystego lub specyfikacji urządzenia zapewniającego powietrze czyste poprzez pomiar całkowitego stężenia cząstek w powietrzu.

Działania związane z klasyfikacją należy zaplanować i przeprowadzić tak, aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość procesu lub produktu. Na przykład, klasyfikację wstępną należy przeprowadzić podczas symulowania działań, a reklasyfikację należy przeprowadzić podczas symulowania działań albo podczas APS.

4.27. W przypadku klasyfikacji pomieszczeń czystych należy zmierzyć całkowitą liczbę cząstek o wielkości równej lub większej niż 0,5 µm i 5 µm. Pomiar ten należy przeprowadzać zarówno w stanie „w spoczynku", jak i podczas symulowania czynności oraz ocenić zgodność z wymaganiami określonymi w tabeli 1.

Tabela 1. Maksymalne dopuszczalne całkowite stężenie cząstek do celów klasyfikacji

Klasa	Maksymalne wartości graniczne dla całkowitej liczby cząstek ≥ 0,5 µm/ m^3		Maksymalne wartości graniczne dla całkowitej liczby cząstek ≥ 5 µm/ m^3	
	„w spoczynku"	„w działaniu"	„w spoczynku"	„w działaniu"
A	3 520	3 520	nie określono (a)	nie określono (a)
B	3 520	352 000	nie określono (a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	nie określono (b)	29 300	nie określono (b)

(a) Można rozważyć klasyfikację obejmującą cząstki o wielkości ≥ 5 µm, jeżeli wynika to z CCS lub z trendów opartych na danych historycznych.

(b) Dla klasy D dopuszczalne limity w stanie „w działaniu" nie są z góry określone – tam gdzie ma to zastosowanie należy ustalić limity w oparciu o ocenę ryzyka i dane rutynowe.

4.28. W celu klasyfikacji pomieszczeń czystych, minimalna liczba miejsc pobierania próbek i ich rozmieszczenie jest określona w normie ISO 14644 Część 1. W odniesieniu do obszaru aseptycznego wytwarzania i środowiska otaczającego ten obszar (odpowiednio klasa A i klasa B) należy rozważyć dodatkowe miejsca poboru próbek oraz ocenić wszystkie obszary prowadzenia krytycznych etapów procesu, w szczególności obszar napełniania i zasypu korków (obszar, do którego dostarczane są materiały do zamykania pojemnika). Krytyczne miejsca wytwarzania powinny zostać określone na podstawie udokumentowanej oceny ryzyka i bazować na wiedzy o procesie oraz działaniach wykonywanych w danym obszarze.

4.29. Klasyfikację pomieszczeń czystych należy przeprowadzić w stanach „w spoczynku" i „w działaniu", przy czym:

i. stan „w spoczynku" to stan, w którym urządzenia są zainstalowane, działa instalacja HVAC i nie działają główne urządzenia produkcyjne po ich zainstalowaniu zgodnie ze specyfikacją oraz bez obecnego personelu w pomieszczeniu;

ii. stan „w działaniu" to stan, w którym instalacja pomieszczenia czystego jest ukończona, system HVAC jest w pełni sprawny, urządzenia są zainstalowane i działają w trybie pracy określonym przez producenta oraz jest obecna maksymalna liczba personelu wykonującego lub symulującego rutynowe działania;

iii. wymagania dotyczące całkowitej liczby cząstek, podane w Tabeli 1 niniejszego aneksu, dla stanu „w spoczynku" powinny zostać spełnione po określonym czasie regeneracji następującym po zakończeniu działań wytwórczych oraz po oczyszczeniu linii, a czas regeneracji (wartość zalecana wynosi poniżej 20 minut) powinien zostać ustalony podczas kwalifikacji pomieszczeń, udokumentowany i przestrzegany zgodnie z procedurami, w celu przywrócenia kwalifikowanego stanu czystości, po tym jak zostanie on zakłócony w trakcie użytkowania obszaru.

4.30. Prędkość przepływu powietrza dostarczanego przez systemy z jednokierunkowym przepływem powietrza powinna być wyraźnie uzasadniona w protokole z kwalifikacji, z podaniem miejsca pomiaru prędkości przepływu powietrza. Powinna być ona zaprojektowana, mierzona i utrzymywana w celu zapewnienia, że odpowiedni jednokierunkowy ruch powietrza zapewnia ochronę produktu i otwartych komponentów w miejscu pracy (np. tam, gdzie są wykonywane czynności wysokiego ryzyka i gdzie produkt oraz jego elementy składowe są narażone na warunki środowiska). Systemy z jednokierunkowym przepływem powietrza powinny zapewniać jednorodność przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie 0,36 – 0,54 m/s (wartość zalecana), chyba że w CCS naukowo uzasadniono wyjście poza ten zakres. Badania wizualizacji przepływu powietrza powinny być skorelowane z pomiarem prędkości przepływu powietrza.

4.31. Określenie poziomu zanieczyszczenia mikrobiologicznego pomieszczeń czystych jest elementem kwalifikacji pomieszczeń czystych. Liczba miejsc pobierania próbek powinna wynikać z udokumentowanej oceny ryzyka, wyników uzyskanych podczas kwalifikacji pomieszczeń, badań

wizualizacji z przepływu powietrza oraz wiedzy na temat procesów i działań wykonywanych w danym obszarze.

Maksymalne limity zanieczyszczenia mikrobiologicznego dla każdej klasy, wymagane podczas kwalifikacji, podano w Tabeli 2. Kwalifikacja powinna obejmować zarówno stan „w spoczynku", jak i stan „w działaniu".

Tabela 2.[15)] Maksymalny dopuszczalny poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego podczas kwalifikacji

Klasa	Próbka powietrza j.t.k./m^3	Płytki sedymentacyjne (średnica 90 mm) j.t.k./4 godziny(a)	Płytki odciskowe (średnica 55 mm) j.t.k./płytka
A	brak wzrostu		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Płytki sedymentacyjne powinny być wystawione na działanie powietrza przez czas trwania operacji wytwarzania i zmieniane zgodnie z wymaganiami po maksymalnie 4 godzinach; czas ekspozycji powinien opierać się na badaniach odzysku i nie powinien mieć negatywnego wpływu na przydatność zastosowanych podłoży.

Uwaga 1: podczas kwalifikacji obszaru o określonej klasie czystości należy zastosować wszystkie metody dla danej klasy wskazane w Tabeli 2; jeżeli nie stosuje się jednej z metod wskazanych w tabeli lub stosuje się metody alternatywne, przyjęte podejście należy odpowiednio uzasadnić.

Uwaga 2: w niniejszym aneksie stosowana jest jednostka „j.t.k.", w przypadku gdy są stosowane inne lub nowe metody badań, które wymagają ustalenia limitów w innych jednostkach niż j.t.k, należy naukowo uzasadnić takie limity i jeżeli to możliwe skorelować z limitami wyrażonymi w j.t.k.

Uwaga 3: podczas kwalifikacji zmiany odzieży personelu powinny mieć zastosowanie limity dla płytek odciskowych i odcisków palców w rękawicach, podane w Tabeli 6.

Uwaga 4: metody pobierania prób nie powinny stwarzać ryzyka zanieczyszczenia w czasie procesu wytwarzania.

4.32. Rekwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste powinna być przeprowadzana okresowo, zgodnie z określonymi procedurami. Rekwalifikacja powinna obejmować co najmniej następujące pomiary albo badania:

1) klasyfikację pomieszczeń czystych (całkowite stężenie cząstek);
2) integralność filtrów końcowych;
3) objętościowy strumień przepływu powietrza;
4) różnicę ciśnień powietrza pomiędzy pomieszczeniami;
5) prędkości powietrza: dla klasy B, klasy C i klasy D badanie prędkości powietrza należy wykonać zgodnie z oceną ryzyka udokumentowaną w CCS; badanie to jest wymagane dla stref napełniania zasilanych przez systemy z jednokierunkowego przepływu powietrza, np. podczas napełniania produktów sterylizowanych końcowo lub w obszarze otaczającym strefę czystości klasy A i system RABS; w przypadku obszarów lub pomieszczeń o określonej klasie czystości z niejednokierunkowym przepływem powietrza badanie prędkości przepływu powietrza należy zastąpić pomiarem czasu regeneracji.

Maksymalny odstęp czasu dla rekwalifikacji klasy A i klasy B wynosi 6 miesięcy, a dla klasy C i klasy D wynosi 12 miesięcy.

Odpowiednią rekwalifikację, obejmującą co najmniej wyżej wymienione pomiary albo badania, należy również przeprowadzić po zakończeniu działań naprawczych, wdrożonych w celu usunięcia niezgodnego z wymaganiami stanu urządzeń lub obiektu lub po wprowadzeniu zmian w urządzeniu, obiekcie lub procesach, stosownie do przypadku. Znaczenie zmiany należy określić w procesie zarządzania zmianą. Przykłady zmian, które należy uwzględnić, to między innymi:

i. zakłócenie ruchu powietrza mające wpływ na pracę instalacji;
ii. zmiana projektu pomieszczenia czystego lub ustawień parametrów operacyjnych systemu HVAC;
iii. specyficzna konserwacja mająca wpływ na działanie instalacji (np. wymiana filtrów końcowych).

Dezynfekcja

4.33. Dezynfekcja pomieszczeń czystych jest szczególnie ważna. Pomieszczenia należy dokładnie czyścić i dezynfekować, zgodnie z pisemnym programem. Przed przystąpieniem do czyszczenia należy usunąć zanieczyszczenia powierzchni, aby dezynfekcja była skuteczna. Ustalone programy czyszczenia powinny

15) Tabela ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 3 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

zapewnić skuteczne usuwanie pozostałości środków dezynfekcyjnych. Należy stosować więcej niż jeden rodzaj środka dezynfekcyjnego i środki różniące się mechanizmem działania, aby mieć pewność, że ich łączne zastosowanie będzie skuteczne przeciwko bakteriom i grzybom. Dezynfekcja powinna obejmować okresowe stosowanie środka sporobójczego. Należy regularnie przeprowadzać monitoring mikrobiologiczny w celu oceny skuteczności programu dezynfekcji i wykrycia zmian w rodzaju (typie) flory drobnoustrojów (np. organizmów odpornych na aktualnie stosowany program dezynfekcji).

4.34. Należy zwalidować proces dezynfekcji. Badania walidacyjne powinny potwierdzać terminy ważności przygotowanych roztworów środków dezynfekcyjnych oraz wykazać przydatność i skuteczność środków dezynfekcyjnych używanych w określony sposób na powierzchnię konkretnego rodzaju materiału albo, jeżeli jest to uzasadnione, reprezentatywnego materiału.

4.35. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w klasach A i B powinny być sterylne przed ich użyciem. Środki dezynfekcyjne stosowane w klasach C i D mogą również wymagać zapewnienia jałowości, jeżeli wynika to z CCS. Jeżeli środki dezynfekcyjne i detergenty są rozcieńczane lub przygotowywane przez wytwórcę produktu sterylnego, należy to zrobić w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu i powinny być one monitorowane pod kątem zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Rozcieńczone środki i detergenty należy przechowywać wyłącznie przez określony czas, w uprzednio oczyszczonych, wysterylizowanych (w stosownych przypadkach) pojemnikach. Jeżeli środki dezynfekcyjne i detergenty są dostarczane w postaci gotowej do użycia, wówczas mogą zostać zaakceptowane wyniki z ich certyfikatów analizy lub certyfikatów zgodności, pod warunkiem że kwalifikacja dostawcy tych środków jest zakończona i wynik kwalifikacji jest pozytywny.

4.36. W przypadku stosowania fumigacji albo dezynfekcji parowej (np. nadtlenek wodoru w postaci pary) pomieszczeń czystych i powiązanych powierzchni należy znać działanie stosowanego środka do fumigacji i systemu dyspergującego oraz zwalidować ich skuteczność.

5. Urządzenia i wyposażenie

5.1. Powinien być dostępny pisemny i szczegółowy opis projektu urządzenia, w tym, w stosownych przypadkach, schematy procesów i oprzyrządowania. Projekt ten powinien stanowić część dokumentacji kwalifikacyjnej i być na bieżąco aktualizowany.

5.2. Wymagania w zakresie kontroli urządzenia powinny być określone w „specyfikacji wymagań użytkownika" na wczesnych etapach rozwoju produktu i potwierdzone podczas kwalifikacji. Zdarzenia alarmowe dotyczące procesu i urządzeń powinny być rozpoznawane i oceniane pod kątem pojawiania się trendów. Częstotliwość oceny alarmów powinna wynikać z ich krytyczności. Alarmy krytyczne powinny być niezwłocznie przeglądane.

5.3. Urządzenia, instalacje i elementy do obsługi serwisowej, o ile to możliwe, powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane spoza pomieszczeń czystych. Gdy konserwacja musi być wykonywana w pomieszczeniu czystym, a spełnienie wymaganych norm czystości lub utrzymanie aseptyki może nie być zapewnione, należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze, takie jak ograniczenie dostępu do obszaru roboczego do określonego personelu, ustalenie jasnych zasad postępowania i procedur konserwacji. Należy również uwzględnić dodatkowe czyszczenie, dezynfekcję i monitorowanie środowiska. W przypadku gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzić po kompletnym ponownym montażu wyposażenia, gdzie tylko jest to możliwe.

5.4. Proces czyszczenia powinien być zwalidowany w celu potwierdzenia jego zdolności do:

i. usunięcia wszystkich pozostałości lub zanieczyszczeń, które mogłyby mieć negatywny wpływ na skuteczność stosowanego środka do dezynfekcji;

ii. zminimalizowania zanieczyszczenia chemicznego, mikrobiologicznego i cząstkami pochodzącymi z procesu wytwarzania i okresu przed dezynfekcją.

5.5. Części wyposażenia mające w trakcie procesu aseptycznego bezpośredni lub pośredni kontakt z produktem powinny być sterylizowane. Bezpośredni kontakt z produktem dotyczy części, przez które przechodzi produkt, takich jak igły napełniające lub pompy. Części pośrednio kontaktujące się z produktem są częściami wyposażenia, które nie stykają się z produktem, ale mogą mieć kontakt z innymi sterylizowanymi powierzchniami, których jałowość ma kluczowe znaczenie dla sterylności produktu, np. sterylizowane przedmioty, takie jak miski, prowadnice korków oraz jałowe składniki produktu.

5.6. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy dostarczania powietrza (w tym filtracji powietrza) i systemy wodne powinny podlegać kwalifikacji, monitorowaniu i konserwacji zgodnie z ustalonym planem. Po zakończeniu konserwacji powinno być zatwierdzone ponowne włączenie urządzenia lub systemu do użycia.

5.7. W przypadku gdy sprzęt o krytycznym wpływie na jałowość produktu ma być poddany nieplanowanej konserwacji, należy przeprowadzić i udokumentować ocenę potencjalnego wpływu konserwacji na jałowość produktu.
5.8. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez przegrody oddzielające obszary klasy A lub B od obszarów produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, chyba że pas transportujący jest wyjaławiany w sposób ciągły, np. w tunelu sterylizującym.
5.9. Liczniki cząstek stałych, w tym elementy próbkujące, powinny być skwalifikowane. Należy uwzględnić zalecane przez producenta wymagania dotyczące średnicy przewodu próbnika i promienia jego zgięcia. Długość przewodu zwykle nie powinna przekraczać 1 m, chyba że jest to uzasadnione, a liczba zgięć powinna być zminimalizowana. Podczas klasyfikacji stosuje się przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami między elementem próbkującym i analizatorem. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza są używane izokinetyczne głowice próbkujące, które powinny być odpowiednio ukierunkowane i umieszczone jak najbliżej krytycznego obszaru, aby zapewnić reprezentatywność próbek.

6. Instalacje pomocnicze

6.1. Sposób i zakres kontroli instalacji pomocniczych i mediów powinny być proporcjonalne do ryzyka, które stwarza dana instalacja dla jakości produktu. Ten wpływ należy określić za pomocą oceny ryzyka i udokumentować w CCS.
6.2. Media o wysokim ryzyku:
i. są w bezpośrednim kontakcie z produktem, np. woda do czyszczenia i płukania, gazy i para wodna do sterylizacji;
ii. są w kontakcie z materiałami, które ostatecznie staną się częścią produktu;
iii. są w kontakcie z powierzchniami, które stykają się z produktem;
iv. w inny sposób bezpośrednio wpływają na produkt.
6.3. Instalacje pomocnicze są zaprojektowane, zainstalowane, kwalifikowane, obsługiwane, konserwowane i monitorowane w sposób zapewniający działanie zgodnie z określonymi wymaganiami.
6.4. Wyniki parametrów krytycznych i krytycznych cech jakościowych związanych z instalacjami pomocniczymi lub mediami wysokiego ryzyka podlegają regularnej analizie trendów, aby zapewnić, że sprawność systemu jest zachowana.
6.5. Zapisy dotyczące instalacji pomocniczej są przechowywane przez cały cykl życia systemu. Powinny one zawierać aktualne rysunki i schematy, wykazy materiałów konstrukcyjnych i specyfikacje systemu, w szczególności dane dotyczące:
i. kierunku przepływu medium, nachylenia, średnicy i długości rurociągu;
ii. zbiornika i reaktora;
iii. zaworów, filtrów, odpływów, punktów pobierania próbek i punktów dostępu użytkowania do systemu.
6.6. Rury, kanały i inne systemy pomocnicze nie powinny być obecne w pomieszczeniach czystych. Gdy nie jest to możliwe, należy je zainstalować w taki sposób, aby nie stworzyć wgłębień, niezamkniętych otworów oraz powierzchni, które są trudne do czyszczenia. Sposób instalacji powinien umożliwiać czyszczenie i dezynfekcję zewnętrznej powierzchni rur.

Systemy wodne

6.7. Systemy uzdatniania i dystrybucji wody powinny być zaprojektowane, skonstruowane, zainstalowane, uruchomione, kwalifikowane, monitorowane i konserwowane w taki sposób, aby zapobiegać zanieczyszczeniom mikrobiologicznym i zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Należy podjąć środki w celu zminimalizowania ryzyka występowania cząstek stałych, zanieczyszczenia drobnoustrojami i proliferacji, endotoksynami i pirogenami (np. poprzez nachylenie rurociągów zapewniające całkowity drenaż i eliminowanie martwych odnóg). Tam, gdzie filtry są częścią systemu, należy je monitorować i konserwować. Produkowana woda powinna być zgodna z obowiązującą monografią odpowiedniej farmakopei.
6.8. W celu utrzymania odpowiednich poziomów kontroli fizycznej, chemicznej i mikrobiologicznej systemy wodne powinny być skwalifikowane i zwalidowane z uwzględnieniem wpływu zmienności sezonowej.
6.9. Przepływ wody przez rury w systemach dystrybucji powinien być turbulentny, aby zminimalizować ryzyko adhezji drobnoustrojów i powstawania biofilmu. Prędkość przepływu należy określić podczas kwalifikacji i rutynowo monitorować.
6.10. WFI jest produkowana z wody spełniającej wymagania specyfikacji określonej podczas kwalifikacji, przechowywana i dystrybuowana w sposób minimalizujący ryzyko wzrostu drobnoustrojów, np. przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70 °C. WFI powinna być wytwarzana metodą destylacji lub w równoważnym jej procesie oczyszczania, którym może być odwrócona osmoza w połączeniu z innymi technikami, takimi jak EDI, ultrafiltracja lub nanofiltracja.

6.11. Należy zapewnić, aby przeciwbakteryjne, hydrofobowe filtry oddechowe zainstalowane na zbiornikach magazynowych WFI nie stanowiły źródła zanieczyszczenia, a ich integralność była badana przed instalacją i po użyciu. Należy zastosować środki kontrolne i zapobiegające tworzeniu się kondensatu na filtrze (np. przez ogrzewanie).

6.12. W celu zminimalizowania ryzyka powstawania biofilmu, sterylizacja, dezynfekcja lub regeneracja systemów wodnych powinny być przeprowadzane zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem lub jako działanie naprawcze w przypadku uzyskania wyników poza limitem lub poza specyfikacją. Po dezynfekcji systemu wodnego środkami chemicznymi należy przeprowadzić zwalidowaną procedurę płukania. Po dezynfekcji lub regeneracji woda z systemu powinna być przebadana. Wyniki badań chemicznych są zatwierdzane zanim system wodny zostanie przywrócony do użytkowania, a wyniki badań mikrobiologicznych i endotoksyn są weryfikowane na zgodność ze specyfikacją i zatwierdzane, zanim serie produktu wytworzone przy użyciu wody z tego systemu zostaną poddane certyfikacji i zwolnione.

6.13. Należy prowadzić regularny bieżący monitoring chemiczny i mikrobiologiczny systemów wodnych, aby upewnić się, że woda stale spełnia wymagania. Poziomy alarmowe określone na podstawie danych uzyskanych z wstępnej kwalifikacji systemu są okresowo poddawane weryfikacji, uwzględniającej dane uzyskane z kolejnych kwalifikacji, rutynowego monitoringu i postępowań wyjaśniających. Należy dokonywać przeglądu bieżących danych z monitoringu systemu w celu zidentyfikowania niekorzystnych negatywnych trendów w działaniu systemu. W celu zapewnienia regularnego pobierania reprezentatywnych próbek wody do badań, programy pobierania próbek powinny odzwierciedlać wymogi CCS oraz określać wszystkie punkty wylotowe systemu i punkty poboru, a także częstotliwość poboru prób w tych punktach. Plany pobierania próbek powinny opierać się na danych kwalifikacyjnych i jako punkty pobierania próbek uwzględniać miejsca stanowiące potencjalnie najgorszy przypadek oraz zapewniać, aby co najmniej jedna reprezentatywna próbka była pobierana z wody użytej każdego dnia w procesie wytwarzania.

6.14. Przekroczenia poziomu alarmowego parametrów systemu wodnego są dokumentowane, przeglądane i wyjaśniane w celu ustalenia, czy przekroczenie stanowi pojedyncze zdarzenie albo czy wyniki wskazują na niekorzystny trend lub pogorszenie funkcjonowania systemu. Każde przekroczenie limitu działania powinno być zbadane w celu określenia jego prawdopodobnych przyczyn oraz oceny potencjalnego wpływu na jakość produktów i procesów wytwarzania.

6.15. Systemy WFI powinny mieć programy ciągłego monitorowania parametrów, takich jak TOC i przewodność, aby zapewnić skuteczniejszą kontrolę ogólnej sprawności systemu niż wyrywkowe pobieranie próbek. Umiejscowienie punktów kontroli powinno wynikać z analizy ryzyka.

Para wodna używana jako środek sterylizujący

6.16. Woda zasilająca wytwornicę pary czystej jest odpowiednio oczyszczona. Wytwornica pary czystej jest zaprojektowana, skwalifikowana i używana w sposób zapewniający, że jakość wytwarzanej pary spełnia określone wymagania dla parametrów chemicznych i poziomu endotoksyn.

6.17. Para stosowana jako bezpośredni środek sterylizujący jest odpowiedniej jakości i nie zawiera dodatków na poziomie, który mógłby spowodować zanieczyszczenie produktu lub sprzętu. W przypadku stosowania wytwornicy dostarczającej parę czystą do bezpośredniej sterylizacji materiałów lub powierzchni w bezpośrednim kontakcie z produktem (np. porowate elementy stanowiące wsad sterylizatora), kondensat pary powinien spełniać wymagania obowiązującej monografii WFI zawarte w odpowiedniej farmakopei, przy czym badanie czystości mikrobiologicznej nie jest obowiązkowe. Powinien być ustanowiony odpowiedni harmonogram pobierania próbek pary czystej w celu zapewnienia regularnego i reprezentatywnego ich przekazywania do badań. Inne cechy jakościowe pary czystej stosowanej do sterylizacji należy okresowo badać w odniesieniu do zwalidowanych parametrów. Parametry te obejmują gazy niekondensujące, zawartość suchej pozostałości, przegrzanie, chyba że uzasadniono badanie innych parametrów.

Gazy i systemy próżniowe

6.18. Gazy, które mają bezpośredni kontakt z produktem lub jego opakowaniem bezpośrednim, powinny mieć odpowiednią jakość chemiczną, mikrobiologiczną i liczbę cząstek stałych. Biorąc pod uwagę zastosowanie i rodzaj gazu oraz konstrukcję systemu wytwarzania gazu, należy określić istotne parametry wpływające na produkt, obejmujące także zawartość oleju i wody, oraz zapewnić zgodność z obowiązującą monografią odpowiedniej farmakopei lub wymaganiami jakościowymi produktu.

6.19. Gazy stosowane w procesach aseptycznych są filtrowane w punkcie użycia przez filtr sterylizujący o nominalnej wielkości porów do 0,22 μm. W przypadku gdy filtr jest stosowany do wytwarzania serii (np. do filtracji gazu stosowanego jako atmosfera dla produktów napełnionych aseptycznie) lub jako filtr oddechowy zbiornika produktu, jest on poddawany badaniu integralności, a wyniki badania są

weryfikowane podczas certyfikacji przed zwolnieniem serii produktu. Rurociągi przesyłowe lub węże przesyłowe, które znajdują się za końcowym filtrem sterylizującym powinny być sterylizowane. Gazy stosowane w procesie wytwarzania są okresowo monitorowane mikrobiologicznie w punkcie ich użytkowania.

6.20. Stosuje się środki zapobiegające przepływowi zwrotnemu, gdy próżnia lub system ciśnieniowy jest wyłączony i przepływ zwrotny z próżni lub systemu ciśnieniowego potencjalnie stwarza zagrożenie dla produktu.

Systemy ogrzewania i chłodzenia oraz systemy hydrauliczne

6.21. Główne elementy wyposażenia związane z systemami hydraulicznymi, grzewczymi i chłodniczymi powinny znajdować się poza pomieszczeniem napełniania produktu. Należy przeprowadzić odpowiednie kontrole w celu zapobiegania wszystkim wyciekom lub zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez płyny z tych systemów.

6.22. Wszystkie wycieki z systemów hydraulicznych, grzewczych i chłodniczych, które stwarzałyby zagrożenie dla produktu, powinny być wykrywane (np. przez system detekcji wycieków).

7. Personel

7.1. W celu zapewnienia zgodności z wymaganiami niniejszego rozporządzenia w zakresie wytwarzania i postępowania z produktami sterylnymi wytwórca zapewnia wystarczającą liczbę personelu posiadającego odpowiednie kwalifikacje, przeszkolenie oraz doświadczenie w wytwarzaniu i badaniu produktów sterylnych oraz w każdej ze specyficznych technologii produkcji stosowanych w danym miejscu wytwarzania.

7.2. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba niezbędnego personelu. Aby nie stwarzać zagrożenia dla jałowości, należy określić, udokumentować i uwzględnić podczas działań takich jak wstępna kwalifikacja i APS maksymalną liczbę personelu pracującego w pomieszczeniu czystym.

7.3. Personel mający dostęp do pomieszczeń czystych, w tym zajmujący się czyszczeniem, konserwacją, monitoringiem, jest regularnie szkolony, podlega kwalifikacji przebierania się i w dziedzinach związanych z prawidłowym wytwarzaniem produktów sterylnych. Szkolenie obejmuje podstawowe zasady mikrobiologii i higieny, ze szczególnym uwzględnieniem zachowania się w pomieszczeniach czystych, kontroli zanieczyszczeń, technik aseptycznych i ochrony produktów sterylnych (w przypadku osób wchodzących do klasy B lub dokonujących interwencji w klasie A) oraz zapoznanie z potencjalnymi skutkami dla bezpieczeństwa pacjenta, gdy produkt nie jest jałowy. Poziom szkolenia uwzględnia krytyczność stanowiska danej osoby i krytyczność obszaru, w którym pracuje.

7.4. Personel wchodzący do klas A i B powinien być przeszkolony w zakresie aseptycznego zachowania się, w tym przebierania się. Zgodność postępowania z procedurami aseptycznego przebierania się jest oceniana i podlega okresowej ponownej ocenie co najmniej raz w roku. Ocena obejmuje kontrolę wizualną i mikrobiologiczną personelu, uwzględniającą monitorowanie takich punktów jak palce rękawic, przedramiona, klatka piersiowa i kaptur (osłona twarzy lub osłona czoła). W pkt 9.30 niniejszego aneksu określono wymagane limity działania dla cząstek ożywionych w odniesieniu do zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Dostęp bez nadzoru do klas A i B, w których są lub będą prowadzone procesy aseptyczne, jest ograniczony do odpowiednio wykwalifikowanego personelu, który otrzymał pozytywną ocenę kwalifikacji przebierania się i uczestniczył w pozytywnie zakończonym APS.

7.5. Niewykwalifikowany personel nie powinien wchodzić do klas A lub B w działaniu. Gdy jest to niezbędne, w wyjątkowych przypadkach wytwórca ustanawia pisemne procedury określające proces, w którym niewykwalifikowany personel jest włączany do działań w klasach A i B. Osoba wyznaczona przez wytwórcę powinna nadzorować niewykwalifikowany personel podczas jego działań i dokonywać oceny wpływu tych działań na czystość obszaru. Dostęp tego personelu powinien być oceniany i zarejestrowany zgodnie z PQS.

7.6. Zapewnia się systemy wyłączenia personelu z wykonywania prac w pomieszczeniach czystych i wejścia bez nadzoru do pomieszczeń czystych, uwzględniające bieżącą ocenę personelu, identyfikację niekorzystnego trendu wynikającego z programu jego monitorowania oraz uczestnictwo personelu w zakończonym negatywnym wynikiem APS. Po dyskwalifikacji określonej osoby, a przed zezwoleniem na jej dalsze działania w procesach aseptycznych, należy zakończyć jej ponowne szkolenie i kwalifikację. W przypadku osoby wchodzącej do pomieszczeń czystych klasy B lub wykonujących interwencję w klasie A ponowna kwalifikacja powinna obejmować rozważenie udziału tej osoby w zakończonym pozytywnym wynikiem APS.

7.7. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości personelu, aby zapobiec nadmiernemu rozsiewaniu cząstek lub zwiększaniu ryzyka wprowadzenia zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Personel zajmujący się wytwarzaniem produktów sterylnych powinien być poinstruowany o obowiązku

zgłaszania wszystkich szczególnych przypadków zdrowotnych lub dolegliwości, które mogą powodować rozsiewanie nadmiernych ilości lub rodzajów zanieczyszczeń. W przypadkach takich zgłoszeń należy zakazać temu personelowi dostępu do pomieszczeń czystych. Wyznaczona przez wytwórcę kompetentna osoba określa kryteria zdrowotne dla personelu oraz działania, opisane w procedurach, które należy podjąć w stosunku do osoby, która mogłaby stanowić nadmierne zagrożenie mikrobiologiczne.

7.8. Personel, który był zaangażowany w przetwarzanie materiałów z tkanek ludzkich lub zwierzęcych lub w hodowlę drobnoustrojów, innych niż stosowane w bieżących procesach produkcyjnych, lub wykonywał inne czynności, mogące mieć negatywny wpływ na jakość (np. na czystość mikrobiologiczną), nie powinien wchodzić do obszarów czystych, chyba że zastosowano określone i skuteczne procedury dekontaminacji i wejścia takiej osoby oraz udokumentowano takie zdarzenie.

7.9. Posiadanie zegarków, kosmetyków, biżuterii, telefonów komórkowych i innych zbędnych przedmiotów podczas prowadzenia wytwarzania nie jest dozwolone w obszarach klas czystych. Sprzęt elektroniczny stosowany w pomieszczeniach czystych, np. telefony komórkowe i tablety, przekazane przez wytwórcę wyłącznie do użytku w pomieszczeniach czystych są dozwolone, jeżeli są zaprojektowane w taki sposób, który umożliwia czyszczenie i dezynfekcję odpowiednią dla klasy czystości, w której są używane. Stosowanie i dezynfekcja takiego sprzętu powinny być włączone do CCS.

7.10. Zmiana odzieży i mycie rąk przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami w celu zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych i zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

7.11. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości obszaru pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem. Jeżeli odzież musi zapewnić ochronę operatora przed produktem, to wybrany rodzaj odzieży nie powinien negatywnie wpływać na zabezpieczenie produktu przed zanieczyszczeniem. Odzież powinna być wizualnie sprawdzana pod kątem czystości i integralności bezpośrednio przed i po jej założeniu. Integralność odzieży powinna być sprawdzana również przy wyjściu z obszaru produkcji. W przypadku odzieży i osłon oczu wymagających sterylizacji należy upewnić się, że zostały poddane procesowi sterylizacji, nie przekroczono określonego czasu przechowywania oraz że przed użyciem sprawdzono wizualnie ich opakowanie i potwierdzono ich integralność. Odzież wielokrotnego użytku (w tym osłony oczu) jest wymieniana w przypadku stwierdzenia uszkodzenia lub z określoną częstotliwością wyznaczoną podczas badań kwalifikacyjnych. Kwalifikacja odzieży powinna uwzględniać wszelkie niezbędne wymagania dotyczące testowania odzieży, w tym odnoszące się do uszkodzeń odzieży, których nie można zidentyfikować wyłącznie na podstawie kontroli wizualnej.

7.12. Odzież powinna być tak dobrana, aby ograniczyć rozsiewanie cząstek podczas ruchu operatora.

7.13. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości:

ii. Klasa B (w tym dostęp lub interwencje w klasie A): przed przebraniem się należy założyć odpowiednią odzież przeznaczoną do stosowania pod wysterylizowany kombinezon (zob. pkt 7.14 niniejszego aneksu); przed założeniem wysterylizowanej odzieży należy nałożyć odpowiednie rękawice wysterylizowane, bezpudrowe, gumowe albo z tworzyw sztucznych. Sterylne nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy (w tym włosy na twarzy) i tam, gdzie jest oddzielone od reszty kombinezonu, powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; sterylna maska na twarz i sterylna osłona oczu (np. gogle) powinny być noszone w celu zakrycia i osłony całej skóry twarzy i aby zapobiegać rozsiewaniu kropelek i cząstek stałych. Należy nosić odpowiednie wysterylizowane obuwie (np. długie ochraniacze określane jako „over-boots"). Nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia. Rękawy odzieży powinny być schowane w drugiej parze sterylnych rękawic nałożonych na parę założoną przed zakładaniem kombinezonu. Odzież ochronna powinna minimalizować rozsiewanie się włókien lub cząstek i powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała człowieka. Podczas kwalifikacji odzieży należy ocenić poziom rozsiewania cząstek i skuteczność odzieży do ich zatrzymywania. Odzież powinna być pakowana i składana w taki sposób, aby umożliwić operatorom włożenie kombinezonu bez kontaktu z zewnętrzną powierzchnią odzieży i dotykania przez nią podłogi;

ii. Klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach, z wysokim kołnierzem i z odpowiednio zdezynfekowanymi butami lub ochraniaczami na buty. Odzież i obuwie powinny ograniczać do minimum rozsiewanie włókien lub cząstek;

iii. Klasa D: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich zdezynfekowanych butów lub ochraniaczy na buty. Należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;

iv. Dodatkowa odzież, w tym rękawice i maska na twarz, mogą być wymagane w obszarach klasy C i D podczas wykonywania czynności określonych w CCS jako stwarzające ryzyko zanieczyszczenia.

7.14. Przebieranie się w odzież do pomieszczeń czystych odbywa się w przebieralniach o odpowiedniej klasie czystości, aby utrzymać status czystości odzieży. Odzież zewnętrzna (inna niż bielizna osobista), w tym skarpety, nie jest wnoszona do przebieralni prowadzących bezpośrednio do obszarów klas B i C. Przed wejściem do przebieralni dla klas B i C należy założyć jednoczęściową lub dwuczęściową odzież ochronną ze spodniami, zakrywającą całą długość rąk i nóg oraz skarpety zakrywające stopy. Odzież ochronna i skarpety nie powinny stwarzać ryzyka zanieczyszczenia tych obszarów lub procesów.

7.15. Każda osoba, za każdym razem wchodząc do obszarów klas B lub A, powinna ubrać się w czystą, wysterylizowaną odzież ochronną (w tym osłony oczu i maski) o odpowiednim rozmiarze. Maksymalny okres, przez który można nosić wysterylizowaną odzież w czasie zmiany produkcyjnej, należy określić w ramach kwalifikacji odzieży.

7.16. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas pracy. Odzież i rękawice są natychmiast zmieniane, jeżeli ulegną uszkodzeniu lub stwarzają ryzyko zanieczyszczenia produktu.

7.17. Odzież wielokrotnego użytku przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych jest prana w pralni. Pralnia jest odpowiednio oddzielona od obszaru, w którym odbywają się operacje produkcyjne. Pranie jest procesem skwalifikowanym, zapewniającym, że podczas wielokrotnych procesów prania odzież nie zostanie uszkodzona lub zanieczyszczona włóknami lub cząstkami. Wyposażenie pralni nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego. Nieodpowiednie używanie i obchodzenie się z odzieżą może uszkodzić włókna i zwiększać ryzyko rozsiewania się cząstek. Po praniu i przed zapakowaniem odzieży należy ją sprawdzić wizualnie pod kątem uszkodzenia i czystości. Procesy zarządzania odzieżą powinny być oceniane i stanowić część programu kwalifikacji odzieży oraz określać maksymalną liczbę cykli prania i sterylizacji.

7.18. Czynności wykonywane w obszarach czystych, które nie mają krytycznego znaczenia dla procesów produkcyjnych, powinny być ograniczone do minimum, zwłaszcza gdy prowadzone są czynności aseptyczne. Ruch personelu powinien być powolny, kontrolowany i celowy, aby uniknąć nadmiernego rozsiewania cząstek i drobnoustrojów z powodu zbyt energicznej aktywności. Operatorzy wykonujący czynności aseptyczne powinni przez cały czas przestrzegać techniki aseptycznej, aby zapobiec zmianom w przepływie powietrza, które mogłyby wprowadzać powietrze o niższej jakości do strefy krytycznej. Należy ograniczyć ruch w sąsiedztwie strefy krytycznej i unikać zakłóceń drogi jednokierunkowego przepływu powietrza (pierwsze powietrze). Program szkolenia powinien obejmować przegląd wyników badania wizualizacji przepływu powietrza.

8. Produkcja i specyficzne technologie

Produkty sterylizowane końcowo

8.1. Przygotowanie komponentów i materiałów powinno odbywać się w pomieszczeniu czystym co najmniej klasy D w celu ograniczenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, endotoksynami, pirogenami i cząstkami, tak aby produkt był odpowiednio przygotowany do sterylizacji. W przypadku gdy produkt jest narażony na wysokie, nietypowe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego (np. produkt aktywnie wspomaga wzrost drobnoustrojów, jest przechowywany przez długi czas przed napełnieniem lub nie jest przetwarzany w zamkniętych systemach), operacje przygotowania należy przeprowadzić w środowisku co najmniej klasy C. Przygotowanie maści, kremów, zawiesin i emulsji przed sterylizacją końcową powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C. Szczegółowe wymagania dotyczące końcowo sterylizowanych weterynaryjnych produktów leczniczych można znaleźć w Aneksie 4 w niniejszym załączniku.

8.2. Opakowania bezpośrednie i komponenty powinny być czyszczone przy zastosowaniu zwalidowanych procesów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli nad liczbą cząstek, endotoksyn, pirogenów oraz nad bioburdenem.

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

8.4. W przypadku gdy w CCS stwierdzono, że produkt jest narażony na nietypowe ryzyko zanieczyszczenia pochodzącego ze środowiska, np. ze względu na powolny proces napełniania, dużą średnicę otworów szyjek pojemników lub z konieczności upływu więcej niż kilku sekund pomiędzy napełnieniem pojemników a ich zamknięciem, wówczas produkt powinien być napełniany w środowisku klasy A w otoczeniu co najmniej klasy C.

8.5. W celu zmniejszenia poziomu bioburdenu i cząstek przygotowanie roztworu produktu przed napełnieniem pojemników produktem końcowym powinno obejmować w miarę możliwości etap filtracji przez filtr zatrzymujący drobnoustroje oraz powinien być określony maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między przygotowaniem roztworu a napełnieniem.

8.6. Przykłady czynności, które należy przeprowadzić w poszczególnych klasach czystości powietrza, podano w tabeli 3.

Tabela 3. Przykłady czynności i klas czystości powietrza dla procesów przygotowania i przetwarzania produktów ze sterylizacją końcową

Klasa A	Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje nietypowe ryzyko.
Klasa C	Napełnianie opakowań produktami. Przygotowanie roztworów, gdzie występuje nietypowe ryzyko.
Klasa D	Przygotowanie roztworów i komponentów do późniejszego napełniania.

Przygotowanie i przetwarzanie aseptyczne

8.7. Należy jasno zdefiniować proces aseptyczny. Należy zidentyfikować, ocenić i odpowiednio kontrolować ryzyko związane z procesem aseptycznym i wszystkie powiązane z nim wymogi. CCS wytwórni powinien jasno określać kryteria akceptacji tych kontroli, wymagania dotyczące monitorowania i przegląd ich skuteczności. Należy opisać i wdrożyć metody oraz procedury kontroli tych zagrożeń. Zaakceptowane ryzyko resztkowe powinno być formalnie udokumentowane.

8.8. Należy podjąć środki ostrożności, zgodnie z CCS wytwórni, w celu zminimalizowania zanieczyszczeń: mikrobiologicznego, endotoksynami lub pirogenami i cząstkami podczas przygotowywania środowiska aseptycznego, na wszystkich etapach przetwarzania (łącznie z etapami przed i po sterylizacji produktu luzem) oraz do momentu szczelnego zamknięcia produktu w jego końcowym pojemniku. W pomieszczeniach czystych należy ograniczyć obecność materiałów, które mogą generować cząstki i włókna.

8.9. W miarę możliwości należy rozważyć stosowanie urządzeń takich jak RABS, izolatory lub inne systemy, aby ograniczyć potrzebę interwencji krytycznych w klasie A i zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia. W celu wyeliminowania interwencji krytycznych wykonywanych bezpośrednio przez człowieka można również rozważyć robotykę i automatyzację procesów (np. tunel sterylizacyjny, automatyczny załadunek liofilizatora, sterylizacja w miejscu).

8.10. Przykłady operacji wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli 4.

Tabela 4. Przykłady operacji i klas czystości powietrza dla aseptycznych procesów przygotowania i przetwarzania

Klasa A	– aseptyczny montaż urządzeń napełniających, – w przypadku gdy sterylny produkt kontaktuje się z otoczeniem wykonywanie, w warunkach aseptycznych połączeń, które znajdują się za końcowym filtrem sterylizującym (gdy to możliwe, połączenia te powinny być sterylizowane w miejscu przy użyciu pary), – aseptyczne łączenie i mieszanie składników, – uzupełnianie sterylnego produktu luzem, pojemników i zamknięć, – wyładunek ze sterylizatora i chłodzenie niezabezpieczonych przedmiotów (np. bez opakowania), – prowadzenie etapu wytwarzania i transport sterylnych elementów opakowań bezpośrednich w linii aseptycznego napełniania, gdy nie są one zapakowane, – aseptyczne napełnianie, zamykanie pojemników takich jak ampułki, zamknięcia fiolek, przenoszenie otwartych lub częściowo zakorkowanych fiolek, – załadunek liofilizatora
Klasa B	– otoczenie dla środowiska klasy A, gdy proces nie jest prowadzony w izolatorze, – przekazywanie lub prowadzenie etapu wytwarzania, gdy urządzenia, komponenty i materiały pomocnicze przeznaczone do wprowadzenia do klasy A są chronione przed otaczającym środowiskiem
Klasa C	– przygotowanie roztworów do filtrowania, w tym pobieranie próbek i naważanie.
Klasa D	– czyszczenie sprzętu, – postępowanie z komponentami, sprzętem i akcesoriami po czyszczeniu, – montaż pod nawiewem powietrza oczyszczonego przez filtry HEPA oczyszczonych komponentów, sprzętu i akcesoriów przed sterylizacją, – montaż zamkniętego i sterylizowanego SUS za pomocą urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych

8.11. W przypadku produktów sterylnych, których postaci końcowej nie można poddać filtracji jałowiącej, należy zapewnić, że:
i. całe wyposażenie mające kontakt z produktem i komponentami jest sterylizowane przed użyciem;
ii. wszystkie surowce lub produkty pośrednie są sterylizowane i dodawane aseptycznie;
iii. roztwory luzem lub produkty pośrednie są wysterylizowane.
8.12. Rozpakowywanie, montaż i przygotowywanie wysterylizowanego wyposażenia, komponentów i elementów pomocniczych, kontaktujących się bezpośrednio lub pośrednio z produktem powinno być traktowane jak proces aseptyczny i wykonywane w klasie A w otoczeniu klasy B. Montaż linii napełniania i napełnianie sterylnego produktu należy uznawać za proces aseptyczny i przeprowadzać w klasie A w otoczeniu klasy B. W przypadku stosowania izolatora otaczające środowisko powinno być zgodne z pkt 4.20.
8.13. Przygotowanie i napełnianie sterylnych produktów, takich jak maści, kremy, zawiesiny i emulsje, powinno być wykonywane w klasie A w otoczeniu klasy B, w przypadku gdy produkt i komponenty są narażone na oddziaływanie środowiska, a produkt nie jest następnie filtrowany przez filtr sterylizujący ani nie jest sterylizowany końcowo. W przypadku stosowania izolatora lub RABS otaczające środowisko powinno być zgodne z pkt 4.20.
8.14. Połączenia aseptyczne powinny być wykonywane w klasie A w otoczeniu klasy B, chyba że następnie zostaną wysterylizowane w miejscu lub wykonane za pomocą urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych, które minimalizuje potencjalne zanieczyszczenie z bezpośredniego otoczenia. Urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby ograniczyć ryzyko zanieczyszczenia. W przypadku stosowania izolatora otaczające środowisko powinno być zgodne z pkt 4.20. Należy odpowiednio ocenić połączenia aseptyczne i zweryfikować ich skuteczność. Wymagania dotyczące urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych znajdują się w pkt 8.129 i 8.130.
8.15. Manipulacje aseptyczne (w tym nieobejmujące urządzenia do wykonywania aseptycznych połączeń) należy ograniczyć poprzez stosowanie zaprojektowanych rozwiązań inżynieryjnych, takich jak wyposażenie z możliwością wstępnego montażu i sterylizacji. O ile to możliwe, rurociągi i wyposażenie mające kontakt z produktem powinny być wstępnie zmontowane i poddane sterylizacji w miejscu użycia.
8.16. Powinien istnieć zatwierdzony wykaz dozwolonych i kwalifikowanych interwencji, zarówno rutynowych, jak i korygujących, które mogą wystąpić podczas produkcji (zob. pkt 9.34). Interwencje powinny być starannie zaprojektowane, aby zapewnić skuteczne zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia środowiska, procesu i produktu. Proces projektowania interwencji powinien obejmować uwzględnienie jakiegokolwiek wpływu na przepływ powietrza oraz krytyczne powierzchnie i produkty. W miarę możliwości należy stosować rozwiązania inżynieryjne w celu zminimalizowania działań operatorów podczas interwencji. Technika aseptyczna powinna być przestrzegana przez cały czas, włączając w to odpowiednie stosowanie sterylnych narzędzi do manipulacji. Procedury wymieniające rodzaje interwencji rutynowych i naprawczych oraz sposoby ich przeprowadzania powinny być najpierw oceniane za pomocą zarządzania ryzykiem i podczas APS oraz powinny być aktualizowane. Interwencje niepoddane kwalifikacji powinny być stosowane wyłącznie w wyjątkowych okolicznościach, z należytym uwzględnieniem ryzyka związanego z interwencją i zatwierdzone przez dział jakości. Szczegóły przeprowadzonej interwencji powinny być przedmiotem oceny ryzyka, rejestrowane i w pełni wyjaśnione zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości wytwórcy. Wszelkie niepoddane kwalifikacji interwencje powinny zostać dokładnie ocenione przez dział jakości i wzięte pod uwagę przy decyzjach o dyspozycji serii.
8.17. Interwencje i przerwy należy rejestrować w zapisach serii. Każde zatrzymanie linii lub interwencja powinny być odpowiednio udokumentowane w zapisach serii w powiązaniu z informacjami o czasie zaistnienia zdarzenia, okresie trwania zdarzenia i zaangażowanymi operatorami (zobacz pkt 9.34).
8.18. Czas trwania każdego aspektu przygotowania i przetwarzania aseptycznego powinien być zminimalizowany i ograniczony do określonego i zwalidowanego maksymalnego czasu, w tym do czasu:
i. przechowywania wyposażenia, komponentów i pojemników między czyszczeniem, suszeniem i sterylizacją;
ii. przechowywania wysterylizowanego wyposażenia, komponentów i pojemników przed użyciem oraz podczas napełniania lub montażu;
iii. utrzymywania się warunków środowiska po odkażaniu wyposażenia takiego jak RABS lub izolator przed użyciem;
iv. między rozpoczęciem przygotowania produktu a jego sterylizacją lub filtracją przez filtr zatrzymujący drobnoustroje (jeżeli dotyczy), aż do końca procesu napełniania aseptycznego (dla każdego produktu powinien istnieć maksymalny dopuszczalny czas uwzględniający jego skład i zalecaną metodę przechowywania);
v. przechowywania sterylnego produktu przed napełnieniem;

vi. aseptycznego przetwarzania;
vii. napełniania.

8.19. Operacje aseptyczne (w tym APS) powinny być regularnie obserwowane przez personel posiadający specjalistyczną wiedzę w zakresie aseptycznego przetwarzania, w celu zweryfikowania prawidłowości wykonania operacji, w tym zachowania się operatora w pomieszczeniu czystym, oraz w celu podjęcia odpowiednich działań w przypadku wykrycia niewłaściwych praktyk.

Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych

8.20. Otwarte opakowania bezpośrednie powinny być utrzymywane w warunkach klasy A z odpowiednim otoczeniem dla technologii opisanej w pkt 4.20. Dla częściowo zamkniętych fiolek lub ampułkostrzykawek wymagania określono w pkt 8.126.

8.21. Pojemniki końcowe powinny być zamknięte przy zastosowaniu odpowiednio zwalidowanych metod.

8.22. W przypadku gdy końcowe pojemniki są zamykane przez zgrzewanie, np. worków w technologii Blow-Fill-Seal (BFS), plomb w technologii Form-Fill-Seal (FFS), małych i dużych worków w technologii Small and Large Volume Parental (określanej skrótem SVP & LVP), ampułek szklanych lub plastikowych, należy ocenić, określić, skutecznie kontrolować i monitorować krytyczne parametry i zmienne procesowe, które mają wpływ na integralność zamknięcia. Ampułki szklane, pojemniki stosowane w technologii BFS i pojemniki o małej objętości (nie większej niż 100 ml) zamknięte przez zgrzewanie powinny być poddawane w 100 % testom integralności przy użyciu zwalidowanych metod. W przypadku pojemników o dużej objętości (powyżej 100 ml) zamkniętych przez zgrzewanie dopuszcza się ograniczone pobieranie próbek, jeżeli jest to naukowo uzasadnione i oparte na danych wykazujących spójność istniejącego procesu oraz wysoki poziom kontroli procesu. Kontrola wzrokowa nie jest uważana za akceptowalną metodę badania integralności.

8.23. Próbki produktów wykorzystujących systemy zamykania inne niż zgrzewanie powinny być pobierane i sprawdzane pod kątem integralności przy użyciu zwalidowanych metod. Częstotliwość badań powinna opierać się na wiedzy i doświadczeniu w zakresie stosowanych systemów pojemnika i jego zamknięcia. Należy zastosować naukowo uzasadniony plan pobierania próbek. Liczebność próby powinna opierać się na informacjach, takich jak zarządzanie dostawcami, specyfikacje komponentów wchodzących w skład opakowania i wiedza na temat procesu zamykania pojemników.

8.24. Pojemniki zamknięte pod próżnią powinny być badane pod kątem zachowania próżni po odpowiednim wcześniej określonym okresie przed certyfikacją i zwolnieniem oraz w okresie ważności produktu.

8.25. Walidacja integralności zamknięcia pojemnika powinna uwzględniać wszystkie wymogi dotyczące transportu lub przewozu, które mogą mieć negatywny wpływ na integralność pojemnika (np. wpływ dekompresji lub ekstremalnej temperatury).

8.26. W przypadku gdy urządzenia używane do zamykania pojemników mogą generować dużą liczbę cząstek, należy podjąć środki zapobiegające zanieczyszczeniu cząstkami stałymi, takie jak instalacja takiego wyposażenia w fizycznie oddzielonym miejscu i wyposażenie w odpowiedni wyciąg powietrza.

8.27. Kapslowanie pojemników napełnionych aseptycznie może być wykonywane jako proces aseptyczny przy użyciu wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz obszaru aseptycznego przetwarzania. W drugim przypadku pojemniki są chronione do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego przetwarzania poprzez warunki klasy A, a następnie po dodaniu korka są chronione dopływem powietrza klasy A do momentu zamknięcia kapsla. Środowisko otaczające obszar nawiewu powietrza klasy A powinno spełniać co najmniej wymagania klasy D. W przypadku gdy kapslowanie jest procesem ręcznym, czynności manualne powinny być wykonywane pod dopływem powietrza klasy A (albo w odpowiednio zaprojektowanym izolatorze, albo w klasie A w otoczeniu klasy B).

8.28. W przypadku gdy zamykanie napełnionego aseptycznie sterylnego produktu odbywa się jako proces czysty z zastosowaniem ochrony poprzez dopływ powietrza klasy A, pojemniki z brakującymi lub nieprawidłowo umieszczonymi korkami powinny być odrzucone przed zakapslowaniem. Należy wprowadzić odpowiednio skwalifikowane i zautomatyzowane metody wykrywania wysokości położenia korka.

8.29. W przypadku gdy konieczna jest interwencja człowieka na stacji kapslowania, należy zastosować odpowiednie środki technologiczne i organizacyjne, aby zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z pojemnikami i zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia. Korzystne w zapewnieniu wymaganych warunków może być zastosowanie RABS lub izolatora.

8.30. Wszystkie napełnione pojemniki z produktami pozajelitowymi powinny być kontrolowane indywidualnie pod kątem zanieczyszczenia ciałami obcymi i innych wad. Klasyfikacja wad i krytyczność powinna być określana podczas kwalifikacji oraz na podstawie ryzyka i wiedzy historycznej. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują między innymi drogę podania i potencjalny wpływ wady na pacjenta. Należy klasyfikować różne rodzaje wad i analizować wydajność serii. Należy zbadać serie o nietypowym poziomie wad, w porównaniu z liczbą wad stwierdzanych w rutynowym procesie (na

podstawie danych rutynowych i trendów). Należy utworzyć i aktualizować bibliotekę wad, która obejmuje wszystkie znane klasy wad. Biblioteka defektów powinna być wykorzystywana do szkolenia pracowników produkcji i zapewnienia jakości. Wady krytyczne nie powinny ujawniać się podczas żadnego późniejszego pobierania próbek i kontroli dopuszczonych pojemników. Każda wada krytyczna stwierdzona na takim późniejszym etapie powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego, ponieważ wskazuje na ewentualną nieskuteczność wcześniejszych kontroli.

8.31. Gdy kontrola napełnionych pojemników z produktami jest wykonywana ręcznie, powinna być przeprowadzana w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia i tła. Wskaźniki kontroli powinny być odpowiednio kontrolowane i kwalifikowane. Operatorzy przeprowadzający badanie wizualne powinni co najmniej raz w roku przechodzić kwalifikację kontroli wizualnej (również podczas noszenia soczewek korekcyjnych, jeśli są one zwykle noszone). Kwalifikacja powinna być przeprowadzana przy użyciu odpowiednich próbek stanowiących zestaw wad z biblioteki wytwórcy z uwzględnieniem najgorszego przypadku (np. czas kontroli, prędkość linii – w przypadku gdy produkt jest przekazywany operatorowi za pomocą systemu przenośników, rozmiar pojemnika, poziom zmęczenia) oraz należy rozważyć badanie wzroku operatora. Należy zminimalizować czynniki wpływające na rozproszenie uwagi operatora oraz wdrożyć częste przerwy w kontroli o odpowiednim czasie trwania.

8.32. W przypadku stosowania zautomatyzowanych metod kontroli produktu proces ten powinien być zwalidowany w celu wykrycia znanych wad produktu, które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu. Taka zautomatyzowana metoda kontroli powinna być porównywalna lub skuteczniejsza od metody ręcznej. Sprawność sprzętu należy testować przy użyciu reprezentatywnych zestawów wad przed uruchomieniem i w regularnych odstępach czasu podczas przetwarzania serii.

8.33. Wyniki kontroli powinny być rejestrowane, a typy i liczby wad poddane analizie trendów. Poziomy odrzutów dla różnych rodzajów wad powinny być również poddane analizie trendów w oparciu o metody statystyczne. W przypadku zaobserwowania niekorzystnego trendu w ramach postępowania wyjaśniającego należy ocenić, jaki ma to wpływ na produkt na rynku.

Sterylizacja

8.34. W miarę możliwości produkt końcowy powinien być ostatecznie sterylizowany za pomocą zwalidowanego i kontrolowanego procesu sterylizacji, ponieważ zapewnia to większą pewność uzyskania sterylności niż walidowany i kontrolowany proces filtracji lub przetwarzania aseptycznego. Jeżeli nie jest możliwe poddanie produktu sterylizacji końcowej, należy rozważyć zastosowanie końcowej obróbki cieplnej po przetwarzaniu aseptycznym w połączeniu z procesem aseptycznym, aby w większym stopniu zapewnić jałowość produktu.

8.35. Wybór, projekt i lokalizacja sprzętu, cyklu lub programu stosowanego do sterylizacji powinny opierać się na zasadach i danych naukowych, w celu wykazania powtarzalności i niezawodności procesu sterylizacji. Należy określić wszystkie parametry tego procesu, a w przypadkach krytycznych należy je kontrolować, monitorować i rejestrować.

8.36. Wszystkie procesy sterylizacji są zwalidowane. Badania walidacyjne powinny uwzględniać skład produktu, warunki przechowywania i maksymalny odstęp czasu między rozpoczęciem przygotowania produktu lub materiału, który ma być sterylizowany, a jego sterylizacją. Przed wdrożeniem jakiegokolwiek procesu sterylizacji należy zwalidować jego przydatność dla produktu i urządzenia oraz jego skuteczność w konsekwentnym osiąganiu pożądanych warunków sterylizacji we wszystkich częściach każdego rodzaju załadunku, które mają być poddane obróbce, w szczególności za pomocą pomiarów parametrów fizycznych i, jeżeli ma to zastosowanie, przez BI. W celu skutecznej sterylizacji cały produkt oraz powierzchnie wyposażenia i komponentów powinny podlegać wymaganej obróbce, a proces powinien być zaprojektowany tak, aby zapewnić osiągnięcie tego celu.

8.37. Szczególną uwagę zwraca się na metody sterylizacji nieopisane w obowiązującym wydaniu odpowiedniej farmakopei, a także na sterylizację produktów niebędących prostymi roztworami wodnymi. Gdy jest to możliwe, stosuje się sterylizację termiczną.

8.38. Należy ustalić, zatwierdzić i okresowo walidować schematy załadunku dla wszystkich procesów sterylizacji. Maksymalny i minimalny załadunek należy również uwzględnić jako część ogólnej strategii walidacji.

8.39. Ważność procesu sterylizacji powinna być zweryfikowana i sprawdzana w zaplanowanych odstępach czasu określonych w oparciu o ryzyko. Cykle sterylizacji termicznej powinny być rewalidowane z minimalną częstotliwością co najmniej raz w roku dla schematów załadunków, które są uznane za najgorszy przypadek. Pozostałe schematy załadunku należy walidować z częstotliwością uzasadnioną w CCS.

8.40. Należy ustanowić i przestrzegać rutynowych parametrów operacyjnych dla wszystkich procesów sterylizacji, np. parametrów fizycznych i wzorców załadunku.

8.41. Należy wprowadzić mechanizmy wykrywania cyklu sterylizacji, który nie jest zgodny z zatwierdzonymi parametrami. Należy zbadać każdą nieudaną sterylizację lub sterylizację, która odbiega od zwalidowanego procesu (np. ma dłuższe lub krótsze fazy, takie jak cykl ogrzewania).

8.42. Odpowiednie BI umieszczone w odpowiednich miejscach należy uznać za dodatkową metodę wspierającą walidację procesu sterylizacji. BI należy przechowywać i stosować zgodnie z instrukcjami producenta. W przypadku gdy wskaźniki biologiczne są stosowane do wsparcia walidacji lub monitorowania procesu sterylizacji (np. przy użyciu tlenku etylenu), dla każdego cyklu sterylizacji powinny być badane kontrole dodatnie. W przypadku stosowania BI należy podjąć rygorystyczne środki ostrożności, aby uniknąć przeniesienia zanieczyszczenia mikrobiologicznego na procesy produkcyjne lub inne procesy badawcze. Wyników BI nie należy wykorzystywać oddzielnie, aby pominąć inne krytyczne dla procesu parametry i elementy projektu.

8.43. Ważna jest wiarygodność BI. Dostawcy powinni być kwalifikowani, a warunki transportu i przechowywania powinny być kontrolowane, tak aby jakość wskaźników biologicznych nie została zagrożona. Przed zastosowaniem nowej serii BI należy zweryfikować populację, czystość i tożsamość organizmu wskaźnikowego w serii. W przypadku innych parametrów krytycznych, np. wartość D, wartość Z, zwykle można posługiwać się danymi z certyfikatu serii dostarczonego przez kwalifikowanego dostawcę.

8.44. Należy ustanowić jasne sposoby rozróżniania produktów, sprzętu i komponentów, które nie zostały poddane procesowi sterylizacji, od tych, które przeszły proces sterylizacji. Wyposażenie takie jak kosze lub tacki używane do transportu produktów, inne elementy wyposażenia lub części powinny być wyraźnie oznakowane (lub śledzone elektronicznie) w zakresie nazwy produktu, numeru serii i informacji, czy zostały poddane sterylizacji. Wskaźniki takie jak taśma autoklawu lub wskaźniki napromieniowania mogą być stosowane, w stosownych przypadkach, w celu ustalenia, czy seria lub części serii, materiał, komponent i sprzęt przeszły przez proces sterylizacji. Wskaźniki te wskazują jednak jedynie, że miał miejsce proces sterylizacji. Nie potwierdzają one jałowości produktu ani osiągnięcia wymaganego poziomu pewności w odniesieniu do sterylności.

8.45. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego procesu sterylizacji. Każdy cykl powinien mieć niepowtarzalny identyfikator. Zgodność zapisów należy sprawdzić i zatwierdzić w ramach procedury certyfikacji i zwolnienia serii.

8.46. Tam, gdzie jest to wymagane, materiały, sprzęty, komponenty i elementy pomocnicze powinny być sterylizowane zwalidowanymi metodami odpowiednimi dla danego materiału. Należy zapewnić odpowiednią ochronę po sterylizacji, aby zapobiec ich ponownemu zanieczyszczeniu. Jeżeli wysterylizowane rzeczy nie są używane bezpośrednio po sterylizacji, należy je przechowywać, używając odpowiednio zamkniętych opakowań, i ustalić maksymalny czas przechowywania. W uzasadnionych przypadkach rzeczy, które zostały zapakowane wieloma warstwami sterylnych opakowań, nie muszą być przechowywane w pomieszczeniu czystym, o ile integralność i konfiguracja sterylnego opakowania umożliwia jego łatwe zdezynfekowanie podczas przenoszenia przez operatorów do klasy A (np. poprzez zastosowanie wielu sterylnych worków, które można kolejno usuwać przy każdym przenoszeniu z niższej do wyższej klasy). W przypadku gdy ochronę zapewnia się poprzez przechowywanie w zamykanych opakowaniach, proces pakowania należy przeprowadzić przed sterylizacją.

8.47. W przypadku gdy materiały, sprzęty, komponenty i elementy pomocnicze są sterylizowane w uszczelnionym zamkniętym opakowaniu, a następnie przenoszone do klasy A, należy to zrobić za pomocą odpowiednich zwalidowanych metod (np. śluz powietrznych lub okien przelotowych) i wykonując dezynfekcję zewnętrznych powierzchni opakowania. Należy również rozważyć wykorzystanie systemu (portu) RTP. Należy wykazać, że metody skutecznie kontrolują potencjalne ryzyko zanieczyszczenia obszarów klas A i B oraz, że procedura dezynfekcji skutecznie obniża do dopuszczalnych poziomów wszelkie zanieczyszczenia na opakowaniu wprowadzanym do obszarów klas B i A.

8.48. W przypadku gdy materiały, sprzęty, komponenty i elementy pomocnicze są sterylizowane w zamkniętych opakowaniach lub pojemnikach, opakowanie powinno zostać skwalifikowane w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia cząstkami stałymi, drobnoustrojami, endotoksynami, pirogenami lub substancjami chemicznymi oraz należy ocenić zgodność opakowania z wybraną metodą sterylizacji. Proces zamykania opakowania należy zwalidować. Walidacja powinna uwzględniać integralność sterylnego systemu barier ochronnych, maksymalny okres przechowywania przed sterylizacją oraz maksymalny okres przydatności do użycia przypisany sterylizowanym materiałom. Przed użyciem należy sprawdzić integralność sterylnego systemu barier ochronnych dla każdego sterylizowanego elementu.

8.49. W przypadku materiałów, urządzeń, komponentów i elementów pomocniczych, które nie wchodzą w bezpośredni lub pośredni kontakt z produktem i są niezbędne do przetwarzania aseptycznego, ale nie mogą być sterylizowane, należy wprowadzić skuteczny i zwalidowany proces ich dezynfekcji i transferu. Elementy te, po zdezynfekowaniu, powinny być chronione, aby zapobiec ponownemu zanieczyszczeniu.

Elementy te, oraz inne, które stanowią potencjalne źródła zanieczyszczeń, należy włączyć do programu monitorowania środowiska.

Sterylizacja termiczna

8.50. Każdy cykl sterylizacji termicznej należy rejestrować w formie elektronicznej lub papierowej, przy użyciu sprzętu zapewniającego odpowiednią dokładność i precyzję. System powinien posiadać zabezpieczenia lub redundancję w oprzyrządowaniu kontrolnym i monitorującym w celu wykrycia cyklu, którego parametry są niezgodne ze zwalidowanymi, tak aby przerwać albo wskazać na awarię takiego cyklu (np. przez zastosowanie zdublowanych albo podwójnych sond podłączonych do niezależnych systemów sterowania i monitorowania).

8.51. Położenie sond do pomiaru temperatury używanych do kontroli lub rejestracji należy określić podczas walidacji, bazując na konstrukcji systemu, aby umożliwić prawidłowe rejestrowanie i przedstawianie warunków rutynowego cyklu. Badania walidacyjne powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby móc wykazać odpowiedniość lokalizacji sond kontrolnych i rejestrujących systemu oraz powinny obejmować weryfikację funkcjonalności i lokalizacji tych sond za pomocą niezależnej sondy monitorującej umieszczonej podczas walidacji w tym samym miejscu.

8.52. Cały załadunek sterylizatora powinien osiągnąć wymaganą temperaturę przed rozpoczęciem pomiaru czasu sterylizacji. W przypadku cykli sterylizacji kontrolowanych za pomocą sondy referencyjnej umieszczonej w sterylizowanym załadunku należy zwrócić szczególną uwagę na zapewnienie, aby temperatura sondy we wsadzie była kontrolowana w określonym zakresie temperatur przed rozpoczęciem cyklu sterylizacji.

8.53. Po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacji termicznej należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wtórnemu wysterylizowanego załadunku podczas chłodzenia. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia wchodzący w kontakt z produktem lub sterylizowanym materiałem powinien być wysterylizowany.

8.54. W przypadkach, w których właściwy organ zatwierdził zwalnianie parametryczne, w cyklu życia produktu należy zastosować niezawodny system sterylizacji podczas walidacji i rutynowego monitorowania procesu produkcyjnego. System ten powinien być okresowo poddawany przeglądowi. Dalsze wytyczne dotyczące zwalniania parametrycznego przedstawiono w Aneksie 17 niniejszego załącznika.

Sterylizacja wilgotnym ciepłem

8.55. Sterylizację wilgotnym ciepłem można wykonywać przy użyciu pary wodnej (bezpośredni lub pośredni kontakt), jak również stosując inne czynniki sterylizujące, takie jak systemy wody przegrzanej (cykle kaskadowe lub zanurzeniowe). Systemy wody przegrzanej mogą być stosowane do sterylizacji pojemników, np. typu BFS, toreb plastikowych, z uwagi na możliwość ich uszkodzenia podczas sterylizacji innymi metodami.

8.56. Elementy przeznaczone do sterylizacji inne niż produkty znajdujące się w szczelnie zamkniętych pojemnikach powinny być suche i pakowane w system barier ochronnych, który umożliwia usuwanie powietrza i penetrację pary oraz zapobiega ponownemu zanieczyszczeniu po sterylizacji. Wszystkie przedmioty stanowiące załadunek powinny być suche po wyjęciu ze sterylizatora. Suchość załadunku powinna być potwierdzona przez kontrolę wzrokową w ramach akceptacji procesu sterylizacji.

8.57. W przypadku cykli sterylizacji materiałów porowatych w czasie procesu sterylizacji należy monitorować i rejestrować czas, temperaturę i ciśnienie. Każdy wysterylizowany element wsadu powinien być sprawdzany pod kątem uszkodzenia, integralności materiału opakowaniowego i wilgotności po wyjęciu z autoklawu. Każdy element wsadu uznany za nieodpowiedni po sprawdzeniu powinien zostać usunięty z obszaru produkcyjnego; fakt niespełnienia kryteriów akceptacji dla załadunku po sterylizacji powinien być przedmiotem postępowania wyjaśniającego.

8.58. W przypadku autoklawów, które mogą wykonywać cykle sterylizacji z próżnią wstępną, temperatura powinna być rejestrowana w odpływie komory przez cały okres sterylizacji. W stosownych przypadkach można również stosować sondy we wsadzie, ale system kontrolny powinien pozostać zgodny z walidacją załadunku. W przypadku układów parowych temperatura powinna być rejestrowana w odpowiednich miejscach odpływu kondensatu przez cały okres sterylizacji.

8.59. Walidacja cykli sterylizacji materiałów porowatych powinna obejmować obliczenie czasu równowagi, czasu ekspozycji, korelacji ciśnienia i temperatury oraz różnicę między temperaturą minimalną i maksymalną podczas ekspozycji. Walidacja cykli płynów powinna obejmować temperaturę, czas lub współczynnik F_0. Krytyczne parametry procesu powinny mieć określone limity z ustalonym zakresem tolerancji, które należy potwierdzić w ramach walidacji procesu sterylizacji i w ramach akceptacji rutynowych cykli sterylizacji.

8.60. Test szczelności sterylizatora należy przeprowadzać okresowo (zwykle co tydzień), gdy faza próżni jest częścią cyklu lub gdy po sterylizacji system powraca do ciśnienia niższego niż w środowisku otaczającym sterylizator.

8.61. W przypadku gdy proces sterylizacji obejmuje oczyszczanie powietrzem (np. załadunki składające się z materiałów porowatych, komora liofilizatora) należy mieć pewność co do usunięcia powietrza ze sterylizatora przed i w trakcie sterylizacji. W przypadku autoklawów należy zastosować test usuwania powietrza (zwykle wykonywany codziennie) lub system wykrywania powietrza. Wsady, które mają być sterylizowane, powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby wspomóc procesy skutecznego usuwania powietrza i swobodnego odprowadzania wilgoci, aby zapobiec gromadzeniu się kondensatu.

8.62. Przez odpowiednie projektowanie i kontrolę cyklu sterylizacyjnego (np. ustawienie właściwego ciśnienia, szybkości ogrzewania i chłodzenia oraz schematów załadunku) należy zapobiegać zniekształceniom i uszkodzeniom pojemników, poddawanych sterylizacji końcowej, takich jak pojemniki produkowane w technologii BFS lub FFS.

8.63. W przypadku gdy do sterylizacji stosuje się systemy sterylizacji parowej w miejscu (np. do stałych rurociągów, zbiorników i komór liofilizatorów), system powinien być odpowiednio zaprojektowany i zwalidowany w celu zapewnienia, że wszystkie części systemu są poddawane wymaganej obróbce. Podczas rutynowego użytkowania system powinien być monitorowany w odpowiednich miejscach pod kątem temperatury, ciśnienia i czasu, aby zapewnić skuteczną i powtarzalną sterylizację wszystkich obszarów. Podczas wstępnej i rutynowej walidacji należy wykazać, że lokalizacje te są reprezentatywne i skorelowane z lokalizacjami najwolniej nagrzewającymi się. Po wysterylizowaniu systemu za pomocą pary wodnej powinien on pozostać integralny i, jeżeli tego wymagają operacje, przed użyciem być utrzymywany w nadciśnieniu lub wyposażony w sterylizujący filtr oddechowy.

8.64. W cyklach sterylizacji płynów, w których jako nośnik ciepła jest wykorzystywana przegrzana woda, podgrzewana woda powinna stale docierać do wszystkich wymaganych punktów kontaktowych. Wstępne badania kwalifikacyjne powinny obejmować mapowanie temperatury całego załadunku. Należy przeprowadzać rutynowe kontrole sprzętu, aby upewnić się, że dysze (w przypadku gdy wprowadzana jest woda) nie są zablokowane, a odpływy pozostają wolne od zanieczyszczeń.

8.65. Walidacja sterylizacji wsadów płynów w autoklawie z przegrzaną wodą powinna obejmować mapowanie temperatury całego wsadu oraz badania penetracji ciepła i odtwarzalności. Wszystkie części wsadu powinny równomiernie nagrzewać się i osiągnąć wymaganą temperaturę przez określony czas. Sondy do rutynowego monitorowania temperatury powinny być skorelowane z lokalizacjami zidentyfikowanymi jako najgorszy przypadek podczas kwalifikacji.

Sterylizacja suchym ciepłem

8.66. W sterylizacji produktu lub materiału suchym ciepłem są wykorzystywane wysokie temperatury powietrza lub gazu. Sterylizacja suchym ciepłem jest szczególnie przydatna w usuwaniu trudnych do usunięcia, termicznie odpornych zanieczyszczeń, endotoksyn i pirogenów. Jest często stosowana w przygotowaniu komponentów do napełniania aseptycznego. Czas sterylizacji i temperatura, na które wystawiony jest produkt, komponenty lub wyposażenie, powinny zapewniać odpowiedni i powtarzalny poziom śmiertelności lub inaktywacji endotoksyn i pirogenów w rutynowych cyklach sterylizacji w ramach ustalonych limitów. Proces ten może być realizowany w piecu lub w procesie ciągłym z wykorzystaniem tunelu depirogenizacyjnego, np. w celu sterylizacji i depirogenizacji szklanych pojemników.

8.67. Tunele do sterylizacji i depirogenizacji suchym ciepłem powinny być skonfigurowane w sposób zapewniający, że przepływ powietrza chroni integralność i wydajność strefy sterylizacji klasy A poprzez utrzymanie odpowiednich różnic ciśnień i właściwego kierunku przepływu powietrza przez tunel. Należy ocenić profile różnic ciśnienia powietrza oraz wpływ wszelkich zmian przepływu powietrza, aby zapewnić utrzymanie prawidłowego profilu ogrzewania. Powietrze dostarczane do tunelu powinno przechodzić co najmniej przez filtr HEPA. Należy przeprowadzać badania okresowe (co najmniej dwa razy w roku) w celu wykazania integralności filtra HEPA powietrza. Części tunelu, które stykają się ze sterylizowanymi komponentami, powinny być odpowiednio wysterylizowane lub zdezynfekowane. Krytyczne parametry procesu, które powinny być brane pod uwagę podczas walidacji lub prowadzenia rutynowego procesu, obejmują w szczególności:

i. prędkość pasa lub czas przebywania w strefie sterylizacji;
ii. temperaturę (minimalną i maksymalną);
iii. przenikanie (penetrację) ciepła przez materiał lub produkt;
iv. dystrybucję ciepła i jednorodność temperatury;
v. przepływy powietrza określone przez profile różnicy ciśnień powietrza skorelowane z rozkładem ciepła i penetracją ciepła.

8.68. W przypadku stosowania procesu termicznego jako części procesu depirogenizacji w odniesieniu do jakichkolwiek urządzeń lub materiałów kontaktujących się z komponentami lub produktami, dla każdego komponentu lub produktu kontaktującego się z wyposażeniem lub materiałem należy przeprowadzić badania walidacyjne w celu wykazania, że proces ten zapewnia odpowiednią wartość F_h i powoduje co najmniej redukcję poziomu endotoksyn o 3 $\log_{10}$. Gdy zostanie to osiągnięte, nie ma dodatkowego wymogu wykazania skuteczności sterylizacji.

8.69. Pojemniki obciążone endotoksyną powinny być używane podczas walidacji i starannie zarządzane z zachowaniem pełnej zgodności i rozliczenia. Pojemniki powinny być reprezentatywne dla materiałów rutynowo stosowanych, z uwzględnieniem składu materiałów opakowaniowych, porowatości, wymiarów i nominalnej objętości. Należy ilościowo określić skuteczność odzysku oraz ilościowo oznaczyć poziom endotoksyn.

8.70. Piece do sterylizacji suchym ciepłem są zwykle stosowane do sterylizacji lub depirogenizacji opakowań bezpośrednich, składników lub materiałów opakowaniowych, materiałów wyjściowych lub substancji czynnych, ale mogą być stosowane w innych procesach. Powinny być utrzymywane w nadciśnieniu w stosunku do obszarów czystych o niższej klasie czystości powietrza w całym procesie sterylizacji i po sterylizacji, chyba że zachowana jest integralność opakowania. Całe powietrze wchodzące do pieca powinno przechodzić przez filtr HEPA. Krytyczne parametry procesu, które powinny być brane pod uwagę przy kwalifikowaniu lub w rutynowym procesie, obejmują w szczególności:

i. temperaturę;
ii. czas ekspozycji;
iii. ciśnienie w komorze (w celu utrzymania nadciśnienia);
iv. prędkość powietrza;
v. jakość powietrza w piecu;
vi. penetrację ciepła przez sterylizowany materiał (miejsca wolno nagrzewające się);
vii. dystrybucję ciepła, jednorodność temperatury;
viii. konfigurację wsadów, które mają być sterylizowane lub pozbawiane w procesie pirogenów, w tym wsady minimalne i maksymalne.

Sterylizacja przez promieniowanie (sterylizacja radiacyjna)

8.71. Sterylizacja radiacyjna stosowana jest głównie do sterylizacji materiałów i produktów wrażliwych na ciepło. Napromieniowanie ultrafioletowe nie jest akceptowalną metodą sterylizacji. Wytyczne dotyczące sterylizacji promieniowania jonizującego znajdują się w Aneksie 12 niniejszego załącznika.

8.72. Procedury walidacji procesu sterylizacji radiacyjnej powinny zapewniać, że zbadano wpływ zmiennej gęstości załadunku (produktu i opakowań) na skuteczność tego procesu.

Sterylizacja tlenkiem etylenu

8.73. Sterylizację tlenkiem etylenu należy wykonywać tylko wtedy, gdy żadna inna metoda nie jest możliwa do zastosowania. Walidacja sterylizacji musi wykazać brak szkodliwego wpływu takiego procesu na produkt oraz, że warunki i czas odgazowania zapewnią zmniejszenie pozostałości tlenku etylenu (EO) i produktów reakcji tlenku etylenu do określonych limitów, dopuszczalnych dla danego produktu lub materiału.

8.74. Bezpośredni kontakt gazu i komórek drobnoustrojów jest niezbędny podczas procesu sterylizacji. Należy podjąć środki ostrożności w celu uniknięcia obecności drobnoustrojów zamkniętych w materiale, takim jak kryształy lub suszone białko. Właściwości, porowatość i liczba materiałów opakowaniowych mogą znacząco wpłynąć na skuteczność procesu sterylizacji.

8.75. Przed ekspozycją na działanie gazu materiały i produkty należy doprowadzić do stanu równowagi w zakresie wilgotności i temperatury wymaganej w procesie sterylizacji. W przypadku gdy para jest używana do kondycjonowania załadunku przed sterylizacją, powinna ona być odpowiedniej jakości. Należy określić i zoptymalizować czas potrzebny do zrównoważenia wilgotności i temperatury wsadu, biorąc pod uwagę konieczność zminimalizowania czasu przed sterylizacją.

8.76. Każdy cykl sterylizacji jest monitorowany za pomocą odpowiednich BI i przy użyciu odpowiedniej liczby BI rozmieszczonych w załadunku w określonych miejscach wyznaczonych podczas walidacji jako najgorszy przypadek.

8.77. Krytyczne parametry procesu, które powinny być brane pod uwagę jako część walidacji procesu sterylizacji i rutynowego monitorowania, obejmują w szczególności:

i. stężenie gazu – tlenku etylenu (EO);
ii. ciśnienie;
iii. ilość zużytego gazu EO;
iv. wilgotność względną;

v. temperaturę;
vi. czas ekspozycji.

8.78. Po sterylizacji załadunek należy napowietrzyć, aby gaz EO lub jego produkty reakcji mogły ulec desorpcji z zapakowanego produktu do poziomu dopuszczalnych limitów. Napowietrzanie może odbywać się w komorze sterylizatora w oddzielnej komorze napowietrzania lub w pomieszczeniu napowietrzania. Faza napowietrzania powinna być zwalidowana jako część ogólnej walidacji procesu sterylizacji EO.

Filtracja sterylizująca produktów, które nie mogą być sterylizowane w pojemnikach końcowych

8.79. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w końcowym pojemniku, roztwory lub ciecze powinny być sterylizowane poprzez filtrację przez sterylny filtr sterylizujący (o nominalnym rozmiarze porów nieprzekraczającym 0,22 μm, odpowiednio zwalidowany w celu uzyskania sterylnego filtratu), a następnie aseptycznie przeniesiony do uprzednio wysterylizowanego pojemnika. Zastosowany filtr powinien być kompatybilny z produktem i zgodny z opisem zawartym w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zob. pkt 8.135).

8.80. Odpowiednie filtry wstępne redukujące bioburden lub filtry do sterylizacji mogą być stosowane w wielu punktach procesu produkcyjnego w celu zapewnienia niskiego i kontrolowanego bioburdenu cieczy przed końcowym filtrem sterylizującym. Ze względu na potencjalne dodatkowe ryzyko związane z procesem filtracji sterylizującej, w porównaniu z innymi procesami sterylizacji, w części ogólnej CCS należy uwzględnić dodatkową filtrację przez sterylny filtr sterylizujący jak najbliżej punktu napełniania.

8.81. Wybór składowych systemu filtracji oraz ich wzajemne połączenie i rozmieszczenie w obrębie systemu filtracji, w tym filtrów wstępnych, powinno opierać się na krytycznych cechach jakości produktu, a wybór ten powinien być uzasadniony i udokumentowany. System filtracji powinien minimalizować powstawanie włókien i cząstek, nie generować niedopuszczalnych poziomów zanieczyszczeń ani nie przyczyniać się do ich powstawania oraz nie powinien posiadać właściwości, które w inny sposób zmieniają jakość i skuteczność produktu. Podobnie właściwości filtra powinny być kompatybilne z filtrowanym płynem. Filtr nie powinien mieć negatywnego wpływu na produkt, który ma być filtrowany. Należy ocenić adsorpcję składników produktu oraz wymywanie składników filtra (zob. pkt 8.135).

8.82. System filtracji powinien być zaprojektowany w taki sposób, aby:
i. umożliwić działanie w ramach zatwierdzonych parametrów procesu;
ii. utrzymać sterylność filtratu;
iii. zminimalizować liczbę połączeń aseptycznych wymaganych między końcowym stopniem sterylizacji a napełnianiem produktu;
iv. w razie potrzeby umożliwić przeprowadzenie procedur czyszczenia;
v. przeprowadzenie procedur sterylizacji, w tym sterylizacji w miejscu;
vi. badanie integralności końcowego filtra sterylizującego o nominalnym rozmiarze porów nieprzekraczającym 0,22 μm w miejscu, najlepiej jako system zamknięty, zarówno przed jak i po filtracji (metody testowania integralności w miejscu powinny być tak dobrane, aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość produktu).

8.83. Filtracja sterylizująca płynów powinna być zwalidowana zgodnie z wymaganiami zawartymi w obowiązującym wydaniu odpowiedniej farmakopei. W walidacji dopuszczalne jest grupowanie produktów w oparciu o ich moc i rodzaj, ale filtracja powinna być przeprowadzana w warunkach najgorszego przypadku. Należy uzasadnić i udokumentować pogrupowanie produktów.

8.84. Podczas walidacji filtra, tam gdzie to możliwe, produkt, który ma być filtrowany, powinien być stosowany do badania retencji bakterii na filtrze sterylizującym. W przypadku gdy produkt, który ma być filtrowany, nie nadaje się do stosowania w badaniach retencji bakterii, należy uzasadnić zastosowanie w teście odpowiedniego produktu zastępczego. Należy uzasadnić wybór drobnoustrojów do zastosowania w teście retencji bakterii na filtrze.

8.85. Parametry filtracji, które należy ustalić i rozważyć podczas walidacji, powinny obejmować w szczególności:
i. płyn zwilżający używany do badania integralności filtra:
   – powinien być wybrany na podstawie zaleceń producenta filtra lub płynu, który ma być filtrowany, i powinien mieć określoną odpowiednią specyfikację dla wartości uzyskiwanych w teście integralności,
   – w przypadku gdy jest inny niż produkt i służy do płukania lub testowania filtru „in situ” (w miejscu zainstalowania), należy podjąć odpowiednie działania w celu uniknięcia jakiegokolwiek szkodliwego wpływu na jakość produktu;
ii. warunki procesu filtracji, takie jak:
   – czas prefiltracji płynu i wpływ na bioburden,
   – kondycjonowanie filtra, w razie potrzeby, z płynem,

- maksymalny czas filtracji i całkowity czas kontaktu płynu z filtrem,
- maksymalne ciśnienie robocze,
- natężenie (szybkość) przepływu,
- maksymalna objętość filtracji,
- temperatura,
- czas potrzebny do przefiltrowania znanej objętości roztworu luzem oraz różnica ciśnień, jaką należy stosować na filtrze.

8.86. Należy wdrożyć rutynowe kontrole procesu w celu zapewnienia zgodności z zatwierdzonymi parametrami filtracji. Wyniki krytycznych parametrów procesu, w tym między innymi minimalny czas potrzebny do przefiltrowania znanej objętości roztworu luzem i różnica ciśnień na filtrze powinny być zawarte w zapisie serii. Należy udokumentować i wyjaśnić wszelkie znaczące różnice w stosunku do parametrów krytycznych stwierdzone podczas produkcji.

8.87. Należy sprawdzić integralność wysterylizowanego zestawu filtra przez badanie integralności w celu wykrycia uszkodzeń i utraty integralności spowodowanych przygotowaniem filtra przed użyciem. Test integralności po sterylizacji przed użyciem jest zwany dalej „PUPSIT". Filtr sterylizujący, który jest używany do sterylizacji płynu, powinien zostać poddany nieniszczącemu testowi integralności po użyciu przed usunięciem filtra z jego obudowy. Proces badania integralności powinien być zwalidowany, a wyniki badań powinny korelować ze zdolnością zatrzymywania drobnoustrojów na filtrze, ustaloną podczas walidacji.

Przykładowe stosowane metody testowania integralności to test bąbelkowy (zwany „bubble point"), przepływ dyfuzyjny, wprowadzenie wody, test utrzymywania ciśnienia. PUPSIT może nie zawsze być możliwy do wykonania po sterylizacji ze względu na ograniczenia procesowe (np. filtrowanie bardzo małych objętości roztworu). W takich przypadkach można zastosować podejście alternatywne, pod warunkiem przeprowadzenia dokładnej oceny ryzyka i osiągnięcia zgodności poprzez wdrożenie odpowiednich środków kontroli w celu zmniejszenia ryzyka związanego z nieintegralnym systemem filtracji. Zagadnienia, które należy rozważyć w takiej ocenie ryzyka, powinny obejmować w szczególności:

i. dogłębną znajomość i kontrolę procesu sterylizacji filtra w celu zminimalizowania możliwości uszkodzenia filtra;
ii. dogłębną wiedzę o łańcuchu dostaw i jego kontroli obejmującej obiekty, w których prowadzona jest sterylizacja na zlecenie, określone procedury transportowe, opakowanie wysterylizowanego filtra, aby zapobiec uszkodzeniu filtra podczas transportu i przechowywania;
iii. dogłębną wiedzę o procesie konkretnego typu produktu i obciążenia cząstkami stałymi, w tym wiedzę na temat tego, czy istnieje jakiekolwiek ryzyko wpływu procesu na wartości integralności filtra, takie jak możliwość zmiany wartości badania integralności, a tym samym uniemożliwienie wykrycia niezintegrowanego filtra podczas badania integralności filtra po użyciu, oraz wiedzę dotyczącą filtracji wstępnej i etapów przetwarzania przed końcowym filtrem sterylizującym, prowadzących do usunięcia obciążenia cząstkami i oczyszczenia produktu przed filtracją sterylizującą.

8.88. Integralność filtrów krytycznych do filtracji gazów oraz filtrów oddechowych (odpowietrzających), które mają bezpośredni wpływ na sterylność produktu, powinna być zweryfikowana przez badanie po użyciu z filtrem zamontowanym w zestawie lub w obudowie.

8.89. Integralność niekrytycznych filtrów odpowietrzających lub filtrów do filtracji gazów powinna być potwierdzana i rejestrowana w odpowiednich odstępach czasu. Tam, gdzie filtry gazu są stosowane przez dłuższy czas, testy integralności należy przeprowadzić podczas instalacji i przed wymianą filtra. Maksymalny czas stosowania powinien być określony i monitorowany w oparciu o ryzyko (np. biorąc pod uwagę maksymalną liczbę zastosowań i dozwolonych cykli obróbki cieplnej lub sterylizacji, stosownie do przypadku).

8.90. W przypadku filtracji gazów należy unikać niezamierzonego zwilżenia lub zamoczenia filtra lub urządzenia filtrującego.

8.91. W przypadku gdy proces filtracji sterylizującej został zwalidowany z zastosowaniem systemu składającego się z wielu filtrów w celu osiągnięcia jałowości danego płynu, system filtracji uznaje się za pojedynczą jednostkę sterylizującą, a wszystkie filtry w systemie powinny pomyślnie przejść badanie integralności po użyciu.

8.92. W przypadku stosowania nadmiarowego systemu filtracji (gdzie drugi dodatkowy filtr sterylizujący jest obecny jako zapasowy, ale proces sterylizacji jest walidowany jako wymagający tylko jednego filtra) należy przeprowadzić badanie integralności po użyciu głównego filtra sterylizującego, a jeżeli okaże się, że jest integralny, nie jest konieczne badanie integralności po użyciu filtra nadmiarowego. W przypadku niepowodzenia badania integralności po użyciu głównego filtra sterylizującego należy przeprowadzić takie badania dla filtra dodatkowego, wraz z oceną ryzyka i postępowaniem wyjaśniającym, w celu ustalenia przyczyny pierwotnej negatywnego wyniku testu integralności filtra głównego.

8.93. Próbki do badania bioburdenu należy pobrać z produktu luzem i bezpośrednio przed końcową filtracją sterylizującą. W przypadku użycia nadmiarowego systemu filtracji należy je pobrać w miejscu przed pierwszym filtrem. Systemy pobierania próbek powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń.

8.94. Filtry sterylizujące do płynów należy usunąć i nie należy stosować ponownie po wytworzeniu pojedynczej serii, a ten sam filtr nie powinien być stosowany nieprzerwanie przez więcej niż jeden dzień roboczy, chyba że takie zastosowanie zostało zwalidowane.

8.95. W przypadku gdy kampanijne wytwarzanie produktu zostało odpowiednio uzasadnione w CCS i zwalidowane, użytkownik filtra powinien:

i. ocenić i udokumentować zagrożenia ryzyka związane z czasem użytkowania filtra w procesie filtracji sterylizującej danego płynu;
ii. przeprowadzić i udokumentować skuteczne badania walidacyjne i kwalifikacyjne, aby wykazać, że czas użytkowania filtra w danym procesie filtracji sterylizującej i dla danego płynu nie wpływa negatywnie na działanie (nie pogarsza wydajności) filtra sterylizującego lub na jakość filtratu;
iii. udokumentować maksymalny zwalidowany czas użytkowania filtra i zastosować kontrole, aby upewnić się, że filtry nie są używane dłużej niż przez zatwierdzony maksymalny czas; należy przechowywać zapisy tych kontroli;
iv. wdrożyć kontrole, aby upewnić się, że filtry zanieczyszczone pozostałościami płynu lub środka czyszczącego lub uznane za wadliwe w jakikolwiek inny sposób zostaną wycofane z użytku.

Technologia Formowania – Napełniania – Zatapiania (FFS)

8.96. Warunki dotyczące urządzeń pracujących w technologii FFS używanych do wytwarzania produktów sterylizowanych końcowo powinny być zgodne z wymaganiami środowiskowymi określonymi w pkt 8.3 i 8.4. Warunki dotyczące FFS używanych w produkcji aseptycznej powinny być zgodne z wymaganiami środowiskowymi określonymi w pkt 8.10.

8.97. Zanieczyszczenie folii opakowaniowych wykorzystywanych w procesie FFS powinno być zminimalizowane przez odpowiednie kontrole podczas produkcji, dostarczania i obróbki komponentów. Ze względu na krytyczność folii opakowaniowych należy wdrożyć procedury w celu zapewnienia, aby dostarczane folie spełniały określone specyfikacje i były odpowiedniej jakości, w tym w zakresie grubości i wytrzymałości materiału, zanieczyszczenia mikrobiologicznego i cząstek stałych, integralności i grafiki, stosownie do przypadku. Częstotliwość pobierania próbek, bioburden i, w stosownych przypadkach, poziom endotoksyny lub pirogenów folii opakowaniowych i powiązanych składników powinny być określone i kontrolowane w ramach PQS i uwzględnione w CCS.

8.98. Szczególną uwagę należy zwrócić na zrozumienie i ocenę działania urządzeń, w tym na procesy konfiguracji, napełniania, uszczelniania i cięcia, tak aby krytyczne parametry procesu były zrozumiałe oraz walidowane, kontrolowane i monitorowane w odpowiedni sposób.

8.99. Wszelkie gazy mające kontakt z produktem, np. stosowane do rozdmuchu pojemnika lub jako atmosfera nad produktem, powinny być odpowiednio filtrowane, jak najbliżej punktu użytkowania. Jakość stosowanych gazów oraz skuteczność systemów ich filtracji powinna być okresowo oceniana zgodnie z pkt 6.18 i 6.19.

8.100. Kontrole zidentyfikowane podczas kwalifikacji FFS powinny być zgodne z CCS. Zagadnienia, które należy rozważyć, powinny obejmować w szczególności:

i. określenie granic strefy krytycznej;
ii. kontrolę i monitorowanie środowiska, zarówno urządzenia, jak i otoczenia, w którym jest umieszczone;
iii. wymagania dotyczące odzieży personelu;
iv. w stosownych przypadkach testowanie integralności linii napełniania produktów i systemów filtracji;
v. czas trwania napełniania serii lub kampanii;
vi. kontrolę folii opakowaniowych, w tym wszelkie wymagania dotyczące dekontaminacji lub sterylizacji folii;
vii. czyszczenie w miejscu i sterylizacja w miejscu sprzętu, tam gdzie to konieczne;
viii. w stosownych przypadkach obsługę urządzeń, ustawienia i zarządzanie alarmami.

8.101. Krytyczne parametry procesu FFS powinny być określane podczas kwalifikacji urządzeń i obejmować w szczególności:

i. ustawienia w celu uzyskania jednolitych wymiarów opakowania i cięcia zgodnie z zatwierdzonymi parametrami;
ii. w stosownych przypadkach ustawienia, konserwację urządzenia i monitorowanie zwalidowanych temperatur formowania (w tym wstępnego ogrzewania i chłodzenia), czasy formowania i ciśnienia;

iii. w stosownych przypadkach ustawienia, konserwację i monitorowanie zwalidowanych temperatur zgrzewania opakowań, równomierności temperatury zgrzewania w całym zgrzewie, czasy zgrzewania i ciśnień;
iv. temperaturę otoczenia i produktu;
v. badanie specyficzne dla serii dotyczące wytrzymałości jednorodności uszczelnienia opakowania;
vi. ustawienie prawidłowej objętości, prędkości i jednolitości napełniania;
vii. ustawienia dodatkowego drukowania (oznakowania serii), tłoczenia lub wytłaczania tak, aby zapewnić, że integralność jednostki nie zostanie naruszona;
viii. metody i parametry badania integralności napełnionych pojemników (zob. pkt 8.22).

8.102. Podczas produkcji należy stosować odpowiednie procedury sprawdzania, monitorowania i rejestrowania krytycznych parametrów procesu FFS oraz dotyczące działania sprzętu.

8.103. Procedury operacyjne powinny opisywać, w jaki sposób wykrywa się i usuwa nieprawidłowości związane z formowaniem i zamykaniem. Należy rejestrować i wyjaśnić kwestie odrzuconych jednostek produktu lub nieprawidłowości dotyczące zgrzewania pojemników.

8.104. Należy ustanowić odpowiednie procedury konserwacji na podstawie ryzyka, obejmujące plany konserwacji i kontroli narzędzi o kluczowym znaczeniu dla skuteczności zamykania jednostek. Wszelkie zidentyfikowane kwestie wskazujące na potencjalne zagrożenie dla jakości produktu należy udokumentować i zbadać.

Technologia Rozdmuchiwania – Napełniania – Zatapiania (BFS)

8.105. Urządzenia typu BFS wykorzystywane do wytwarzania produktów, które są końcowo sterylizowane, powinny być instalowane co najmniej w środowisku klasy D. Warunki w punkcie napełnienia powinny być zgodne z wymogami środowiskowymi określonymi w pkt 8.3 i 8.4.

8.106. BFS stosowany do wytwarzania aseptycznego:

i. w przypadku urządzeń typu wahadłowego stosowanych do napełniania aseptycznego parison jest otwarty na otaczające go środowisko i dlatego obszary, w których odbywa się jego wytłaczanie, formowanie metodą rozdmuchu i zamykanie, powinny spełniać w strefach krytycznych warunki klasy A. Środowisko napełniania powinno być zaprojektowane i utrzymywane w taki sposób, aby spełniało warunki klasy A dla cząstek ożywionych i całkowitych limitów cząstek zarówno w stanie spoczynku, jak i w działaniu;
ii. w przypadku urządzeń typu obrotowego stosowanych do napełniania aseptycznego parison po uformowaniu jest zazwyczaj zamknięty względem otaczającego go środowiska. Środowisko napełniania w parison powinno być zaprojektowane i utrzymywane w taki sposób, aby spełniało warunki klasy A dla cząstek ożywionych i całkowitych limitów cząstek zarówno w stanie spoczynku, jak i w działaniu;
iii. sprzęt powinien być zainstalowany co najmniej w środowisku klasy C, pod warunkiem że używana jest odzież jak dla klasy A w otoczeniu B. Monitorowanie mikrobiologiczne operatorów noszących odzież jak dla klasy A/B w obszarze klasy C powinno być prowadzone zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem, a stosowane limity i częstotliwości monitorowania powinny uwzględniać czynności wykonywane przez tych operatorów.

8.107. Ze względu na generowanie cząstek w wyniku wytłaczania i cięcia polimerów podczas pracy oraz restrykcyjne rozmiary krytycznych stref napełniania urządzeń BFS nie jest wymagane monitorowanie całkowitej liczby cząstek dla urządzeń BFS. Jednakże dane dla tego parametru powinny być dostępne w celu wykazania zapewnienia przez konstrukcję urządzenia, że środowisko stref krytycznych w procesie napełniania spełnia warunki klasy A w trakcie pracy.

8.108. Prowadzenie monitorowania środowiska podczas procesów BFS powinno być oparte na analizie ryzyka i zaprojektowane zgodnie z wymaganiami zawartymi w pkt 9.1–9.49. Podczas pracy należy prowadzić monitoring przez cały czas trwania krytycznych etapów procesu, w tym podczas montażu sprzętu. W przypadku urządzeń BFS typu obrotowego uznaje się, że monitorowanie krytycznej strefy napełniania może nie być możliwe.

8.109. W programie kontroli i monitorowania środowiska należy uwzględnić części ruchome i złożone ścieżki przepływu powietrza generowane przez proces BFS oraz wpływ wysokiej mocy cieplnej procesu (np. przez przeprowadzenie badań wizualizacji przepływu powietrza lub innych równoważnych badań). Programy monitorowania środowiska powinny również uwzględniać takie czynniki, jak konfiguracja i integralność filtra powietrza, integralność systemów chłodzenia (zob. pkt 6.21), projektowanie i kwalifikacja urządzeń.

8.110. Powietrze lub inne gazy, które wchodzą w kontakt z krytycznymi powierzchniami pojemnika podczas wytłaczania, formowania lub zamykania formowanego pojemnika, powinny być poddane odpowiedniej filtracji. Jakość stosowanego gazu oraz skuteczność systemów jego filtracji powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z pkt 6.18 i 6.19.

8.111. Należy zapobiegać zanieczyszczeniom cząstkami stałymi i mikrobiologicznym granulatu polimeru poprzez odpowiednie projektowanie, kontrolę i konserwację systemów przechowywania, pobierania próbek i dystrybucji granulatu polimeru.

8.112. Zdolność do zapewnienia sterylności formowanego pojemnika przez system wytłaczania powinna być wyjaśniona i zwalidowana. Częstotliwość pobierania próbek, bioburden i, w stosownych przypadkach, poziomy endotoksyn lub pirogenów surowego polimeru powinny być określone i kontrolowane w ramach PQS i uwzględnione w CCS.

8.113. Interwencje wymagające zaprzestania napełniania, wytłaczania, formowania i zamykania oraz, w razie potrzeby, ponownej sterylizacji urządzenia napełniającego powinny być jasno określone i opisane w procedurze napełniania oraz uwzględnione w APS (zob. pkt 9.34, 9.35 i 9.36).

8.114. Kontrole zidentyfikowane podczas kwalifikacji BFS powinny być zgodne z CCS obiektu. Zagadnienia, które należy rozważyć, powinny obejmować w szczególności:

i. określenie granic strefy krytycznej;
ii. kontrolę i monitorowanie środowiska, zarówno urządzenia, jak i otoczenia, w którym jest umieszczone;
iii. wymagania dotyczące odzieży personelu;
iv. w stosownych przypadkach badanie integralności linii napełniania produktów i systemów filtracji;
v. czas trwania napełniania serii lub kampanii;
vi. kontrolę granulatu polimeru, w tym systemów dystrybucji i krytycznych temperatur wytłaczania;
vii. czyszczenie w miejscu i sterylizacja w miejscu wyposażenia, w razie potrzeby;
viii. w stosownych przypadkach obsługa urządzenia, ustawianie i zarządzanie alarmami.

8.115. Krytyczne parametry procesu dla BFS powinny być określane podczas kwalifikacji urządzeń i obejmować w szczególności:

i. czyszczenie w miejscu i sterylizację w miejscu rurociągów dla produktu igieł napełniających;
ii. konserwację urządzenia, ustawienie, i monitorowanie parametrów wytłaczania, w tym ustawienia temperatury, prędkości i gardzieli wytłaczarki dla grubości parison;
iii. konserwację urządzenia, ustawianie i monitorowanie temperatur form, w tym szybkość chłodzenia, jeżeli jest to konieczne dla stabilności produktu;
iv. przygotowanie i sterylizację dodatkowych elementów dodawanych do formowanej jednostki, np. zakrętek do butelek;
v. w stosownych przypadkach kontrolę środowiska, czyszczenie, sterylizację i monitorowanie krytycznych obszarów wytłaczania, przenoszenia i napełniania;
vi. badanie specyficznej dla serii grubości ścianek opakowania w krytycznych punktach pojemnika;
vii. ustawienia prawidłowej objętości napełniania, prędkości i jednorodności;
viii. ustawienia dodatkowego drukowania (oznakowania serii), tłoczenia lub wytłaczania, tak aby zapewnić, że integralność i jakość jednostki nie są zagrożone;
ix. metody i parametry badania integralności 100 % wszystkich napełnionych pojemników (zob. pkt 8.22);
x. ustawienia dla noży lub stempli używanych do usuwania odpadów z tworzyw sztucznych otaczających napełnione jednostki (usuwanie błyskawiczne).

8.116. Podczas produkcji należy stosować odpowiednie procedury sprawdzania, monitorowania i rejestrowania krytycznych parametrów procesu BFS i dotyczące działania sprzętu.

8.117. Procedury operacyjne powinny opisywać, w jaki sposób wykrywa się i usuwa nieprawidłowości związane z rozdmuchiwaniem, napełnianiem lub zatapianiem pojemników. Należy rejestrować i wyjaśniać kwestie dotyczące odrzuconych jednostek produktu lub nieprawidłowego zamykania pojemników.

8.118. W przypadku gdy proces BFS obejmuje dodawanie elementów do formowanych pojemników (np. dodanie zakrętek do butelek LVP), składniki te powinny być odpowiednio oczyszczone i dodane do procesu za pomocą czystego, kontrolowanego procesu i z uwzględnieniem następujących wymagań:

i. w przypadku procesów aseptycznych dodanie składników powinno być wykonywane w warunkach klasy A, aby zapewnić sterylność powierzchni krytycznych, przy użyciu uprzednio wysterylizowanych składników;
ii. w przypadku produktów sterylizowanych końcowo walidacja procesów sterylizacji końcowej powinna zapewniać sterylność wszystkich krytycznych dróg produktu między komponentem a uformowanym pojemnikiem, w tym obszarów, które nie są przemywane podczas sterylizacji;
iii. należy ustanowić i zwalidować procedury badań w celu potwierdzania skutecznego zamykania elementów i formowanych pojemników.

8.119. Należy ustanowić odpowiednie procedury konserwacji, na podstawie ryzyka, obejmujące plany konserwacji i kontroli narzędzi o kluczowym znaczeniu dla skuteczności zamykania jednostek.

8.120. Formy używane do formowania pojemników są uważane za sprzęt krytyczny, a wszelkie zmiany lub modyfikacje form powinny skutkować oceną integralności pojemnika produktu końcowego. W przypadku

gdy to wynika z oceny, powinny być poparte walidacją. Wszelkie zidentyfikowane kwestie, które wskazują na potencjalne zagrożenie dla jakości produktu, należy udokumentować i zbadać.

Liofilizacja

8.121. Liofilizacja jest krytycznym etapem procesu i wszystkie czynności, które mogą wpływać na sterylność produktu lub materiału, należy traktować jako rozszerzenie aseptycznego przetwarzania produktu sterylnego. Urządzenie do liofilizacji i jego konserwacja powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić utrzymanie sterylności produktu lub materiału podczas liofilizacji, zapobiegając zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu i cząstkami pomiędzy operacją napełniania a zakończeniem procesu liofilizacji. Wszystkie obowiązujące środki kontroli powinny być określone w CCS, opracowanym dla danego miejsca.

8.122. Operacja sterylizacji liofilizatorów i sprzętu związanego (np. tac, elementów podtrzymujących fiolki) powinna zostać zwalidowana, a czasy przechowywania między cyklem sterylizacji a użyciem – odpowiednio potwierdzone podczas APS (zobacz pkt 9.33). Liofilizator powinien być regularnie sterylizowany, w oparciu o konstrukcję systemu. Ponowną sterylizację należy przeprowadzić po konserwacji lub czyszczeniu. Po sterylizacji liofilizator i związany z nim sprzęt powinny być chronione przed zanieczyszczeniem.

8.123. Liofilizator i związane z nimi obszary transferu, załadunku i rozładunku produktu powinny być zaprojektowane tak, aby w jak największym stopniu ograniczyć interwencję operatora. Częstotliwość sterylizacji liofilizatora należy określić na podstawie projektu i ryzyka związanego z zanieczyszczeniem systemu podczas użytkowania. Liofilizatory, które są ręcznie ładowane lub rozładowywane bez oddzielenia za pomocą technologii barierowej, powinny być sterylizowane przed każdym załadunkiem. W przypadku liofilizatorów ładowanych i rozładowywanych za pomocą systemów lub chronionych za pomocą zamkniętych systemów barierowych, częstotliwość sterylizacji powinna być uzasadniona i udokumentowana w CCS.

8.124. Po sterylizacji i podczas liofilizacji należy zachować integralność liofilizatora. Filtr używany do utrzymania integralności liofilizatora powinien być wysterylizowany przed każdym użyciem systemu, a wyniki badań integralności powinny być uwzględnione przy certyfikacji serii. Należy udokumentować częstotliwość testów próżni i szczelności w komorze, a na początku każdego cyklu należy określić i skontrolować maksymalny dopuszczalny wyciek powietrza do liofilizatora.

8.125. Tace do liofilizacji należy regularnie sprawdzać, aby upewnić się, że nie są zniekształcone lub uszkodzone.

8.126. Projekt załadunku (i rozładunku, gdy materiał liofilizowany jest nadal niezamknięty szczelnie i narażony na oddziaływanie środowiska) powinien spełniać w szczególności następujące wymogi:

i. konfiguracja załadunku liofilizatora powinna być określona i udokumentowana;
ii. przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników do liofilizatora powinno odbywać się w warunkach klasy A przez cały czas i powinno być przeprowadzane w taki sposób, aby zminimalizować bezpośrednią interwencję operatora, przy czym technologie takie jak systemy przenośników lub przenośne systemy przesyłowe (np. wózki transferowe wyposażone w systemy dostarczania czystego powietrza, przenośne stacje robocze z jednokierunkowym przepływem powietrza) powinny być stosowane w celu zapewnienia utrzymania odpowiedniej czystości systemu używanego do przenoszenia częściowo zamkniętych pojemników oraz, jeżeli jest to poparte walidacją, tace zamknięte w klasie A i nieotwierane ponownie w obszarze klasy B mogą być używane do ochrony częściowo zamkniętych opakowań z produktem (np. odpowiednio zamknięte pudełka);
iii. urządzenia transportowe i wentylacja strefy załadunku nie powinny mieć negatywnego wpływu na schemat przepływu powietrza;
iv. niezamknięte pojemniki (takie jak częściowo zakorkowane fiolki) powinny być utrzymywane w warunkach klasy A i oddzielone od operatorów za pomocą technologii barier fizycznych lub innych odpowiednich środków;
v. w przypadku gdy zamknięcie korkami nie zostało zakończone przed otwarciem komory liofilizatora, produkt wyjęty z liofilizatora powinien pozostać w warunkach klasy A podczas później wykonywanych czynności;
vi. sprzęty używane podczas załadunku i rozładunku liofilizatora (np. tacki, torby, sprzęt do umieszczania, pęsety) powinny być sterylne.

Systemy zamknięte

8.127. Stosowanie systemów zamkniętych może zmniejszyć ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, cząsteczkami i chemicznego z otaczającego środowiska. Systemy zamknięte powinny być zawsze projektowane w taki sposób, aby ograniczyć potrzebę ręcznej manipulacji i związane z tym ryzyko.

8.128. Krytyczne znaczenie ma zapewnienie sterylności wszystkich powierzchni stykających się z produktem w zamkniętych systemach używanych do aseptycznego przetwarzania. Projekt i wybór każdego zamkniętego systemu stosowanego do aseptycznego przetwarzania powinien zapewnić utrzymanie sterylności. Podłączenie sterylnego sprzętu (np. przewody/orurowanie) do sterylnej drogi produktu za końcowym filtrem sterylizującym powinno być zaprojektowane tak, aby było połączone aseptycznie (np. za pomocą wewnętrznych sterylnych urządzeń przyłączeniowych).

8.129. Należy zastosować odpowiednie środki w celu zapewnienia integralności elementów używanych w aseptycznych połączeniach. Środki, za pomocą których można to osiągnąć, powinny zostać określone i ujęte w CCS. Należy rozważyć odpowiednie testy integralności systemu, gdy istnieje ryzyko utraty sterylności produktu. Ocena dostawcy powinna obejmować zestawienie danych w odniesieniu do potencjalnych trybów awarii, które mogą prowadzić do utraty sterylności systemu.

8.130. Środowisko, w którym znajdują się systemy zamknięte, powinno być określone na podstawie projektu tych systemów i prowadzonych procesów.

W przypadku przetwarzania aseptycznego i tam, gdzie istnieje jakiekolwiek ryzyko, że integralność systemu może zostać naruszona, system powinien znajdować się w klasie A. Jeśli można wykazać, że system zachowuje integralność przy każdym użyciu (np. poprzez próby ciśnieniowe lub monitorowanie), można zastosować niższą niż A klasę czystości. Należy dokładnie ocenić każdy transfer materiałów pomiędzy sklasyfikowanymi obszarami (zob. pkt 4.10). Jeżeli system zamknięty zostanie otwarty (np. w celu konserwacji linii do wytwarzania produktu luzem), otwarcie systemu należy wykonać w sklasyfikowanym obszarze odpowiednim dla materiałów (np. klasa C w przypadku procesów sterylizacji końcowej lub klasa A w przypadku przetwarzania aseptycznego) lub poddać go dalszym operacjom czyszczenia i dezynfekcji (i sterylizacji w przypadku procesów aseptycznych).

Systemy jednorazowego użytku (SUS)

8.131. SUS to technologie stosowane w wytwarzaniu produktów sterylnych, które są wykorzystywane jako alternatywa dla sprzętu wielokrotnego użytku. SUS mogą być pojedynczymi komponentami lub składać się z wielu komponentów, takich jak torby, filtry, rurki, złącza, zawory, butelki do przechowywania i czujniki. Systemy jednorazowego użytku powinny być zaprojektowane tak, aby ograniczyć potrzebę manipulacji i złożoność interwencji ręcznych.

8.132. Istnieje określone ryzyko związane z SUS, które należy ocenić w ramach CCS. Na stopień ryzyka wpływa w szczególności:

i. interakcja między produktem a powierzchnią mającą kontakt z produktem (taka jak adsorpcja, wymywanie lub pojawianie się wymywalnych składników);
ii. niestabilny charakter systemu w porównaniu ze stałymi systemami wielokrotnego użytku;
iii. wzrost liczby i złożoności operacji ręcznych (w tym kontroli i obsługi systemu) oraz wykonywanych połączeń;
iv. złożoność montażu;
v. przeprowadzenie testów integralności przed i po użyciu filtrów sterylizujących (zob. pkt 8.87);
vi. możliwość wystąpienia dziur i wycieków;
vii. możliwość naruszenia systemu w momencie otwarcia opakowania zewnętrznego;
viii. możliwość zanieczyszczenia cząstkami stałymi.

8.133. Należy zwalidować procesy sterylizacji SUS i wykazać, że nie mają one negatywnego wpływu na działanie systemu.

8.134. Ocena dostawców systemów jednorazowych, w tym obejmująca proces sterylizacji, ma krytyczne znaczenie przy wyborze i stosowaniu tych systemów. W przypadku sterylnego SUS weryfikacja zapewnienia sterylności powinna być przeprowadzana jako część kwalifikacji dostawcy, a dowody sterylizacji każdej jednostki należy sprawdzić przy odbiorze.

8.135. Adsorpcję i reaktywność produktu z powierzchniami stykającymi się z produktem należy ocenić w warunkach prowadzenia procesu.

8.136. Należy ocenić ekstrahowalne i wymywalne profile SUS oraz wszelki wpływ na jakość produktu, zwłaszcza gdy system jest wykonany z materiałów na bazie polimerów. Dla każdego komponentu należy przeprowadzić ocenę, aby wykazać przydatność zastosowania wyodrębnionych danych profilowych. W przypadku komponentów uznawanych za obarczone wysokim ryzykiem ze względu na wymywanie, w tym tych, które mogą absorbować przetworzone materiały lub tych o wydłużonym czasie kontaktu z materiałem, należy wziąć pod uwagę ocenę badań profilu wymywalności, obejmującą kwestie bezpieczeństwa. Jeżeli stosuje się symulowane warunki wytwarzania, powinny one dokładnie odzwierciedlać rzeczywiste warunki wytwarzania i opierać się na przesłankach naukowych.

8.137. SUS powinien być zaprojektowany tak, aby zachować integralność podczas całego procesu wytwarzania w zamierzonych warunkach operacyjnych. Należy zwrócić uwagę na integralność strukturalną komponentów jednorazowego użytku, gdy mogą być narażone na bardziej ekstremalne warunki (np. w trakcie procesów zamrażania i rozmrażania) podczas rutynowego wytwarzania lub transportu. Należy sprawdzić, czy wewnętrzne urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych (zarówno poprzez zgrzewanie, jak i uszczelnienie mechaniczne) zapewniają integralność w tych warunkach.

8.138. Kryteria akceptacji odnoszące się do ryzyka lub krytyczności produktów i związanych z nimi procesów powinny być ustanowione i wdrożone dla SUS. Przy odbiorze każda jednostka SUS powinna zostać sprawdzona, aby upewnić się, że została wyprodukowana, transportowana i dostarczona zgodnie z zatwierdzoną specyfikacją. Przed użyciem należy przeprowadzić i udokumentować wizualną kontrolę opakowania zewnętrznego (np. wyglądu zewnętrznego kartonu, torby), wydruk etykiet oraz przegląd załączonych dokumentów (np. certyfikatu zgodności i dowodu sterylizacji).

8.139. Krytyczne operacje związane z ręczną obsługą SUS, takie jak montaż i połączenia, powinny podlegać odpowiednim kontrolom i weryfikacji podczas APS.

9. Monitoring środowiska i procesu

9.1. Program monitorowania środowiska i procesów w danym miejscu wytwarzania stanowi część ogólnego CCS oraz służy do monitorowania i kontroli w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia drobnoustrojami i cząstkami. Wiarygodność każdego z elementów systemu monitorowania rozpatrywanych oddzielnie (cząstek ożywionych, nieożywionych i APS) jest ograniczona. Potwierdzenia aseptyczności nie należy opierać tylko na indywidualnych wynikach pochodzących z elementów tego systemu. Sumaryczna ocena wyników potwierdza niezawodność zaprojektowanego procesu i środowiska, walidacji oraz działania systemu, który jest monitorowany.

9.2. Program monitorowania środowiska i procesów składa się zazwyczaj z następujących elementów:

i. monitoring środowiska – całkowita liczba cząstek;

ii. monitoring środowiska i personelu – cząstki ożywione;

iii. temperatura, wilgotność względna i inne specyficzne parametry;

iv. APS (tylko w odniesieniu do produktu wytwarzanego aseptycznie).

9.3. Informacje pochodzące z systemów monitorowania środowiska i procesów powinny być wykorzystane do rutynowej certyfikacji (zwolnienia serii) oraz do okresowej oceny podczas przeglądu procesu lub w postępowaniach wyjaśniających. Dotyczy to zarówno sterylizacji końcowej, jak i procesów aseptycznych, jednak krytyczność uzyskanych wyników może się różnić w zależności od rodzaju produktu i rodzaju procesu.

Monitoring środowiska i procesu

9.4. Należy ustanowić i udokumentować program monitorowania środowiska, którego celem jest:

i. kontrolowanie, czy pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste nadal utrzymują odpowiednie warunki czystości powietrza, zgodne z wymaganiami projektowymi i prawnymi;

ii. skuteczne wykrywanie odchyleń od przyjętych limitów środowiskowych, które inicjują postępowania wyjaśniające i ocenę ryzyka dla jakości produktu.

Ocenę ryzyka należy przeprowadzić w celu ustanowienia kompleksowego programu monitorowania środowiska, który określa miejsca pobierania próbek, częstotliwość i metody monitorowania oraz warunki inkubacji (np. czas, temperatura, warunki tlenowe lub beztlenowe).

Ocena ryzyka powinna być przeprowadzana w oparciu o szczegółową wiedzę dotyczącą procesu i produktu końcowego, obiektu, wyposażania, krytyczności poszczególnych procesów i etapów, działań powiązanych z wytwarzaniem, danych z rutynowego monitorowania środowiska i procesu, danych z kwalifikacji oraz znajomość typowej flory mikrobiologicznej izolowanej ze środowiska wytwarzania.

Ocena ryzyka powinna obejmować określenie krytycznych miejsc monitorowania i punktów procesu, w których obecność drobnoustrojów może mieć wpływ na jakość produktu (na przykład klasa A, obszary aseptycznego wytwarzania, obszary klasy B, które bezpośrednio oddziałują na obszar klasy A). W ocenie ryzyka należy uwzględnić inne informacje, takie jak informacje z badania wizualizacji przepływu powietrza.

Przeprowadzone oceny ryzyka powinny być poddawane regularnemu przeglądowi w celu potwierdzenia skuteczności programu monitorowania środowiska w danym miejscu wytwarzania. Program monitorowania należy przygotować dla danego miejsca wytwarzania, biorąc pod uwagę wyniki analizy trendów i CCS.

9.5. Rutynowe monitorowanie pomieszczeń czystych, urządzeń z obszarem czystym i personelu powinno być przeprowadzane podczas wszystkich krytycznych etapów wytwarzania, włączając montaż wyposażenia.

9.6. Inne parametry, takie jak temperatura i wilgotność względna, powinny być kontrolowane w zakresie zgodnym z wymaganiami dotyczącymi produktu, wytwarzania, personelu. System kontroli powinien wskazywać, czy są utrzymywane określone wymagania obowiązujące dla poszczególnych klas czystości pomieszczeń (np. klasy A lub B).

9.7. Monitorowanie klasy A powinno wykazać, czy są utrzymane aseptyczne warunki wytwarzania podczas krytycznych operacji. Monitorowanie powinno odbywać się w miejscach stwarzających największe ryzyko zanieczyszczenia sterylnych powierzchni wyposażenia, pojemników, systemów zamknięcia i produktu. Wybór punktów monitorowania oraz rozmieszczenie urządzeń do pobierania próbek powinny być uzasadnione i właściwe do uzyskania wiarygodnych danych z krytycznych obszarów wytwarzania.

9.8. Metody pobierania próbek nie powinny stwarzać ryzyka zanieczyszczenia procesów produkcyjnych.

9.9. Należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania w odniesieniu do wyników monitorowania zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi i całkowitej liczby cząstek. Maksymalne limity działania dla cząstek opisano w tabeli 5 i tabeli 6, jednakże mogą być stosowane bardziej restrykcyjne limity działania wynikające z danych uzyskanych z analizy trendów, charakteru procesu lub z CCS.

Limity alarmowe dla całkowitej liczby cząstek i cząstek ożywionych powinny być ustalone na podstawie wyników testów kwalifikacyjnych pomieszczeń czystych i poddawane okresowo przeglądowi, z uwzględnieniem danych otrzymywanych na bieżąco z analizy trendów.

9.10. Limity alarmowe dla klasy A (tylko całkowita liczba cząstek), klasy B, klasy C i klasy D należy określić w taki sposób, aby możliwe było wykrycie niekorzystnych trendów (np. szereg zdarzeń lub pojedyncze zdarzenie wskazujące na pogorszenie warunków środowiska).

9.11. Procedury monitorowania powinny określać sposób przeprowadzania analizy trendów, która powinna uwzględniać w szczególności:

i. zwiększenie liczby przekroczeń limitów działania lub limitów alarmowych;
ii. następujące po sobie przekroczenia limitów alarmowych;
iii. powtarzające się przekroczenia limitów działania, które mogą mieć wspólną przyczynę (np. pojedyncze przekroczenia, które zawsze występują po planowej konserwacji);
iv. zmiany rodzaju i liczby drobnoustrojów oraz przewaga specyficznych gatunków drobnoustrojów (szczególną uwagę należy zwrócić na wyizolowane drobnoustroje, które mogą wskazywać na utratę kontroli zanieczyszczeń, pogorszenie czystości środowiska i procesu lub drobnoustroje, które mogą być trudne do kontrolowania, np. wytwarzające formy przetrwalnikowe i pleśnie).

9.12. Monitorowanie pomieszczeń czystych klasy C i D „w działaniu” powinno odbywać się na podstawie danych zebranych podczas kwalifikacji i bieżących danych z monitorowania, aby umożliwić skuteczną analizę trendów. Wymagania dotyczące limitów alarmowych i limitów działania zależą od charakteru przeprowadzonych działań. Limity działania mogą być bardziej rygorystyczne niż te wymienione w tabeli 5 i tabeli 6.

9.13. W przypadku przekroczenia limitów działania procedury operacyjne powinny określać postępowanie prowadzające do ustalenia przyczyny pierwotnej, ocenę potencjalnego wpływu odchylenia na produkt (w tym serii wytworzonych między wykonaniem monitoringu a otrzymaniem wyniku) oraz wymagania dotyczące działań korygujących i zapobiegawczych. W przypadku przekroczenia limitów alarmowych procedury operacyjne powinny określać ocenę i działania następcze. Działania następcze powinny obejmować przeprowadzenie postępowania wyjaśniającego lub wykonanie działań korygujących w celu uniknięcia w przyszłości zanieczyszczenia środowiska.

Monitoring środowiska – całkowita liczba cząstek

9.14. Należy ustalić program monitorowania całkowitej liczby cząstek w celu uzyskania danych do oceny potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia i zapewnienia utrzymania w stanie skwalifikowanym środowiska wytwarzania produktów sterylnych.

9.15. W tabeli 5 podane zostały limity obowiązujące w monitoringu środowiska pomieszczeń o poszczególnych klasach czystości.

Tabela 5. Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek w monitoringu

Klasa	Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek stałych ≥ 0,5 μm/m^3		Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek stałych ≥ 5 μm/m^3	
	w spoczynku	w działaniu	w spoczynku	w działaniu
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	nieokreślona	29 300	nieokreślona

Uwaga 1: w przypadku klasy D limity w działaniu nie zostały ustalone. Wytwórca powinien ustalić limity w działaniu na podstawie oceny ryzyka i tam, gdzie ma to zastosowanie, na podstawie bieżących danych z monitorowania.

Uwaga 2: maksymalne dopuszczalne liczby cząstek stałych podane w tabeli dla stanu „w spoczynku" powinny zostać osiągnięte po czasie „oczyszczenia" określonym podczas kwalifikacji (zalecana wartość to poniżej 20 minut) bez obecności personelu, po zakończeniu działań (zob. pkt 4.29).

Uwaga 3: sporadyczne wykrycie dużych cząstek, szczególnie ≥ 5 μm, w klasie A, może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, koincydencją. Pojawienie się stale lub w kolejnych pomiarach cząstek ≥ 5 μm na niskim poziomie może wskazywać na możliwość zanieczyszczenia i powinno być wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać na początki niesprawności systemu filtracji powietrza w pomieszczeniu, awarię sprzętu lub na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych działań.

9.16. W klasie A monitoring cząstek powinien być prowadzony przez cały czas trwania operacji krytycznych, w tym w trakcie montażu wyposażenia.

9.17. Klasa A powinna być monitorowana w sposób ciągły (w zakresie cząstek ≥ 0,5 i ≥ 5 μm) i przy odpowiedniej prędkości przepływu próbki (co najmniej 28 litrów albo 1 stopa^3 na minutę), tak aby uchwycić wszystkie interwencje, zdarzenia o charakterze przejściowym i wszelkie pogorszenie pracy systemu. System powinien odpowiednio często porównywać indywidualny wynik pomiaru wykonanego dla danej próbki z limitem alarmowym i limitem działania, w celu wykrycia każdego przekroczenia oraz podjęcia odpowiednich działań we właściwym czasie. Gdy limit alarmowy jest przekroczony, alarm powinien się uruchomić. Procedury powinny określać działania, które należy podjąć w odpowiedzi na alarm, w tym wykonanie oceny konieczności dodatkowego monitoringu mikrobiologicznego.

9.18. Zaleca się stosowanie podobnego jak do klasy A (pkt 9.17) systemu dla klasy B, chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Klasa B powinna być monitorowana z taką częstotliwością i przy takiej objętości próby, aby było możliwe wykrycie wzrostu poziomu zanieczyszczenia i pogorszenia pracy systemu. Gdy limit alarmowy jest przekroczony, alarm powinien się uruchomić.

9.19. Przy wyborze systemu monitoringu należy uwzględnić wszelkie ryzyko stwarzane przez materiały używane w procesie wytwarzania (np. związane z żywymi organizmami, produktami w postaci proszku lub z substancjami radiofarmaceutycznymi), które mogą stwarzać zagrożenie biologiczne, chemiczne lub radiacyjne.

9.20. W przypadku gdy zanieczyszczenia pochodzące z procesu mogą uszkodzić licznik cząstek stałych lub stwarzają inne zagrożenie (np. żywe organizmy, produkty w postaci proszku, zagrożenie radiacyjne), stosowana częstotliwość i strategia monitoringu powinny umożliwiać potwierdzenie klasy zarówno przed narażeniem na ryzyko, jak i po narażeniu. W celu zapewnienia kompleksowego monitorowania procesu należy rozważyć zwiększenie monitorowania cząstek ożywionych. Dodatkowo monitoring powinien być wykonywany podczas symulacji procesu, w odpowiednich odstępach czasu. Informacje te powinny zostać określone w CCS.

9.21. Wielkość próbek pobieranych w ramach monitoringu, przy użyciu systemów zautomatyzowanych wynika zwykle z częstotliwości (szybkości) próbkowania stosowanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próbki była taka sama jak w przypadku formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste. Objętość pobieranej próby powinna być uzasadniona.

Monitoring środowiska i personelu – cząstki ożywione

9.22. W przypadku wykonywania operacji aseptycznych monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem łącznie kombinacji następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych próbek powietrza oraz próbki z rękawic, odzieży i powierzchni (np. wymazy lub płytki odciskowe). Stosowana metoda pobierania próbek powinna być uzasadniona w CCS. Monitoring powierzchni pomieszczeń czystych i wyposażenia powinien być prowadzony po wykonaniu działań.

9.23. Monitorowanie cząstek ożywionych powinno być również prowadzone w pomieszczeniach czystych, gdy nie są prowadzone rutynowe czynności produkcyjne (np. po dezynfekcji, przed rozpoczęciem produkcji, po zakończeniu wytwarzania serii i po przestojach) oraz w powiązanych pomieszczeniach, które nie zostały wykorzystane w procesie wytwarzania, w celu potencjalnego wykrycia ewentualnego zanieczyszczenia, które może mieć wpływ na system kontroli pomieszczeń czystych. W celu weryfikacji skuteczności działań korygujących (np. czyszczenia i dezynfekcji) podjętych po wystąpieniu odchylenia, można przeprowadzić dodatkowe próbkowanie z innych punktów.

9.24. Monitorowanie cząstek ożywionych w powietrzu w klasie A (np. metodą płytek sedymentacyjnych lub pobierania objętościowych prób powietrza) powinno być prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia (montażu aseptycznego).

Zaleca się, aby podobny system monitorowania obowiązywał w klasie B w oparciu o ryzyko wpływu klasy B na procesy aseptyczne. Monitorowanie powinno być prowadzone w taki sposób, aby wszystkie interwencje, nieoczekiwane zdarzenia i wszelkie pogorszenie stanu systemu były ustalone, aby zapobiec ryzyku spowodowanemu monitorowaniem.

9.25. W ramach oceny ryzyka należy przeanalizować umiejscowienie punktów poboru prób, rodzaj i częstotliwość monitorowania personelu w odniesieniu do wykonywanych działań i odległości od obszaru krytycznego. Monitorowanie personelu powinno obejmować okresowe pobieranie próbek w czasie trwania procesu. Pobieranie próbek od personelu powinno odbywać się w sposób, który nie stwarza zagrożenia dla procesu wytwarzania. Szczególną uwagę należy zwrócić na personel wykonujący interwencje krytyczne, monitorując co najmniej rękawice, oraz przeprowadzać monitoring rękawic i odzieży przy każdym wyjściu personelu z pomieszczenia czystego klasy B. Monitorowania mogą wymagać również inne powierzchnie odzieży ochronnej, zależnie od procesu.

W przypadku gdy monitorowanie rękawic wykonano po interwencjach krytycznych, przed kontynuacją pracy należy wymienić rękawice zewnętrzne. Po poborze prób w ramach wymaganego monitoringu odzieży po interwencjach krytycznych odzież ochronna powinna być wymieniona przed dalszą aktywnością w pomieszczeniu czystym.

9.26. Należy prowadzić monitorowanie mikrobiologiczne personelu w obszarach klasy A i klasy B. Zwiększone ryzyko kontaminacji występujące w trakcie operacji mających charakter manualny (np. aseptyczna formulacja lub napełnianie) powinno prowadzić do rozszerzenia zakresu monitoringu mikrobiologicznego odzieży i być uzasadnione w CCS.

9.27. W przypadku gdy monitorowanie jest prowadzone przez personel produkcyjny rutynowo, proces ten powinien podlegać regularnemu nadzorowi kontroli jakości (zob. pkt 8.19).

9.28. Wytwórcy powinni rozważyć wprowadzenie odpowiednich alternatywnych systemów monitorowania, takich jak szybkie metody mikrobiologiczne, w celu wcześniejszego wykrywania problemów związanych z zanieczyszczeniem mikrobiologicznym i zmniejszenia ryzyka dla produktu. Szybkie i zautomatyzowane metody monitorowania mikrobiologicznego mogą zostać wprowadzone do stosowania po wykazaniu w procesie walidacji, że są równoważne lub lepsze w stosunku do ustalonych metod.

9.29. Metody pobierania próbek i sprzęt powinny być odpowiednio dobrane i opisane w procedurach w celu prawidłowego wykonywania działań i prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników. Powinny być dostępne dane potwierdzające przydatność wybranych metod pobierania próbek.

9.30. Limity działania dla cząstek ożywionych w odniesieniu do zanieczyszczeń mikrobiologicznych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Maksymalne limity działania zanieczyszczeń mikrobiologicznych

Klasa	próbka powietrza j.t.k./m^3	płytka sedymentacyjna (średnica 90 mm) j.t.k/4 godziny	płytka odciskowa (średnica 55 mm), j.t.k./płytkę	odciski palców (5 palców obydwu dłoni) j.t.k./rękawiczkę
A	brak wzrostu			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Uwaga 1: rodzaje metod monitorowania wymienione w tabeli 6 podano jako przykłady; inne metody mogą być stosowane, o ile dostarczają wiarygodnych informacji o całym procesie krytycznym, w którym produkt

może zostać zanieczyszczony (np. aseptyczny montaż linii, procesy aseptyczne, napełnianie i załadunek liofilizatora).

Uwaga 2: w tym aneksie stosowana jest jednostka „j.t.k.”; jeżeli są stosowane inne lub nowe metody badań, które wymagają ustalenia limitów w innych jednostkach niż j.t.k, wytwórca powinien naukowo uzasadnić takie limity i, jeśli to możliwe, skorelować z limitami wyrażonymi w j.t.k.

Płytki sedymentacyjne powinny być wystawione na działanie powietrza w obszarach klasy A i B przez czas trwania operacji (w tym montaż urządzeń) i zmieniane zgodnie z wymaganiami po maksymalnie 4 godzinach (czas ekspozycji powinien opierać się na walidacji, w tym badaniach odzysku, i nie powinien mieć negatywnego wpływu na przydatność zastosowanych podłoży); w klasie C i D czas ekspozycji (maksymalnie 4 godziny) i częstotliwość powinny opierać się na QRM; pojedyncze płytki sedymentacyjne mogą być wystawione na działanie powietrza krócej niż 4 godziny.

Limity dla płytek odciskowych dotyczą urządzeń, pomieszczeń i odzieży w obszarach klasy A i B. Rutynowe monitorowanie odzieży w klasach C i D nie jest zwykle wymagane, jednak może być uzasadnione w zależności od specyfiki wykonywanych czynności.

Każdy wzrost drobnoustrojów stwierdzony w klasie A powinien być przedmiotem postępowania wyjaśniającego.

9.31. Drobnoustroje wykryte w klasach A i B należy zidentyfikować do poziomu gatunku, ocenić ich wpływ na jakość każdej serii produktu, dla której wykryte zanieczyszczenie stwarza potencjalne ryzyko, oraz ocenić wpływ na utrzymanie stanu kontroli.

W celu uzyskania wiedzy na temat typowej mikroflory w klasach C i D, w tym trudnej do usunięcia, takiej jak drobnoustroje sporujące i pleśnie tworzące zarodniki, należy rozważyć identyfikację wykrytych drobnoustrojów, np. po przekroczeniu limitów alarmowych lub limitów działania albo wyizolowanych po stwierdzeniu utraty stanu kontroli lub pogorszenia czystości środowiska wytwarzania.

Test symulacji procesu (APS)

9.32. Okresowa weryfikacja skuteczności stosowanych środków kontroli procesu aseptycznego powinna obejmować APS z zastosowaniem sterylnego podłoża lub substytutu (zamiennika) produktu.

APS nie powinien być traktowany jako podstawowa metoda potwierdzenia aseptyczności procesu wytwarzania lub jego elementów.

Skuteczność aseptycznego procesu wytwarzania zapewnia się przez zaprojektowanie procesu, przestrzeganie Farmaceutycznego Systemu Jakości i kontroli procesów, szkolenia i ocenę danych z monitorowania.

Odpowiednie podłoże lub substytut produktu powinny być wybrane na podstawie ich zdolności do odwzorowania fizycznych cech produktu, stwarzających ryzyko dla jałowości produktu podczas aseptycznego procesu wytwarzania.

Dla etapów wytwarzania, które mogą mieć pośredni wpływ na żywotność drobnoustrojów wprowadzonych jako zanieczyszczenie (np. aseptycznie produkowane formy półstałe, proszki, materiały stałe, mikrosfery, liofilizaty i inne preparaty, w których produkt jest chłodzony, ogrzewany lub liofilizowany), należy opracować alternatywne procedury, które jak najdokładniej odwzorowują te etapy.

Substytuty materiałów, takich jak bufory, stosowane podczas APS, nie powinny hamować wzrostu potencjalnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

9.33. APS powinien jak najdokładniej odwzorowywać rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie krytyczne etapy oraz w szczególności spełniać następujące wymagania:

i. umożliwić ocenę wszystkich czynności aseptycznych wykonywanych po etapach sterylizacji i dekontaminacji materiałów używanych w procesie, do momentu końcowego zamknięcia pojemnika z produktem;
ii. w przypadku produktów niepodlegających filtracji należy ocenić wszystkie dodatkowe czynności aseptyczne;
iii. w przypadku gdy wytwarzanie aseptyczne odbywa się w atmosferze obojętnej, podczas symulacji procesu gaz obojętny należy zastąpić powietrzem, chyba że jest planowana symulacja w warunkach beztlenowych;
iv. w przypadku procesów, w których następuje dodawanie sterylnych proszków, należy zastosować substytut (zamiennik) w takich samych pojemnikach jak używane w ocenianym procesie;
v. należy unikać oddzielnych symulacji poszczególnych etapów jednostkowych (np. procesu suszenia, mieszania, mielenia i podziału sterylnych proszków), a każde przeprowadzenie oddzielnych symulacji dla poszczególnych etapów procesu powinno być poparte udokumentowanym uzasadnieniem i zapewniać, że sumaryczny wynik uzyskany z poszczególnych symulacji w pełni odzwierciedla cały proces;
vi. procedura symulacji procesu dla produktów liofilizowanych powinna uwzględniać cały aseptyczny łańcuch wytwarzania, w tym napełnianie, transport, załadunek, reprezentatywny czas przebiegu procesu w komorze liofilizacyjnej, rozładunek i zamykanie pojemników w określonych, udokumentowanych i uzasadnionych warunkach odzwierciedlających najgorsze przypadki;

vii. symulacja procesu liofilizacji powinna odwzorowywać wszystkie aspekty procesu w najgorszym przypadku, z wyjątkiem tych, które mogą mieć wpływ na żywotność lub odzysk zanieczyszczeń (np. należy unikać przegrzewania lub faktycznego zamrażania roztworu); czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy projektowaniu APS, obejmują w stosownych przypadkach:
- zastosowanie powietrza zamiast azotu lub innych gazów procesowych do przerwania (usunięcia) próżni w komorze liofilizacyjnej,
- symulację maksymalnego odstępu czasu między sterylizacją liofilizatora a jego użyciem,
- symulację maksymalnego odstępu czasu między filtracją a liofilizacją,
- w warunkach najgorszego przypadku prowadzenia procesu pod względem ilościowym, np. załadunek największej liczby tac, odtworzenie najdłuższego czasu ładowania komory, gdy jest otwarta na wpływ środowiska.

9.34. APS powinien uwzględniać różne czynności aseptyczne i interwencje, o których wiadomo, że występują podczas produkcji (a także w warunkach najgorszego przypadku), które powinny spełniać następujące wymogi:

i. interwencje rutynowe i interwencje korygujące reprezentatywne dla aseptycznego procesu wytwarzania podczas APS powinny być prowadzone w ten sam sposób i z podobną częstotliwością jak w standardowym procesie;

ii. uwzględnienie interwencji w APS i ich częstotliwość powinny opierać się na ocenie ryzyka stwarzanego dla jałowości produktu.

9.35. APS nie powinien być stosowany w celu uzasadnienia niewłaściwych praktyk stwarzających ryzyko zanieczyszczenia.

9.36. Podczas projektowania APS należy uwzględnić następujące czynniki i spełnić następujące wymogi:

i. określone warunki najgorszego przypadku obejmujące takie zmienne procesowe, jak wielkość opakowania i prędkość linii technologicznej oraz ich wpływ na proces (wybór zmiennych powinien być uzasadniony);

ii. reprezentatywne kombinacje wielkości pojemnika i rodzajów zamknięcia – dla różnych produktów o tej samej konfiguracji pojemnika i zamknięcia można rozważyć podejście oparte na regułach określenia grup i macierzy (ang. bracketing and matrix), o ile równoważność procesów wytwarzania produktów jest naukowo uzasadniona;

iii. maksymalne dopuszczalne okresy czasów przechowywania sterylnego produktu i wyposażenia podczas aseptycznego procesu;

iv. objętość podłoża dozowana do pojemnika powinna być wystarczająca do zapewnienia kontaktu podłoża ze wszystkimi powierzchniami i elementami pojemnika, które mogą zanieczyścić sterylny produkt – wykorzystana objętość powinna zapewnić wystarczającą przestrzeń dla potencjalnego wzrostu drobnoustrojów i umożliwiać wykrycie zmętnienia podłoża podczas kontroli;

v. wymóg zastąpienia gazu obojętnego stosowanego w rutynowym aseptycznym procesie wytwarzania powietrzem, chyba że jest zamierzona symulacja warunków beztlenowych (sporadyczne przeprowadzenie APS w warunkach beztlenowych powinno być uwzględnione w ogólnej strategii walidacji (zob. pkt 9.33 iii));

vi. wybrane podłoże powinno zapewnić warunki do wzrostu określonej grupy drobnoustrojów opisanych w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei oraz reprezentatywnych miejscowych izolatów;

vii. metoda wykrywania zanieczyszczenia mikrobiologicznego powinna być naukowo uzasadniona, aby zapewnić wiarygodne wykrycie zanieczyszczenia;

viii. APS powinien trwać wystarczająco długo, aby sprawdzić najgorszy wariant procesu, operatorów wykonujących interwencje, wpływ pracy zmianowej i możliwość zapewnienia aseptyczności w procesie wytwarzania;

ix. w przypadku zróżnicowanej lub wydłużonej pracy zmianowej APS powinien uwzględniać czynniki specyficzne dla takiej pracy, a praca zmianowa powinna zostać oceniona pod kątem ryzyka dla zapewnienia sterylności produktu, np. powinien zostać określony maksymalny czas przebywania operatora w pomieszczeniu czystym;

x. symulowanie rutynowych przerw w procesie aseptycznego wytwarzania (np. wymiana operatorów w ramach pracy zmianowej, załadunek zbiorników dozujących, wprowadzenie dodatkowego sprzętu);

xi. zapewnienie monitorowania środowiska zgodnie z wymaganiami dla rutynowego procesu wytwarzania i przez cały czas trwania APS;

xii. w przypadku produkcji kampanijnej, takiej jak z zastosowaniem technologii barierowych lub wytwarzania sterylnych substancji czynnych, należy zaprojektować i przeprowadzić APS w taki sposób, aby zasymulować ryzyko związane z początkiem i końcem kampanii oraz aby wykazać, że czas trwania kampanii nie stanowi żadnego zagrożenia;

xiii. przeprowadzenie APS pod koniec produkcji lub kampanii może stanowić dodatkowy test potwierdzający sterylność procesu lub może być wykorzystane do prowadzenia postepowań wyjaśniających, co powinno być uzasadnione w CCS i nie powinno zastępować rutynowego APS (w przypadku przeprowadzenia

takiego APS należy wykazać, że pozostałości produktu nie mają negatywnego wpływu na odzysk potencjalnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego).

9.37. W przypadku sterylnych substancji czynnych wielkość serii podczas APS powinna być wystarczająco duża, aby odzwierciedlać rutynową produkcję, umożliwić przeprowadzenie interwencji w warunkach najgorszego przypadku oraz umożliwić kontakt ze wszystkimi powierzchniami stykającymi się z sterylną substancją czynną. Wszystkie materiały stosowane w APS do symulacji (substytut lub podłoże) powinny zostać poddane ocenie mikrobiologicznej. Materiały te powinny być odpowiednie do oceny procesu wytwarzania i nie powinny mieć negatywnego wpływu na odzysk drobnoustrojów.

9.38. APS jest wykonywany jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla każdej zmiany roboczej pracowników, na której jest prowadzony proces aseptyczny, oraz po każdej istotnej modyfikacji czynności wytwórczych, obszarów wytwarzania, czynności serwisowych lub sprzętu, które mogą mieć wpływ na sterylność produktu (np. modyfikacja systemu HVAC, sprzętu, procesu, liczby zmian roboczych, liczby personelu, poważne wyłączenie obszaru wytwarzania). Zwykle APS jako rewalidację okresową należy powtarzać dwa razy w roku (co około sześć miesięcy) dla każdego procesu aseptycznego, każdej linii napełniania i każdej zmiany roboczej. Każdy pracownik powinien uczestniczyć w co najmniej jednym pozytywnie zakończonym APS w roku. Należy rozważyć wykonanie APS po wytworzeniu ostatniej serii przed wyłączeniem obszaru wytwarzania przed długimi okresami przerwy produkcyjnej lub przed likwidacją albo przeniesieniem linii produkcyjnej.

9.39. W przypadku działań wykonywanych ręcznie (np. aseptycznego mieszania lub napełniania) każdy typ pojemnika, zamknięcia pojemnika i wyposażenia powinien być wstępnie zwalidowany z udziałem każdego operatora w co najmniej 3 kolejnych pozytywnie zakończonych APS i ponownie walidowany w jednym APS co około 6 miesięcy dla każdego operatora. Wielkość serii wytworzona w ramach APS powinna odzwierciedlać serię wytworzoną w rutynowym aseptycznym procesie wytwarzania.

9.40. Liczba jednostek napełnionych podłożem w APS powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę symulacji wszystkich czynności odzwierciedlających proces aseptycznego wytwarzania. Uzasadnienie liczby jednostek, które należy wypełnić, powinno być wyraźnie określone w CCS. Napełnia się od 5000 do zwykle 10 000 jednostek. W przypadku małych serii (np. mniej niż 5000 jednostek) liczba pojemników w APS powinna być co najmniej równa wielkości serii produkcyjnej.

9.41. Każdy pojemnik napełniony podczas APS należy wstrząsnąć, wirować lub odwrócić przed inkubacją, aby zapewnić kontakt podłoża ze wszystkimi powierzchniami wewnętrznymi pojemnika. Wszystkie integralne jednostki, w tym jednostki z wadami kosmetycznymi lub te, które przeszły pozytywnie kontrole w trakcie procesu, po APS powinny być inkubowane i poddane ocenie. Jeżeli pojemniki są odrzucone podczas symulacji procesu i nie są inkubowane, powinny zostać porównane z pojemnikami odrzuconymi podczas rutynowego procesu napełniania.

Odrzucanie pojemników jest akceptowalne tylko w przypadku, gdy procedury operacyjne jasno określają, w jakich okolicznościach pojemnik może zostać odrzucony, w tym rodzaj interwencji, umiejscowienie na linii, liczbę jednostek odrzucanych. Przykładem są jednostki odrzucone zgodnie z procedurą po ustawieniu procesu lub po wystąpieniu specyficznego rodzaju interwencji.

Zakazane jest odrzucanie podczas interwencji w trakcie APS większej liczby jednostek niż liczba jednostek odrzucanych podczas rutynowego procesu aseptycznego wytwarzania.

Pojemniki, które zostały odrzucone, można inkubować oddzielnie bez konieczności uwzględnienia w kryteriach APS w celu pełnego zrozumienia procesu i oceny ryzyka zanieczyszczenia podczas regulacji procesu lub po określonym rodzaju interwencji.

9.42. Gdy w procesie stosuje się materiał, który styka się z produktem lub powierzchniami, które mają kontakt z produktem, a następnie jest usuwany (np. odpłukiwanie produktu), odrzucany materiał powinien być symulowany za pomocą podłoża i inkubowany jako część APS, chyba że można udowodnić, że ten etap procesu nie wpłynie na jałowość produktu.

9.43. Użyte do napełniania podczas APS i inkubowane pojemniki powinny być przezroczyste, aby umożliwić wizualne wykrycie wzrostu drobnoustrojów. W przypadku gdy pojemnik nie jest przezroczysty (np. szkło bursztynowe, nieprzezroczyste tworzywa sztuczne), może być zastąpiony przez przezroczysty pojemnik o identycznej konfiguracji, aby umożliwić wykrywanie zanieczyszczeń. W przypadku braku możliwości zastąpienia standardowego pojemnika przez przezroczysty pojemnik o identycznej konfiguracji należy opracować i zweryfikować odpowiednią metodę wykrywania wzrostu drobnoustrojów. Drobnoustroje wyizolowane z zanieczyszczonych jednostek powinny być, kiedy jest to wykonalne, identyfikowane do poziomu gatunku, aby możliwe było określenie prawdopodobnego źródła zanieczyszczenia.

9.44. Napełnione jednostki APS powinny być inkubowane bez zbędnej zwłoki, aby osiągnąć jak najlepszy odzysk potencjalnego zanieczyszczenia. Wybór warunków i czasu trwania inkubacji powinien być naukowo uzasadniony i zatwierdzony w celu zapewnienia odpowiedniej czułości metody wykrywania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

9.45. Po zakończeniu inkubacji należy:

i. kontrolować napełnione podczas APS jednostki przez personel, który został odpowiednio przeszkolony i ma kwalifikacje do wykrywania zanieczyszczeń mikrobiologicznych (kontrola powinna być przeprowadzana w warunkach umożliwiających wykrycie wszelkich zanieczyszczeń mikrobiologicznych);

ii. przeprowadzić pozytywną kontrolę napełnionych jednostek poprzez inokulację odpowiednimi zestawami organizmów referencyjnych i reprezentatywnych miejscowych izolatów.

9.46. Celem APS powinien być brak wzrostu drobnoustrojów we wszystkich inkubowanych jednostkach. Uzyskanie wzrostu w pojedynczej jednostce powinno skutkować negatywnym wynikiem APS i podjęciem następujących działań:

i. wszczęcie postępowania wyjaśniającego prowadzącego do ustalenia najbardziej prawdopodobnej przyczyny pierwotnej;

ii. określenie i wdrożenie odpowiednich środków korygujących;

iii. przeprowadzenie wystarczającej liczby udanych, kolejnych powtórzeń APS (zwykle minimum 3) w celu udowodnienia, że proces ponownie jest w stanie kontroli;

iv. niezwłoczny przegląd wszystkich odpowiednich zapisów aseptycznego wytwarzania od ostatniego pozytywnie zakończonego APS, przy czym wynik przeglądu powinien obejmować ocenę ryzyka utraty sterylności produktów w seriach wytworzonych od ostatniego pozytywnie zakończonego APS, a postępowanie wyjaśniające powinno objąć wszystkie serie, które nie zostały wprowadzone do obrotu (każda decyzja dotycząca zmiany statusu zwolnienia powinna być podjęta na podstawie wyniku postępowania wyjaśniającego);

v. wszystkie produkty, które zostały wytworzone na linii, dla której uzyskano negatywny wynik APS, należy poddać kwarantannie do czasu ustalenia przyczyny takiego wyniku;

vi. jeżeli w wyniku działań wyjaśniających określono przyczynę pierwotną negatywnego wyniku APS związaną z postępowaniem operatora, należy podjąć środki ograniczające działania tego operatora do czasu jego ponownego przeszkolenia i rekwalifikacji;

vii. wznowienie wytwarzania dopuszczalne jest tylko po pozytywnym zakończeniu ponownej walidacji procesu aseptycznego.

9.47. Wszystkie procesy APS powinny być w pełni udokumentowane i obejmować bilans liczby opakowań objętych testem i odrzuconych (np. jednostek napełnionych, inkubowanych i jednostek niepoddanych inkubacji). Dokumentacja powinna zawierać uzasadnienie dotyczące jednostek napełnionych, a nie poddanych inkubacji. Należy odnotować wszystkie interwencje przeprowadzone podczas APS, w tym czas rozpoczęcia i zakończenia każdej interwencji oraz identyfikację osób wykonujących te czynności. Wszystkie dane z monitoringu mikrobiologicznego oraz z innych badań powinny być zarejestrowane w zapisie wytwarzania serii APS.

9.48. Proces APS może zostać przerwany tylko w okolicznościach opisanych w procedurach, tak aby zapewnić jednakowe postępowanie dla serii komercyjnych i APS. W każdym takim przypadku należy udokumentować przeprowadzone postępowanie wyjaśniające.

9.49. Proces aseptyczny powinien podlegać powtórzeniu w zakresie wstępnej walidacji, gdy:

i. specyficzny proces aseptyczny nie był prowadzony przez dłuższy czas;

ii. nastąpiła zmiana w procesie, sprzęcie, procedurach lub środowisku wytwarzania, która mogła potencjalnie wpłynąć na proces aseptyczny, lub wprowadzono nowe pojemniki na produkty lub zmianę w zestawie pojemnika i jego zamknięcia.

10. Kontrola jakości

10.1. Powinien być dostępny personel z odpowiednim przeszkoleniem i doświadczeniem w zakresie mikrobiologii, zapewnienia jałowości oraz znajomości procesów w celu wsparcia ustalonych działań związanych z wytwarzaniem, systemem monitorowania środowiska i wszelkich postępowań oceniających wpływ czynników mikrobiologicznych na bezpieczeństwo produktu sterylnego.

10.2. Specyfikacje surowców, materiałów i produktów powinny obejmować wymagania mikrobiologiczne, cząstek, endotoksyn lub pirogenów, jeżeli wynika to z monitoringu lub CCS.

10.3. Badanie bioburdenu należy przeprowadzić w przypadku każdej serii, zarówno dla produktu napełnionego aseptycznie, jak i produktów sterylizowanych końcowo, a wyniki należy uwzględnić w ramach końcowego przeglądu zapisów serii. Należy określić limity bioburdenu bezpośrednio przed końcowym filtrem sterylizującym lub końcowym procesem sterylizacji, na podstawie skuteczności stosowanej metody sterylizacji. Należy pobrać próby reprezentatywne dla najgorszego przypadku (np. na koniec czasu wstrzymania procesu). W przypadku ustawienia parametrów sterylizacji na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów („overkill") dla produktów poddanych sterylizacji końcowej należy monitorować bioburden w określonych odstępach czasowych.

10.4. W przypadku produktów, dla których właściwy organ zatwierdził zwalnianie parametryczne, należy opracować uzupełniający program monitorowania bioburdenu napełnionego produktu przed sterylizacją. Przed rozpoczęciem cyklu sterylizacji należy przeprowadzić badanie bioburdenu dla każdej serii. Miejsca pobierania próbek napełnionych jednostek przed sterylizacją powinny opierać się na najgorszym przypadku i być reprezentatywne dla serii. Należy zidentyfikować organizmy wykryte podczas badania bioburdenu i określić ich wpływ na skuteczność procesu sterylizacji. W stosownych przypadkach należy monitorować poziom endotoksyn lub pirogenów.

10.5. Badanie jałowości przeprowadzone na produkcie końcowym należy uważać jedynie za ostatni z szeregu krytycznych środków kontroli, potwierdzających, że produkt jest jałowy. Badanie to nie może być wykorzystane do zapewnienia, że produkt jest jałowy, jeżeli nie zostały spełnione ustalone warunki, procedury lub parametry walidacyjne. Badanie jałowości powinno być zwalidowane dla danego produktu.

10.6. Badanie jałowości należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych. Próby pobrane do badania jałowości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny obejmować próby pobrane z części serii uznanych za najbardziej narażone na ryzyko zanieczyszczenia, np. w przypadku produktów:

i. które zostały napełnione aseptycznie, próby powinny obejmować pojemniki napełnione na początku i na końcu serii (należy rozważyć pobranie dodatkowych prób, na podstawie oceny ryzyka, np. po interwencjach krytycznych);

ii. które zostały poddane sterylizacji termicznej w pojemnikach bezpośrednich, pobrane próby powinny być reprezentatywne dla lokalizacji najgorszego przypadku (np. z potencjalnie najchłodniejszej lub najwolniej nagrzewającej się części każdego załadunku);

iii. liofilizowanych – należy pobrać próby z różnych załadunków liofilizatora.

Uwaga: Jeżeli końcowa seria powstała z szarż (np. z oddzielnych załadunków sterylizatora produktu sterylizowanego termicznie), należy pobrać próby na badanie jałowości z każdej szarży i przeprowadzić badanie jałowości z każdej szarży. Należy również rozważyć przeprowadzenie oddzielnych badań dla innych parametrów produktu końcowego.

10.7. W przypadku niektórych produktów uzyskanie wyniku badania jałowości przed zwolnieniem serii może nie być możliwe ze względu na zbyt krótki okres ważności produktu. W takich przypadkach, w celu ograniczenia zidentyfikowanego ryzyka, jest wymagana udokumentowana ocena i uzasadnienie stosowanego procesu wytwarzania oraz przeprowadzenie dodatkowego monitorowania lub przeprowadzenie badań alternatywnymi metodami.

10.8. Żaden proces odkażania zewnętrznych powierzchni opakowań próbek na badanie jałowości (np. z zastosowaniem nadtlenku wodoru, promieniowania ultrafioletowego) nie powinien mieć negatywnego wpływu na wynik badania lub miarodajność próby.

10.9. Podłoża hodowlane stosowane w badaniu produktu powinny przed użyciem zostać poddane kontroli jakości zgodnie z wymaganiami określonymi w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei. Podłoża stosowane do monitorowania środowiska i APS należy przed użyciem zbadać pod kątem żyzności, wykorzystując naukowo uzasadnioną i wyznaczoną grupę drobnoustrojów referencyjnych oraz odpowiednie reprezentatywne drobnoustroje wyizolowane ze środowiska wytwarzania. Kontrola jakości podłoży zwykle powinna być wykonywana przez użytkownika końcowego. Wszelkie poleganie na badaniach wykonanych w ramach działań zlecanych na zewnątrz lub na badaniach podłoży przez dostawców powinno być uzasadnione, w tym przypadku należy szczegółowo ocenić warunki transportu i wysyłki.

10.10. W ramach zwolnienia serii produktu należy przeglądać dane z monitorowania środowiska i dane dotyczące trendów generowane dla sklasyfikowanych obszarów. Powinna być dostępna pisemna procedura opisująca działania, które należy podjąć w przypadku wykrycia, że dane z monitorowania środowiska odbiegają od trendu lub przekraczają ustalone limity. Dla produktów o krótkim terminie ważności dane środowiskowe z okresu wytwarzania mogą nie być dostępne. W takich przypadkach ocena zgodności powinna obejmować przegląd ostatnich dostępnych danych. Wytwórcy tych produktów powinni rozważyć zastosowanie szybkich, alternatywnych metod.

10.11. Tam, gdzie w procesach wytwarzania ogólnie stosowane są szybkie i zautomatyzowane metody mikrobiologiczne, metody te powinny zostać zwalidowane dla danych produktów lub procesów.

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 niepochodzące z biotechnologii, przeznaczone głównie do stosowania jako środki zwiększające wydajność w celu pobudzenia wzrostu lub zwiększenia wydajności leczonych zwierząt,
   e)[16] 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, z późn. zm.), zwanego dalej „rozporządzeniem nr 1394/2007", 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;

16) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 3 lit. b tiret pierwsze rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

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) przeciwciało – 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 2022 r. poz. 546). 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 „Seria siewna i system bankowania	Hodowla komórek lub fermentacja	Inaktywacja, jeżeli to właściwe, izolacja i oczyszczanie	Przygotowanie, napełnianie

		komórek"), WCB, MVS, WVS			
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, cięcie, mieszanie lub wstępne przetwarzanie	Izolacja, oczyszczanie i modyfikacja	Przygotowanie, 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, 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, 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, połączenie z elementami innymi niż komórkowe	Formowanie, połączenie, napełnianie

Wzrastające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania
——————————————————————>

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, pasaże) 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, konserwacje, 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 (żywiciela, 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 bufory) 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 świnie).

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 ostatniej 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 2023 r. poz. 465, z późn. zm.). 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. krio-protektantów, 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)[17] 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

[17] Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 3 lit. b tiret drugie podwójne tiret pierwsze rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

dystrybucji tkanek i komórek ludzkich (Dz. Urz. UE L 102 z 07.04.2004, str. 48, z późn. zm.), zwaną dalej „dyrektywą 2004/23/WE", 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)[18] 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 Komisji 2006/86/WE z dnia 24 października 2006 r. wykonującej dyrektywę 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymagań 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 (Dz. Urz. UE L 294 z 25.10.2006, str. 32, z późn. zm.),

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)

[18] Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 3 lit. b tiret drugie podwójne tiret drugie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

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 śluzę 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 śluzę 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 odchyleń 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 haptenów, 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 prekursory 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.[19)] Produkty radiofarmaceutyczne przeznaczone do badań klinicznych jako badane produkty lecznicze są dodatkowo wytwarzane zgodnie z wymaganiami określonymi w załączniku nr 7 do rozporządzenia oraz rozporządzeniu delegowanym Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającym rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12), zwanym dalej „rozporządzeniem 2017/1569".

19) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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 sprzątaniem 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 eksponowane, 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 rozdystrybuowane 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 Aneksem 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 radiofarmceutycznych 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 przeprowadzone 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 2025 r. poz. 320);

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.

Sterylne 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 sprzątaniem 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) przebieralnie zaprojektowane i używane jako śluzy 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 ciągłe 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 szczególny 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 śluzę 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 śluzę 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 złączek zgodnych z różnymi normami w tej samej napełnialni powinno być dokładnie kontrolowane, tak jak stosowanie złączek 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 odchyleń 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 złączek.
20. Węże przeładunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern są wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane łączniki, nasadki lub adaptery 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 resztkowego w każdej butli:

a) jeżeli butla jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe, 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 resztkowe; butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, 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 niepożądanej 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, zawiesin 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 wartość 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 jakiekolwiek 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 odchyleń, 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 jedynego sposobu 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 eksponowane 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 WETERYNARYJNYCH[20)]

Użyte w Aneksie 13 określenia oznaczają:

1)[21)] badane produkty lecznicze – badane produkty lecznicze weterynaryjne;

1a)[22)] 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) odślepienie – ujawnienie tożsamości produktu zaślepionego;

4) Podstawowa Dokumentacja Produktu – dokumentacja referencyjna zawierającą informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji badanego produktu leczniczego;

5)[23)] produkt porównawczy – badany produkt leczniczy używany w badaniach klinicznych jako produkt referencyjny lub placebo;

6) randomizacja – proces przydzielenia uczestników badania do jednej z grup terapeutycznych (leczonej lub kontrolnej), z zastosowaniem doboru losowego do ustalenia przydziału;

6a)[24)] uczestnik badania – zwierzę poddawane badaniu;

7)[25)] zamówienie – zlecenie wytworzenia lub zapakowania, lub wysyłki określonej liczby opakowań badanego produktu leczniczego, przekazane wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu;

8) zaślepianie – celowe zamaskowanie tożsamości produktu zgodnie z instrukcjami sponsora.

Reguła[26)]

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 uczestnikami badania 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 zaślepiania oraz wzrostu ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto może istnieć niepełna wiedza na temat potencji i toksyczności produktu, brak pełnej

---

20) Tytuł aneksu w brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 5 lit. a rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.
21) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 5 lit. b tiret pierwsze rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.
22) Dodany przez § 1 pkt 5 lit. b tiret drugie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.
23) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. b tiret pierwsze rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.
24) Dodany przez § 1 pkt 5 lit. b tiret trzecie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.
25) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. b tiret drugie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.
26) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 5 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

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[27)]

Uczestnikom badania 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 powiązanym 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

27) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 5 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

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 biorównoważność).
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 umożliwiały one dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Zapisy zawierają wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, które zwiększają wiedzę o produkcie 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 odślepieniom 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 zaślepiania

21. W badaniu prowadzonym metodą ślepej próby tworzy się system zapewniający, że zaślepianie 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 odślepienia w nagłych wypadkach.

Kod randomizacyjny

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odkodowanie 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, prowadzanie 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 odślepienia 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 odślepienia 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 zaślepiania.
36.[28)] Próby są przechowywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbami potrzebnymi 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, 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 zaślepiony, 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

28) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 5 lit. e rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

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 zaślepiania, 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 w 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 Aneksem 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.[29)] 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 zwierząt, 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)	nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepienia w nagłych przypadkach),	Szczegóły a[1)] do k
b)	postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych, nazwisko lub identyfikator i moc lub siła działania,	
c)	numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania,	
d)	kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu,	
e)	Numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty,	

[29)] Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 5 lit. f rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 3.

		OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE Kiedy opakowanie bezpośrednie istnieje razem z opakowaniem zewnętrznym pkt 29[5)]
f)	nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w lit. a lub lit. d),	a[2)]b[3)]c d e
g)	wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt),	
h)	„Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub podobne sformułowanie,	
i)	warunki przechowywania,	

		OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE Blistry albo małe opakowania jednostkowe pkt 30[5)]
j)	okres stosowania (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok, w sposób jednoznaczny,	a[2)]b[3),4)]c d e
k)	ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.	

[1)] Adresu i numeru telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepienia 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 odślepienia 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 Europejskiej	produkt bez pozwolenia na obszarze Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na obszarze Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej, 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				
		–	tak	–
		tak	–	tak
		tak	tak	tak

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 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	tak			
lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w niniejszym rozporządzeniu	–	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 2024 r. poz. 1782) pobraną od dawcy i przeznaczoną do przetoczenia lub transfuzji, oddzielenia jej składników lub dalszego przetworzenia;
3a)[30)] Osoba Odpowiedzialna – osoba, o której mowa w art. 14a ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi;
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;

30) Dodany przez § 1 pkt 4 lit. c tiret pierwsze rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

6) program kontraktowego frakcjonowania dla krajów trzecich – umowa dotyczącą 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. rozdzielenie 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, z późn. zm.), 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. [31)] Dla wszystkich kolejnych etapów po pobraniu i badaniu (np. procesu przetwarzania, z uwzględnieniem rozdzielania, zamrażania, przechowywania i transportu do wytwórcy) stosuje się odpowiednio przepisy ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zwykle działania te są prowadzone w miejscu, na które zostało wydane zezwolenie na wytwarzanie lub import, w ramach odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej. Jeśli specyficzne etapy przetwarzania w odniesieniu do osocza przeznaczonego do frakcjonowania odbywają się w zakładzie krwiodawstwa, to w tym wypadku wyznaczenie Osoby Wykwalifikowanej może nie być konieczne, ponieważ te obowiązki może wykonywać Osoba Odpowiedzialna. Odpowiednie ujęcie tej konkretnej sytuacji oraz zapewnienie Osobie Wykwalifikowanej możliwości wykonywania obowiązków i korzystania z uprawnień określa umowa zawarta zgodnie z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia między zakładem frakcjonowania lub wytwórcą produktu końcowego a zakładem krwiodawstwa. Osoba Odpowiedzialna zakładu krwiodawstwa oraz Osoba Wykwalifikowana zakładu frakcjonowania lub wytwórcy produktu końcowego powinni być zaangażowani w sporządzanie tej umowy zgodnie z pkt 3.5 niniejszego Aneksu. Osoba Wykwalifikowana zapewnia przeprowadzenie audytu potwierdzającego, że zakład krwiodawstwa spełnia warunki 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.

---

31) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. c tiret drugie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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.[32)] Określa się odpowiedzialność za identyfikowalność produktu, która nie zawiera żadnych luk i pozwala na monitorowanie drogi produktu:

1) od krwiodawcy i donacji w zakładzie krwiodawstwa do zakładu frakcjonowania (odpowiedzialność Osoby Odpowiedzialnej albo Osoby Wykwalifikowanej w zakładzie krwiodawstwa);

2) z zakładu frakcjonowania do wytwórcy produktu leczniczego i każdego dodatkowego zakładu, bez względu na to, czy jest to wytwórca produktu leczniczego, czy wyrobu medycznego (odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej).

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

---

32) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. c tiret trzecie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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.[33)] Osocze do frakcjonowania jest zwolnione, tzn. przesunięte, ze statusu kwarantanny, zgodnie z systemem i procedurami zapewniającymi jego odpowiednią jakość niezbędną do wytworzenia produktu końcowego. Przekazanie osocza do zakładu frakcjonowania lub wytwórcy jest możliwe jedynie po udokumentowaniu przez Osobę Odpowiedzialną albo 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 w odpowiednich 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 odchyleń 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.

33) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. c tiret czwarte rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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 monografiami 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 monografiami 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 monografiami 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 granulatem 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 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 (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 (chociaż 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 jakiejkolwiek 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.[34)] Walidacja procesowa badanych produktów leczniczych jest opisana w załączniku nr 7 do rozporządzenia oraz w rozporządzeniu 2017/1569, a dla badanych produktów leczniczych – 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.

---

34) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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 monitorowanie.
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 przeprowadzona 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 odchyleń 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 ekspert.

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 (jakiekolwiek 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 – Transmissable 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 dostarczanym 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 zlecanych 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 Aneksem. 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, produkcie 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.[35)] Zwalnianie parametryczne może być stosowane wyłącznie do produktów sterylizowanych w ich bezpośrednim opakowaniu przy użyciu pary wodnej, suchego i 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;

35) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. e rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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 osiągane 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.[36] Zakres

Niniejszy Aneks zawiera wymagania dotyczące pobierania i utrzymywania referencyjnych prób materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów końcowych oraz archiwalnych prób produktów końcowych. Specyficzne wymagania dla produktów leczniczych do badań są określone w załączniku nr 7 do rozporządzenia i rozporządzeniu 2017/1569. Niniejszy Aneks zawiera także wymagania dotyczące pobierania archiwalnych prób produktów leczniczych pochodzących z importu równoległego lub dystrybucji równoległej.

2. Reguła

Próby są utrzymywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbami potrzebnymi 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 został 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.

36) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 4 lit. f rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

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 upłynięcia 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.

Aneks 21[37)] Import produktów leczniczych

1. Zakres

Niniejszy Aneks streszcza wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego w zakresie importu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, importu badanych produktów leczniczych, importu weterynaryjnych produktów leczniczych spoza terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Wymagania zawarte w innych załącznikach do rozporządzenia mają również zastosowanie, w stosownych przypadkach, do innych prowadzonych działań dotyczących Dobrej Praktyki Wytwarzania i należy się z nimi zapoznać w celu uzyskania dodatkowych wskazówek. Niniejszym Aneksem nie są objęte produkty lecznicze, które są wprowadzane na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym wyłącznie w celu dalszego eksportu i które nie są przetwarzane w żaden sposób ani nie są dopuszczane do obrotu na terytorium Unii Europejskiej ani państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

37) Aneks dodany przez § 1 pkt 4 lit. g rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

2. Reguła

2.1. W niniejszym Aneksie termin „import” odnosi się do czynności polegających na fizycznym sprowadzeniu produktu leczniczego spoza terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Transakcje podatkowe nie są objęte niniejszym Aneksem. Certyfikacja serii produktu leczniczego lub potwierdzenie etapu wytwarzania serii produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną następuje tylko po fizycznym imporcie i odprawie celnej na obszar celny państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Importowane produkty luzem i produkty pośrednie mogą podlegać dalszym czynnościom wytwórczym zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego przed certyfikacją serii lub potwierdzeniem etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną. Miejsca, co do których określono szczególne obwiązki w zakresie importu produktu leczniczego, produktu luzem lub produktu pośredniego, to:

1) fizyczne miejsce importu;
2) miejsce certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną importowanych produktów leczniczych lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną dla produktów luzem lub produktów pośrednich poddawanych dalszemu przetwarzaniu.

Powyższe obowiązki importowe muszą być realizowane przez posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego w odpowiednim zakresie.

2.2. Wszystkie etapy wytwarzania importowanych produktów leczniczych w krajach trzecich są prowadzone zgodnie z niniejszym rozporządzeniem lub równoważnymi standardami oraz zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego albo pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego i odpowiednią umową jakościową, jeżeli ich dotyczy.

2.3. W przypadku produktów dopuszczonych do obrotu na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym całkowita odpowiedzialność za wprowadzenie produktów leczniczych do obrotu spoczywa na posiadaczu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2.4. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię gwarantuje, że wszystkie produkty lecznicze przeznaczone do stosowania u ludzi lub zwierząt lub badane produkty lecznicze, które są importowane do Unii Europejskiej z kraju trzeciego, zostały wytworzone zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w niniejszym rozporządzeniu lub standardami uznanymi za równoważne, a w przypadku produktów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, że zostały zbadane po zaimportowaniu do Unii Europejskiej, chyba że istnieją odpowiednie ustalenia między Unią Europejską a krajem trzecim, np. umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) lub protokół w sprawie oceny zgodności oraz akceptacji wyrobów przemysłowych (ACAA). Dodatkowe wymagania w tym zakresie są zawarte w Aneksie 16 niniejszego załącznika i w załączniku nr 7 do rozporządzenia – w odniesieniu do badanych produktów leczniczych (dla ludzi).

2.5. Badanie w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym obejmuje wszystkie badania potrzebne do wykazania, że produkt leczniczy spełnia wymagania specyfikacji określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

2.6. Prowadzący działalność wytwórczą lub importową zawiera pisemną umowę z podmiotem odpowiedzialnym lub sponsorem, zgodnie z rozdziałem 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Umowa określa w szczególności miejsce wytwarzania, w którym jest prowadzona działalność wytwórcza lub importowa.

3. Farmaceutyczny System Jakości

3.1. W miejscu prowadzenia działalności importowej powinien być ustanowiony odpowiednio szczegółowy Farmaceutyczny System Jakości zgodnie z rozdziałem 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia, odzwierciedlający zakres prowadzonych działań.

3.2. Przeglądy jakości produktu powinny być przeprowadzane przez Osobę Wykwalifikowaną w miejscu wskazanym jako miejsce certyfikacji serii produktów importowanych, w tym produktów importowanych w celu dalszego przetworzenia przed eksportem, z wyjątkiem badanych produktów leczniczych.

Określone obowiązki stron: podmiotu odpowiedzialnego, importera, wytwórcy w miejscu wytwarzania, w którym prowadzona jest certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną, oraz wytwórców z kraju trzeciego, w odniesieniu do sporządzania przeglądów jakości produktu, które zostały wymienione w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia, określa się w pisemnych umowach zawieranych między tymi stronami.

Oprócz wymagań dotyczących przeglądu jakości produktu opisanych w rozdziale 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia, gdy pobieranie prób produktu importowanego odbywa się w kraju trzecim zgodnie z Aneksem 16 niniejszego załącznika, przegląd jakości produktu zawiera ocenę, co ma uzasadnić ciągłe poleganie na tej praktyce pobierania prób. Przegląd jakości produktu obejmuje również przegląd odchyleń związanych z transportem aż do momentu certyfikacji serii. Szczegółowe wymagania dotyczące pobierania prób i transportu importowanych produktów są opisane w Aneksie 16 niniejszego załącznika.

W ramach tego przeglądu wyniki analityczne z badań importowanych produktów są porównywane z wynikami w świadectwie analizy wytwórcy z kraju trzeciego. Wszelkie rozbieżności lub wyniki poza trendami należy udokumentować i prześledzić.

4. Pomieszczenia i urządzenia

4.1. Miejsce prowadzenia działalności importowej musi posiadać właściwe pomieszczenia i urządzenia, dzięki czemu czynności są wykonywane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

4.2. Importowane produkty lecznicze po przyjęciu są poddane kwarantannie do czasu ich zwolnienia do dalszego przetwarzania, certyfikacji serii lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną, zgodnie z Aneksem 16 niniejszego załącznika. Dla produktów w kwarantannie są przygotowane wydzielone obszary. Każdy system zastępujący fizyczną kwarantannę musi zapewniać bezpieczeństwo w taki sam sposób.

5. Dokumentacja

5.1. W momencie certyfikacji lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii pełna dokumentacja serii jest dostępna dla Osoby Wykwalifikowanej, która jest odpowiedzialna za certyfikację serii lub potwierdzenie etapu wytwarzania serii u posiadacza zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego. Inni posiadacze zezwoleń na wytwarzanie lub import produktu leczniczego zaangażowani w proces importu mają dostęp do dokumentacji serii, w razie potrzeby zgodnie z działaniami, które są wykonywane w danym miejscu, i zgodnie z ustaleniami zawartymi w pisemnych umowach między stronami zaangażowanymi w proces importu.

5.1.1. W miejscu przeprowadzania certyfikacji serii lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną zapewnia się dostęp do dokumentów, które potwierdzają certyfikację serii zgodnie z Aneksem 16 niniejszego załącznika. Częstotliwość, z jaką pełna dokumentacja serii jest przeglądana w miejscu przeprowadzania certyfikacji lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną, jest uzasadniana na podstawie oceny ryzyka i zdefiniowana w Farmaceutycznym Systemie Jakości. Powinna być dostępna dokumentacja potwierdzająca, że Osoba Wykwalifikowana certyfikowała serię lub potwierdziła etap wytwarzania serii zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego oraz wszelkimi innymi ograniczeniami regulacyjnymi, które mogą mieć zastosowanie (np. gdy certyfikat potwierdzający spełnianie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania ogranicza działalność do określonych jednostek produkcyjnych lub budynków w miejscu wytwarzania w kraju trzecim).

5.1.2. Dokumentacja w miejscu fizycznego importu zawiera co najmniej szczegóły dotyczące transportu i przyjęcia produktu zgodnie z Aneksem 16 niniejszego załącznika.

5.1.3. Odpowiednia dokumentacja zamówienia i dostawy jest dostępna do wglądu w miejscu wskazanym jako miejsce certyfikacji serii lub potwierdzenia etapu wytwarzania serii przez Osobę Wykwalifikowaną i wskazuje:

1) miejsce, z którego produkt został wysłany (pochodzenie produktu);
2) miejsce fizycznego importu;
3) szczegóły wysyłki, w tym zapisy dotyczące trasy transportu i monitorowania temperatury oraz dokumenty celne, takie jak list przewozowy, dokumentacja frachtu lub deklaracja celna importu, jeżeli mają zastosowanie.

5.2. Dokumentację przechowuje się zgodnie z wymaganiami rozdziału 4 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Wytwórca w miejscu wytwarzania, w którym jest prowadzona certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną, gwarantuje, że w miejscu wytwarzania w kraju trzecim są stosowane zasady przechowywania dokumentacji odpowiadające wymaganiom Unii Europejskiej.

5.3. Dokumentacja serii, w tym certyfikaty serii, dostarczone przez miejsce wytwarzania z kraju trzeciego, ma format zrozumiały dla importera. Może być konieczne dostarczenie dokumentów w więcej niż jednym języku, aby ułatwić ich zrozumienie.

5.4. Powinny istnieć udokumentowane dowody na to, że w miejscu, gdzie odbywa się certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną, dokonuje się kwalifikacji wytwórcy z kraju trzeciego i regularnie monitoruje jego działalność przez okresowe audyty na miejscu (przeprowadzane przez wytwórcę lub importera, u którego odbywa się certyfikacja serii przez Osobę Wykwalifikowaną albo przez stronę trzecią w jego imieniu) zgodnie

z Aneksem 16 do niniejszego załącznika. Jest to potwierdzenie, że importowane produkty są wytwarzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania lub równoważnymi wymaganiami oraz pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego.

5.5. W przypadku gdy seria została podzielona, a poszczególne części serii są importowane oddzielnie, dokumentacja potwierdzająca przeprowadzenie bilansu ilościowego jest dostępna w miejscu przeprowadzania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną. Wszelkie rozbieżności należy zbadać pod nadzorem Osoby Wykwalifikowanej certyfikującej serię.

6. Czynności

6.1. Gwarantuje się, że w miejscu prowadzenia certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną jest wdrożony program ciągłego badania stabilności, zgodnie z wymaganiami rozdziału 6 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Program ciągłego badania stabilności może być realizowany w miejscu wytwarzania w kraju trzecim jako działalność zlecona na zewnątrz, pod warunkiem że Osoba Wykwalifikowana posiada wszystkie niezbędne informacje, aby mieć pewność co do utrzymania odpowiedniej jakości produktu. Szczegóły programu ciągłego badania stabilności, takie jak protokoły, wyniki i raporty, są dostępne do wglądu w miejscu przeprowadzania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

6.2. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię jest odpowiedzialna za to, aby zgodnie z wymaganiami zostały umieszczone na opakowaniu zabezpieczenia obejmujące niepowtarzalny identyfikator oraz element uniemożliwiający naruszenie opakowania.

6.3. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię jest również odpowiedzialna za to, aby próby referencyjne i archiwalne zostały pobrane zgodnie z wymaganiami zawartymi w Aneksie 19 niniejszego załącznika oraz w załączniku nr 7 do rozporządzenia.

7. Reklamacje, wady jakościowe i wycofanie produktu

7.1. Pomiędzy importerem, wytwórcą z kraju trzeciego i podmiotem odpowiedzialnym lub sponsorem istnieją odpowiednie pisemne uregulowania dotyczące rozpatrywania reklamacji, wad jakościowych i wycofania produktów, zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Załącznik nr 6

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH TERAPII ZAAWANSOWANEJ

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1)[38] produkt leczniczy terapii zaawansowanej – produkt leczniczy w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia nr 1394/2007;
2) izolator – odkażona jednostka dostarczająca powietrze klasy A (ISO 5) lub wyższej, która zapewnia w sposób rygorystyczny ciągłą izolację jej wnętrza od otoczenia zewnętrznego (otoczenia w czystym pomieszczeniu i od personelu w rozumieniu pracowników oraz osób wykonujących obowiązki na innej podstawie prawnej);
3) krytyczny obszar czysty – obszar, gdzie produkt jest eksponowany na warunki środowiska zewnętrznego;
4) kwalifikacja dostawców – działania przeprowadzane w celu zapewnienia odpowiedniości dostawców; kwalifikacja dostawców może odbywać się za pomocą różnych środków, np. za pomocą kwestionariuszy jakości, audytów;
5) macierzysta seria siewna – pula drobnoustrojów (wirusa lub bakterii) rozprowadzana z pojedynczej serii do pojemników w pojedynczej operacji w taki sposób, aby zapewnić jednolitość, aby zapobiec zanieczyszczeniu i aby zapewnić stabilność;
6) macierzysty bank komórek (tzw. MCB) – pula w pełni scharakteryzowanych komórek umieszczonych w pojemnikach podczas jednej operacji, przetwarzanych razem w taki sposób, aby zapewnić jednorodność, i przechowywanych w taki sposób, aby zapewnić ich stabilność. Macierzysty bank komórek służy do przygotowania roboczych banków komórek macierzystych;
7) 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 i biotechnologiczne konstrukty komórkowe (substraty komórkowe, niezależnie od tego, czy są rekombinowane, czy nie, w tym komórki macierzyste);
8) materiał wolny od specyficznych patogenów (SPF) – materiały pochodzenia zwierzęcego (np. kurczęta, embriony, hodowle komórkowe) używane w procesie wytwarzania lub kontroli jakości produktu leczniczego terapii zaawansowanej, które są otrzymane z grup zwierząt (np. stad lub gromad) wolnych od specyficznych patogenów. Takie stada lub gromady określa się jako zwierzęta mające wspólne środowisko i mające własnych opiekunów, którzy nie mają kontaktu z grupami spoza stada lub gromady;
9) obszar – to określona przestrzeń obejmująca w szczególności układ pomieszczeń w budynku związanym z wytwarzaniem jednego lub wielu produktów, obsługiwany przez wspólną centralę wentylacyjną;
10) obszar czysty – obszar zaprojektowany, utrzymywany i kontrolowany w celu zapobiegania zanieczyszczeniom cząstkami i zanieczyszczeniom mikrobiologicznym; odniesienie do kwalifikacji czystych pomieszczeń i urządzeń do otrzymywania czystego powietrza można znaleźć w serii norm ISO 14644;
11) obszar czysty chroniony – obszar zbudowany i użytkowany (i wyposażony we właściwy system otrzymywania i filtracji powietrza) w sposób zapewniający ochronę przed zanieczyszczeniem środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne pochodzące z tego obszaru;
12) otoczenie obszaru czystego – środowisko zewnętrzne w bezpośrednim sąsiedztwie krytycznego obszaru czystego;
13) podstawowa dokumentacja produktu – dokumentacja referencyjna zawierająca specyfikacje, instrukcje wytwarzania i inne informacje niezbędne do wytwarzania badanego produktu leczniczego i do przeprowadzenia certyfikacji serii. Specyficzna zawartość dokumentacji podstawowej produktu została określona w pkt 6.16–6.24 niniejszego załącznika;
14) pomieszczenie czyste – pomieszczenie zaprojektowane, konserwowane i kontrolowane w sposób zapewniający ochronę przed zanieczyszczeniem cząstkami i zanieczyszczeniem mikrobiologicznym; takie pomieszczenie jest sklasyfikowane i w sposób powtarzalny spełnia odpowiednią klasę czystości powietrza;
15) pomieszczenia w stanie działania – wszystkie urządzenia i instalacje funkcjonują, a personel pracuje zgodnie z procedurą wytwarzania;
16) pomieszczenia w stanie spoczynku – wszystkie systemy i instalacje wentylacji i klimatyzacji (HVAC) działają, ale bez personelu i ze sprzętem w stanie statycznym; limity dla cząstek powinny zostać osiągnięte po krótkim okresie oczyszczania obszaru, około 15–20 minut po zakończeniu działań;

[38] Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 4 lit. a tiret pierwsze rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

17) produkt luzem – produkt, który przeszedł przewidziane dla niego etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania w opakowania zewnętrzne;
18) produkt pośredni – częściowo przetworzony materiał, który musi być poddany dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
19) pula komórek – pierwotne komórki namnożone do danej (wcześniej określonej wymaganiami) liczby komórek, które mają być podzielone na porcje i użyte jako materiał wyjściowy do produkcji określonej (z góry wiadomej) liczby serii produktów leczniczych terapii zaawansowanej (produkt leczniczy terapii zaawansowanej pochodzenia komórkowego);
20) robocza seria siewna – pula drobnoustrojów (wirusa lub bakterii) pochodzących z macierzystej serii siewnej do stosowania w procesie produkcji;
21) roboczy bank komórek (WCB) – pula komórek pochodzących z macierzystego banku komórek i przeznaczona do stosowania w przygotowywaniu produkcyjnych hodowli komórek;
22) system serii siewnych – system, zgodnie z którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej puli lub zapasu komórek na danym poziomie pasażu; do rutynowej produkcji przygotowuje się roboczą pulę komórek otrzymaną z macierzystej serii komórek; system zapewnia, ze końcowy produkt pochodzi z roboczej serii komórek, którą otrzymano z niewiększej liczby pasaży od macierzystej serii komórek, niż wykazano w badaniach klinicznych i określono jako zadowalający pod względem bezpieczeństwa i skuteczności; zapisuje się historię macierzystej serii siewnej i roboczej serii siewnej;
23) surowce – materiały używane w trakcie wytwarzania substancji czynnej (np. pożywki, czynniki wzrostu), które nie wchodzą w skład substancji czynnej;
24) system banku komórek – system, w którym kolejne partie produktu są wytwarzane z puli komórek pochodzącej z tego samego macierzystego banku komórek; do przygotowania roboczego banku komórek wykorzystywane są pule komórek z macierzystego banku; system banku komórek należy zweryfikować pod kątem maksymalnej liczby pasaży, która nie powinna przekraczać dopuszczalnej liczby pasaży lub liczby podwojeń stosowanej podczas rutynowej produkcji;
25) system zamknięty – system stosowany w procesie, zaprojektowany i obsługiwany w sposób pozwalający uniknąć narażenia produktu lub materiału na działanie środowiska w pomieszczeniu; materiały mogą być wprowadzane do systemu zamkniętego, ale ich dodawanie musi odbywać się w taki sposób, aby uniknąć ekspozycji produktu na działanie środowiska w pomieszczeniu (np. za pomocą sterylnych łączników lub systemów połączeń); system zamknięty może wymagać otwarcia (np. w celu zainstalowania filtra lub wykonania połączenia), ale jest przywracany do stanu zamkniętego przed użyciem w procesie przez etap dezynfekcji lub sterylizacji;
26) śluza powietrzna – zamknięta przestrzeń z dwojgiem lub większą liczbą drzwi znajdująca się między dwoma pomieszczeniami lub większą liczbą pomieszczeń, np. o różnych klasach czystości pomieszczeń, w celu kontrolowania przepływu powietrza między pomieszczeniami; śluza może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów;
27) weryfikacja czyszczenia – zbieranie dowodów za pomocą odpowiednich badań po każdej serii lub kampanii, aby wykazać, że zanieczyszczenia, pozostałości poprzedniego produktu lub środków czyszczących zostały zmniejszone poniżej określonego poziomu;
28) wydzielony obszar – wydzielony obszar w obrębie wytwórni, który wymaga oddzielnego pomieszczenia do przechowywania w parach ciekłego azotu, oddzielnego pomieszczenia produkcyjnego z oddzielnym HVAC, ograniczeń w przepływie personelu i sprzętu (gdy obywa się bez odpowiednich środków odkażających) i przeznaczonego do tego wyposażenia zarezerwowanego wyłącznie do produkcji jednego rodzaju produktu z określonym profilem ryzyka;
29) wytwarzanie kampanijne – wytwarzanie kilku serii tego samego produktu jedna po drugiej w ustalonym okresie czasu, w warunkach ścisłego przestrzegania przyjętych środków kontrolnych zabezpieczających przed przeniesieniem do innego produktu; mogą być wytwarzane przy użyciu tego samego wyposażenia, jeśli są zastosowane właściwe środki kontroli;
30) zamówienie na badany produkt leczniczy – dokument zawierający wniosek sponsora o wytworzenie danego produktu; dokument powinien być jednoznaczny i powinien odnosić się odpowiednio do podstawowej dokumentacji produktu i do odpowiednich protokołów badań klinicznych;
31)[39] znacząca manipulacja – poddanie komórek lub tkanek zmianom innym niż określone w załączniku I do rozporządzenia nr 1394/2007, mającym na celu ich regenerację, naprawę lub zamianę i powodującym, że zmianie uległy cechy biologiczne, czynności fizjologiczne lub cechy strukturalne komórek lub tkanek;
32) zwierzęta źródłowe – zwierzęta, z których pierwotnie wyhodowano źródło lub dawcę zwierzęcego.

[39] Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 4 lit. a tiret drugie rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

Zakres

1.10.[40)] Zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania jest obowiązkowa dla wszystkich produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Wytwarzanie badanych produktów leczniczych musi być również zgodne z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu 2017/1569.
Produkty lecznicze terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne muszą być wytwarzane zgodnie ze standardami jakości równoważnymi standardom wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

1.11.[41)] Przepis art. 5 rozporządzenia nr 1394/2007 upoważnia Komisję Europejską do opracowania wytycznych dotyczących Dobrej Praktyki Wytwarzania specyficznych dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej, zwanych dalej „ATMP". Przepis art. 63 ust. 1 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, z późn. zm.), zwanego dalej „rozporządzeniem nr 536/2014", upoważnia również Komisję Europejską do przyjęcia i publikowania szczegółowych wytycznych dotyczących Dobrej Praktyki Wytwarzania mających zastosowanie do badanych produktów leczniczych.

1.12. Niniejsze rozporządzenie powinno być stosowane w produkcji ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz używanych w badaniach klinicznych. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych innych niż ATMP. Z kolei innych załączników tego rozporządzenia oraz rozporządzenia 2017/1569 nie stosuje się do ATMP, chyba że niniejszy załącznik zawiera konkretne odniesienie.

1.13. Skrót „ATMP" stosowany w niniejszym załączniku odnosi się do ATMP, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, oraz badanych ATMP (zarówno do produktu badanego jak i produktu porównawczego). W przypadku gdy szczególne przepisy mają zastosowanie wyłącznie do ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, stosuje się określenie „zarejestrowany ATMP". W przypadku gdy szczególne przepisy mają zastosowanie wyłącznie do badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej, stosuje się określenie „badany ATMP".

1.14. Żaden przepis niniejszego załącznika (z uwzględnieniem podejścia bazującego na ocenie ryzyka) nie może być nadrzędny nad warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. Nie dotyczy to drobnych zmian, które mogą zostać wprowadzone do dokumentacji badanego produktu leczniczego bez uprzedniej zgody właściwych organów (na podstawie rozporządzenia nr 536/2014). W całości niniejszego dokumentu określenie „pozwolenie na badanie kliniczne" obejmuje również te drobne zmiany wprowadzone do dokumentacji badanego produktu leczniczego ATMP.

1.15. Niniejszy załącznik opisuje wymagania, które nie ograniczają stosowania nowych technologii, gdyż wytwórcy mogą stosować alternatywne podejście, jeżeli wykażą, że stosując alternatywne rozwiązanie, są w stanie osiągnąć ten sam cel. Każde zastosowane alternatywne rozwiązanie musi zapewnić bezpieczeństwo, skuteczność, jakość i identyfikowalność produktu. Istotne jest, aby było to zgodne z warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

Rola podmiotu odpowiedzialnego i sponsora

1.16. Niezbędna jest współpraca między wytwórcą i podmiotem odpowiedzialnym lub, w przypadku badanych ATMP, wytwórcą i sponsorem w celu przestrzegania przez wytwórcę wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1.17. Wytwórca powinien spełniać wymagania zawarte w specyfikacjach i instrukcjach przekazanych przez podmiot odpowiedzialny lub sponsora. Podmiot odpowiedzialny lub sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że specyfikacje lub instrukcje przekazane wytwórcy są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na badanie kliniczne. Zmiany w pozwoleniach należy niezwłocznie zgłaszać organom kompetentnym i wytwórcom.

1.18. Ważne jest, aby podmiot odpowiedzialny lub sponsor niezwłocznie przekazywał wytwórcy wszystkie informacje związane z procesem wytwarzania, jak również wszystkie informacje, które mogą mieć wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego (np. historię linii komórkowej). Przekazane informacje powinny być wyczerpujące.

1.19. Wytwórcy powinni przekazywać podmiotowi odpowiedzialnemu lub sponsorowi każdą informację uzyskaną w ramach działalności wytwórczej, która jest istotna dla jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności danego produktu leczniczego.

---

40) W brzmieniu ustalonym przez § 1 pkt 5 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4.

41) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 4 lit. b rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

1.20. Obowiązki podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora i wytwórcy względem siebie powinny być ustalone w formie pisemnej. W przypadku badanych ATMP umowa między sponsorem a wytwórcą powinna w szczególności dotyczyć udostępniania raportów z inspekcji oraz wymiany informacji dotyczących zagadnień jakościowych.

Zasady ogólne

1.21. Jakość odgrywa główną rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa i skuteczności ATMP. Wytwórca ATMP jest odpowiedzialny za zapewnienie, że zostały wprowadzone w życie odpowiednie środki w celu ochrony jakości produktu, zwane dalej „Farmaceutycznym System Jakości".

Farmaceutyczny System Jakości

1.22. Farmaceutyczny System Jakości oznacza całokształt ustaleń poczynionych w celu zapewnienia, że produkty lecznicze mają jakość odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania.

1.23. Wielkość i złożoność przedsiębiorstwa powinna być brana pod uwagę podczas tworzenia Farmaceutycznego Systemu Jakości. Kierownictwo wytwórni powinno być aktywnie włączone w te procesy w celu zapewnienia skutecznego Farmaceutycznego Systemu Jakości. Podczas gdy niektóre elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości mogą obejmować całe przedsiębiorstwo, to skuteczność Farmaceutycznego Systemu Jakości jest zwykle wykazywana na poziomie miejsca wytwarzania.

1.24. Spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania jest zasadniczym elementem Farmaceutycznego Systemu Jakości. W szczególności przez Farmaceutyczny System Jakości zapewnia się, że:

1) personel jest odpowiednio przeszkolony i istnieje jasny podział odpowiedzialności;
2) pomieszczenia i wyposażenie są odpowiednie dla zamierzonego zastosowania i ich utrzymanie jest właściwe;
3) istnieje odpowiedni system dokumentacji zapewniający, że są właściwe specyfikacje w odniesieniu do materiałów, produktów pośrednich, produktów luzem i produktu końcowego, że proces produkcyjny jest w pełni zrozumiały oraz że są przechowywane odpowiednie zapisy;
4) proces wytwarzania jest odpowiedni do zapewnienia powtarzalnej produkcji (odpowiedni do danego etapu rozwoju), jakości produktów oraz ich zgodności z właściwymi specyfikacjami;
5) istnieje system kontroli jakości, który jest operacyjnie niezależny od produkcji;
6) istnieją systemy prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzenia przed wprowadzeniem w życie, z uwzględnieniem wymogów regulacyjnych (procedury zgłaszania zmian w przypadku zarejestrowanych ATMP lub procedury udzielania pozwolenia na istotną zmianę w badaniu klinicznym w przypadku badanych ATMP), a także systemy oceny wdrożonych zmian;
7) wady jakościowe i odchylenia w procesie wytwarzania są identyfikowane bezzwłocznie, są wyjaśniane ich przyczyny i podejmowane są odpowiednie działania korygujące lub zapobiegawcze;
8) są wprowadzone odpowiednie systemy w celu zapewnienia identyfikowalności ATMP, materiałów wyjściowych i krytycznych surowców.

1.25. Ważna jest ciągła ocena skuteczności systemu zapewniania jakości. Wyniki dla parametrów określonych jako cechy jakościowe lub jako krytyczne należy poddawać analizie trendów i sprawdzać w celu upewnienia się, że są one spójne. W celu monitorowania wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania wytwórca powinien przeprowadzać inspekcje wewnętrzne w ramach Farmaceutycznego Systemu Jakości i podejmować wszelkie niezbędne środki korygujące lub zapobiegawcze. Należy prowadzić dokumentację inspekcji wewnętrznych oraz wszelkich podjętych w ich następstwie działań korygujących.

1.26. W przypadku zarejestrowanych ATMP co roku powinny być przeprowadzane przeglądy jakości w celu sprawdzenia odpowiedniości i spójności istniejących procesów i sygnalizowania ewentualnych trendów oraz określenia możliwości udoskonalenia produktu lub procesu. Zakres przeglądu jakości powinien być uzależniony od ilości wytworzonych produktów i wprowadzonych zmian w procesie wytwarzania (przegląd jakości musi być szerszy w przypadku, gdy wytworzono większą ilość produktu lub większą liczbę serii produktu niż w przypadku małej ilości produktu lub małej liczby serii produktów; przegląd jakości powinien być szerszy w przypadku wprowadzenia zmian w procesie wytwarzania w danym okresie, niż gdy nie dokonano żadnych zmian). Przeglądy jakości mogą być pogrupowane według rodzaju produktu, w przypadku gdy jest to naukowo uzasadnione.

1.27. Wytwórca oraz podmiot odpowiedzialny powinni ocenić wyniki przeglądu jakości i ocenić, czy są wymagane działania korygujące lub zapobiegawcze.

Podejście oparte na analizie ryzyka – wprowadzenie

2.10. ATMP są produktami złożonymi i ryzyka mogą się różnić w zależności od rodzaju produktu, charakterystyki lub właściwości materiału wyjściowego oraz poziomu złożoności procesu wytwarzania.

Produkt końcowy może posiadać pewien stopień zróżnicowania wynikający z wykorzystania materiałów biologicznych lub etapów złożonych manipulacji (np. hodowli komórek, manipulacji, które zmieniają funkcje komórek). Ponadto wytwarzanie i badanie autologicznych ATMP (i produktów alogenicznych pobieranych od zgodnego dawcy) stwarza szczególne wyzwania, więc strategie wdrożone w celu zapewnienia wysokiego poziomu jakości muszą być dostosowane do ograniczeń procesu wytwarzania, wielkości serii i zmienności materiału wyjściowego.

2.11. ATMP mogą być opracowywane w instytucjach badawczych lub w szpitalach, które działają w ramach systemów jakości innych niż typowe systemy wymagane do wytwarzania innych produktów leczniczych. Wpływ na procesy wytwarzania ATMP mogą mieć szybko zachodzące zmiany technologiczne powodujące, że ATMP odgrywają wiodącą rolę w dziedzinie innowacji naukowych. Mogą pojawiać się nowe modele produkcji skierowane do specyficznych ATMP, np. wytwarzanie produktów autologicznych w wielu miejscach wytwarzania.

2.12. Ocenę spełnienia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla ATMP charakteryzuje elastyczne podejście zapewniające, że wytwórca takich produktów może wdrożyć środki, które są najbardziej odpowiednie w odniesieniu do specyficznych właściwości procesu wytwarzania i produktu. Możliwe jest stosowanie równoważnych metod w przypadku badanych ATMP, wynikające z nabywania doświadczeń (w celu dostosowywania procesu wytwarzania w wyniku zwiększania wiedzy na temat produktu), w szczególności podczas wczesnych etapów badań klinicznych (fazy I i fazy I/II), podczas których brak jest jeszcze pełnej wiedzy na temat produktu (np. mocy produktu leczniczego).

Stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka przez wytwórców ATMP

2.13. Podejście oparte na analizie ryzyka ma zastosowanie do wszystkich rodzajów ATMP. Ma ono zastosowanie w jednakowy sposób we wszystkich miejscach wytwarzania. Jakość, bezpieczeństwo i skuteczność ATMP i zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania powinny być zapewnione dla wszystkich ATMP, niezależnie od tego, czy są opracowywane w szpitalu, jednostce badawczej lub u przedsiębiorcy.

2.14. Wytwórcy ponoszą odpowiedzialność za jakość ATMP, które wytwarzają. Podejście oparte na analizie ryzyka umożliwia wytwórcy określenie środków organizacyjnych, technicznych i strukturalnych w odniesieniu do specyficznych ryzyk dla produktu i procesu wytwarzania. Ich wdrożenie zapewni zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania, a tym samym zapewni jakość produktu. Chociaż podejście oparte na analizie ryzyka daje więcej swobody, oznacza również, że wytwórca jest obowiązany do wprowadzenia środków kontroli i redukcji ryzyka, które są konieczne w odniesieniu do specyficznych ryzyk dla produktu i procesu wytwarzania.

2.15. Ryzyka związane z jakością ATMP w znacznym stopniu zależą od właściwości biologicznych i pochodzenia komórek lub tkanek, biologicznych właściwości wektorów (np. zdolność do replikacji i odwrotnej transkrypcji) i transgenów, poziomu i właściwości wytwarzanych białek (dla produktów terapii genowej), właściwości innych materiałów niekomórkowych (surowce, matryce, skafoldy) oraz procesu wytwarzania.

2.16. Przy określaniu środków kontroli lub redukcji ryzyka, które są najbardziej odpowiednie w danym przypadku, wytwórca ATMP powinien uwzględnić wszystkie potencjalne ryzyka związane z produktem lub procesem wytwarzania, na podstawie wszystkich dostępnych informacji, w tym ocenić potencjalny wpływ na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność produktu, a także inne związane z tym zagrożenia dla zdrowia ludzkiego lub środowiska. Jeżeli pojawiają się nowe informacje, które mogą mieć wpływ na ryzyka, konieczne będzie dokonanie oceny, czy strategia kontroli (np. całokształt wdrożonych środków kontroli i redukcji ryzyka) jest nadal odpowiednia.

2.17. Ocena ryzyka i skuteczności środków kontroli i redukcji ryzyka powinna być oparta na aktualnej wiedzy naukowej i zgromadzonym doświadczeniu. Ostatecznie ocena ta jest powiązana z ochroną pacjentów.

2.18. Poziom zaangażowanych środków i dokumentacja powinny być współmierne do poziomu ryzyka. Zastosowanie formalnej procedury zarządzania ryzykiem (przy użyciu uznanych narzędzi lub wewnętrznych procedur, np. Standardowych Procedur Operacyjnych) nie zawsze jest właściwe albo konieczne. Wykorzystanie nieformalnych procesów zarządzania ryzykiem (wykorzystujących narzędzia empiryczne lub procedury wewnętrzne) może być dopuszczalne.

2.19. Zastosowanie podejścia opartego na ocenie ryzyka może ułatwić zgodność z wymaganiami, ale nie zwalnia wytwórcy z obowiązku zapewnienia zgodności z odpowiednimi wymaganiami regulacyjnymi i wykazania, że jest w stanie odpowiednio zarządzać ryzykiem dla produktu lub procesu wytwarzania. Nie zastępuje to właściwej komunikacji z organami kompetentnymi.

Badane ATMP

2.20. Stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania badanych ATMP ma na celu ochronę uczestników badań klinicznych i jest ważne dla wiarygodności wyników badania klinicznego, w szczególności przez zapewnienie powtarzalności produktu, która powoduje, że na badania kliniczne nie wpływa niewłaściwe wytwarzanie oraz że zmiany podczas rozwoju są odpowiednio udokumentowane.

2.21. Ważne jest zapewnienie, że dane uzyskane na wczesnych etapach badania klinicznego mogą być stosowane w późniejszych fazach rozwoju. W związku z tym wytwarzanie badanych ATMP powinno mieć miejsce w sprawnie funkcjonującym systemie jakości.

2.22. Od wczesnych etapów rozwoju muszą być zapewnione jakość i bezpieczeństwo produktu. Niemniej jednak wiadomo, że wraz ze stopniowym wzrostem wiedzy na temat produktu, poziom zaangażowania w opracowanie i wdrażanie strategii na rzecz zapewnienia jakości będzie stopniowo wzrastał. To powoduje, że oczekuje się, aby procedury wytwarzania i kontroli stawały się bardziej szczegółowe i bardziej doprecyzowane na kolejnych etapach badania klinicznego.

2.23. Podczas gdy odpowiedzialność za stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka spoczywa na wytwórcy, zachęca się, aby zwracać się o opinię do organów kompetentnych w związku z wdrożeniem podejścia opartego na analizie ryzyka w odniesieniu do badanych ATMP, w szczególności na wczesnych etapach badań klinicznych. Stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka powinno być spójne z warunkami pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego. W przypadku gdy wytwórca stosuje podejście oparte na analizie ryzyka, to opis procesów wytwarzania i kontroli przedstawionych we wniosku o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego powinien wyjaśnić, jeżeli dotyczy, strategię jakości wytwórcy.

2.24. W odniesieniu do aspektów, które nie są objęte pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego, to na wytwórcy spoczywa obowiązek udokumentowania zastosowanego podejścia i uzasadnienie, że całokształt wdrożonych środków jest odpowiedni do zapewnienia jakości produktu. W tym względzie należy zaznaczyć, że alternatywne podejścia do wymagań określonych w niniejszym załączniku są dopuszczalne tylko wówczas, gdy są w stanie osiągnąć ten sam cel.

Zarejestrowane ATMP

2.25. W odniesieniu do zarejestrowanych ATMP stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka powinno być zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadku umieszczania we wniosku o dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych przypadkach, w związku ze zgłoszeniem zmiany opisu procesu wytwarzania i procesu kontroli można brać pod uwagę szczególne cechy produktu lub procesu wytwarzania celem uzasadnienia dostosowania lub odchylenia od standardowych wymagań. W związku z powyższym w procedurze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy uzgodnić, że częścią pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest strategia mająca na celu rozwiązanie szczególnych ograniczeń, które mogą istnieć w powiązaniu z procesem wytwarzania, w tym kontroli surowców i materiałów wyjściowych, obszarów produkcyjnych i sprzętu, badań i kryteriów akceptacji, walidacji procesowej, specyfikacji do zwolnienia do obrotu lub danych dotyczących stabilności.

2.26. W odniesieniu do aspektów, które nie są objęte pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, to na wytwórcy spoczywa obowiązek udokumentowania powodów zastosowanego podejścia, w przypadku gdy stosuje się podejście oparte na analizie ryzyka, i uzasadnienie, że całokształt zastosowanych środków jest odpowiedni do zapewnienia jakości produktu. W tym względzie należy zaznaczyć, że alternatywne podejścia do wymagań określonych w niniejszym załączniku są dopuszczalne tylko wówczas, gdy są w stanie osiągnąć ten sam cel.

Przykłady stosowania podejścia opartego na analizie ryzyka

2.27. Podejście oparte na analizie ryzyka pozwala na stosowanie wielu strategii. Poniżej znajduje się lista przykładowych strategii w celu zilustrowania niektórych możliwości i ograniczeń podejścia opartego na analizie ryzyka.

Podejście oparte na ryzyku w odniesieniu do surowców

2.28. Stosując podejścia oparte na analizie ryzyka, należy zapewniać odpowiednią jakość surowca, zgodnie z pkt 7.12–7.31.

2.29. Stosowanie podejścia opartego na analizie ryzyka wymaga od wytwórcy dobrego zrozumienia roli surowca w procesie wytwarzania, a w szczególności właściwości surowców, które mają kluczowe znaczenie dla procesu wytwarzania i jakości produktu końcowego.

2.30. Ponadto ważne jest, aby uwzględniać poziom ryzyka surowca wynikający z jego swoistych właściwości (np. czynniki wzrostu względem podstawowych mediów, pożywki zawierające cytokininy względem pożywek bez cytokin, surowce pochodzenia zwierzęcego względem autologicznego osocza) lub jego

wykorzystania w procesie wytwarzania (jest wyższe ryzyko, gdy surowiec kontaktuje się z materiałem wyjściowym).

2.31. Należy ocenić, czy strategia kontroli (np. system kwalifikacji dostawców, wyniki odpowiednich badań funkcjonalnych) jest wystarczająca do wyeliminowania ryzyka lub do ograniczenia go do dopuszczalnego poziomu.

Podejście oparte na analizie ryzyka w odniesieniu do strategii badań

2.32. Uznaje się, że w niektórych przypadkach może nie być możliwe przeprowadzenie badania do zwolnienia substancji czynnej lub produktu końcowego, np. z przyczyn technicznych (np. na połączonych składnikach niektórych produktów skojarzonych), ograniczeń czasowych (np. gdy produkt musi być podany natychmiast po zakończeniu produkcji) lub gdy dostępna ilość produktu będzie ograniczona tylko do dawki klinicznej.

2.33. W tych przypadkach powinna być zaprojektowana odpowiednia strategia kontroli. Należy rozważyć warianty opisane w pkt 2.34–2.36.

2.34. Badania kluczowych produktów pośrednich (zamiast produktu końcowego) lub kontrole wewnątrzprocesowe (zamiast badania serii przed zwolnieniem), w przypadkach gdy nie jest możliwe przeprowadzenie badania do zwolnienia substancji czynnej lub produktu końcowego, jeżeli można wykazać związek otrzymanych wyników z krytycznymi atrybutami jakości produktu końcowego.

2.35. Badania w czasie rzeczywistym w przypadku materiałów lub produktów o krótkim terminie ważności.

2.36. Zwiększenie polegania na procesie walidacji. W przypadku gdy możliwości badań wykonywanych w celu zwolnienia serii ATMP ogranicza brak materiałów lub bardzo krótki okres ich przydatności do użycia, te ograniczenia powinny zostać zrekompensowane wsparciem o proces walidacji (np. dodatkowe badania, takie jak badanie aktywności lub testy proliferacji, mogą być przeprowadzone po zwolnieniu serii jako dane wspierające proces walidacji). Może to odnosić się także do badanych ATMP, chociaż walidacja procesu nie jest wymagana dla badanych produktów leczniczych (pkt 10.3). Dla badanych ATMP może to być istotne, kiedy jest ograniczone lub nie jest możliwe wykonywanie rutynowych badań wewnątrzprocesowych lub przy zwolnieniu.

2.37. Należy podkreślić, że strategia badań przy zwolnieniu powinna być przeprowadzona zgodnie z pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego lub pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

2.38. Strategia badań przy zwolnieniu może objąć również przykłady opisane w pkt 2.39–2.43.

2.39. Wykonywanie badań jałowości produktu końcowego zgodnie z Farmakopeą Europejską (monografia 2.6.1) nie zawsze może być możliwe ze względu na niedobór dostępnych materiałów lub może nie być możliwe oczekiwanie na wynik końcowy badania, przed zwolnieniem produktu, ze względu na krótki okres przydatności do użycia albo ze względów medycznych. W takich przypadkach musi zostać zastosowana strategia zapewniająca sterylność. Na przykład można rozważać stosowanie alternatywnych metod w celu uzyskania wstępnych wyników badania w powiązaniu z wynikami badań jałowości mediów lub produktu pośredniego w kolejnych (odpowiednich) punktach czasowych.

2.40. Można również rozważyć wykorzystanie zwalidowanych, szybkich alternatywnych metod mikrobiologicznych, np. może być dopuszczalne wyłączne użycie alternatywnych metod mikrobiologicznych zgodnie z Farmakopeą Europejską (monografia 2.6.27), jeżeli jest to uzasadnione ze względu na specyficzne cechy produktu i związane z nim ryzyko oraz pod warunkiem, że została wykazana odpowiedniość metody w odniesieniu do konkretnego produktu.

2.41. Jeżeli wyniki badania sterylności produktu nie są dostępne przy zwolnieniu produktu, należy wdrożyć odpowiednie środki redukcji ryzyka, w tym informowanie lekarza prowadzącego leczenie (pkt 11.37–11.42).

2.42. Jeśli zawiesina komórek nie jest przejrzysta, dopuszczalne jest zastąpienie badania obecności cząstek stałych badaniem wyglądu (np. koloru) pod warunkiem, że są stosowane inne środki, takie jak kontrolowanie cząstek stałych pochodzących z materiałów (np. filtrowanie roztworów surowców) i urządzeń wykorzystywanych podczas wytwarzania albo weryfikacja zdolności procesów produkcyjnych do wytwarzania produktów o niskim poziomie cząstek na zasymulowanych próbach (bez komórek).

2.43. Może być uzasadnione odstąpienie od programu ciągłego badania stabilności dla produktów o krótkim okresie ważności.

Dodatkowe uwagi istotne w odniesieniu do ATMP, które nie dotyczą istotnej znaczącej manipulacji

2.44. Procesy wytwarzania ATMP, które nie obejmują znaczącej manipulacji komórek lub tkanek, zwykle wiążą się z niższym ryzykiem niż wytwarzanie ATMP obejmujące złożone znaczące manipulacje. Nie można jednak wnioskować, że procesy, które nie są kwalifikowane jako znaczące manipulacje, są pozbawione ryzyka, w szczególności jeżeli przetwarzanie komórek pociąga za sobą długie narażenie komórek lub tkanek na ekspozycję na środowisko. W związku z tym analiza ryzyka związana z określonym

procesem wytwarzania powinna zostać wykonana w celu określenia środków koniecznych do zapewnienia jakości produktu.

2.45. W celu zmniejszenia obciążeń administracyjnych w zakresie stosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania do ATMP, których proces produkcji nie wymaga znaczącej manipulacji, można wziąć pod uwagę równoważne standardy, które są stosowane przez wytwórców ATMP zgodnie z innymi ramami prawnymi. Na przykład pomieszczenia i wyposażenie, które zostały właściwie zwalidowane do przetwarzania komórek lub tkanek do przeszczepienia lub zastosowania u ludzi zgodnie z normami, które można uznać za porównywalne z tymi określonymi w niniejszym załączniku, nie wymagają ponownej walidacji (dla tego samego rodzaju operacji wytwarzania). Jednocześnie na przykład walidacja pomieszczeń lub wyposażenia do przetwarzania komórek lub tkanek do badań naukowych, w ramach odstępstwa przewidzianego w przepisach dotyczących badań naukowych, nie jest uważana za porównywalną z normami przewidzianymi na mocy niniejszego załącznika. W związku z tym przed wytwarzaniem ATMP w takich pomieszczeniach wymagane jest, aby pomieszczenia i wyposażenie zostały zwalidowane zgodnie z niniejszym załącznikiem.

2.46. Istnieją jednak elementy wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, które mają na celu zapewnienie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności ATMP, które nie zostały uwzględnione na mocy innych ram prawnych i w związku z tym wymagania zawarte w niniejszym załączniku należy stosować także podczas procesu wytwarzania, który nie obejmuje znaczących manipulacji. W szczególności wymagania dotyczące charakterystyki produktu (przez ustanowienie odpowiednich specyfikacji), walidacji procesu (oczekiwania dotyczące badanych ATMP są opisane w pkt 10.36–10.47), kontroli jakości (zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na badanie kliniczne) i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną powinny być przestrzegane.

2.47. ATMP wytwarzane i stosowane w ramach jednego zabiegu chirurgicznego są objęte zakresem stosowania niniejszego rozporządzenia (w tym zapewnienia zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania).

Dodatkowe zagadnienia istotne dla badanych ATMP

2.48. Podczas gdy dodatkowe dostosowania w stosowaniu wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania mogą być uzasadnione w przypadku badanych ATMP, jakość, bezpieczeństwo i identyfikowalność produktu powinny być zapewnione również w kontekście badań klinicznych.

2.49. W pkt 2.50–2.54 przedstawiono przykłady dodatkowych ewentualnych dostosowań, które mogą być dopuszczalne w przypadku badanych ATMP:

2.50. Chociaż badane ATMP powinny być wytwarzane w obiekcie o jakości powietrza zgodnej z wymogami określonymi w pkt 4.37–4.42 i pkt 9.39–9.69, w przypadku badanych ATMP w bardzo wczesnej fazie (dowód słuszności koncepcji badań), wyjątkowo jest możliwe wytwarzanie produktu w systemie otwartym w krytycznym obszarze o czystości klasy A w otoczeniu środowiska klasy C, jeżeli są spełnione łącznie następujące warunki:

1) przeprowadzono ocenę ryzyka i wykazano, że wdrożone środki kontroli są odpowiednie do zapewnienia wytwarzania produktów odpowiedniej jakości. Ponadto strategia kontroli powinna zostać opisana w dokumentacji badanego produktu leczniczego;
2) produkt jest przeznaczony do leczenia stanu zagrażającego życiu pod warunkiem, że nie istnieją alternatywne metody terapeutyczne;
3) właściwe organy kompetentne wyrażają zgodę (zgoda zarówno osób oceniających badanie kliniczne, jak i inspektorów ds. wytwarzania przeprowadzających inspekcję miejsca wytwarzania).

2.51. We wczesnych fazach badań klinicznych (badania kliniczne fazy I i I/II), kiedy działalność produkcyjna jest bardzo mała, kalibracja, czynności konserwacyjne, kontrole lub sprawdzenia obiektów i urządzeń należy przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu, które mogą opierać się na analizie ryzyka. Gotowość wszystkich urządzeń powinna być sprawdzana przed ich użyciem.

2.52. Poziom formalności i szczegółowości dokumentów może zostać dostosowany do etapu rozwoju. Jednakże wymogi w zakresie identyfikowalności powinny zostać w pełni wdrożone.

2.53. Podczas wczesnych faz rozwoju badań klinicznych (badania kliniczne fazy I i I/II) specyfikacje mogą opierać się na szerszych kryteriach akceptacji, uwzględniających aktualną wiedzę o ryzyku, powinny być one zatwierdzone przez organ kompetentny, który wydaje pozwolenie na badanie kliniczne.

2.54. Możliwe sposoby przeprowadzenia kwalifikacji pomieszczeń i urządzeń, walidacji czyszczenia, walidacji procesu i walidacji metod analitycznych opisano w pkt 10.10–10.53.

Personel – zasady ogólne

3.10. Wytwórca ATMP zatrudnia odpowiednią liczbę pracowników posiadających odpowiednie kwalifikacje i odpowiednie doświadczenie praktyczne odnoszące się do zamierzonych działań (operacji).

3.11. Cały personel zaangażowany w wytwarzanie lub badanie ATMP zna swoje zadania i odpowiedzialności, w tym posiada wiedzę dotyczącą produktu w zakresie odpowiednim do przydzielonych im zadań.

Szkolenia

3.12. Wszystkie osoby zaangażowane w proces wytwarzania przechodzą szkolenia z wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz przechodzą szkolenia wstępne i okresowe odpowiednie do rodzaju wykonywanych przez nich czynności.

3.13. Prowadzone są odpowiednie i okresowe szkolenia w zakresie specyficznych wymagań dotyczących wytwarzania, badania i identyfikowalności produktu.

3.14. Personel pracujący w obszarze czystym przechodzi specjalne szkolenia w zakresie wytwarzania aseptycznego, w tym z podstaw wiedzy mikrobiologicznej.

3.15. Personel przed przystąpieniem do rutynowych aseptycznych operacji wytwórczych bierze udział w pozytywnie zakończonych próbach symulacji procesu (pkt 9.55–9.65). Szkolenie w zakresie wymagań dotyczących przebierania określone w pkt 3.20–3.33 jest również wymagane. Kompetencje personelu pracującego w obszarze klasy A i B w zakresie spełniania wymagań dotyczących przebierania są oceniane co najmniej raz w roku.

3.16. Monitoring mikrobiologiczny personelu pracującego w obszarach klas A i B przeprowadza się po wykonaniu operacji krytycznych i w momencie opuszczania obszaru klas A i B. System dyskwalifikacji personelu ustanawia się na podstawie wyników programu monitorowania, jak również innych parametrów, które mogą być istotne. Po zdyskwalifikowaniu wymagane jest ponowne szkolenie lub rekwalifikacja przed dopuszczeniem osoby do prowadzenia operacji aseptycznych. Zaleca się, aby ponowne szkolenia lub rekwalifikacja obejmowały udział w pozytywnie zakończonych próbach symulacji procesu.

3.17. Ponadto są prowadzone odpowiednie szkolenia w celu zapobiegania przenoszenia chorób zakaźnych z biologicznych surowców i materiałów wyjściowych na personel i z personelu na biologiczne surowce i materiały wyjściowe. Osoby zajmujące się GMO wymagają dodatkowych szkoleń w celu zapobiegania ryzyku zanieczyszczenia krzyżowego i potencjalnym wpływom na środowisko.

3.18. Personel odpowiedzialny za czyszczenie i konserwację przechodzi szkolenia odpowiednie do wykonywanych zadań, w szczególności dotyczących środków mających na celu uniknięcie zagrożeń dla produktu i środowiska oraz zagrożenia zdrowia.

3.19. Szkolenia mogą być przeprowadzane wewnętrznie. Skuteczność szkolenia jest okresowo oceniana. Przechowuje się zapisy z prowadzonych szkoleń.

Higiena

3.20. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości personelu. Należy opracować programy higieny.

3.21. Jedzenie, picie, żucie lub palenie, jak również przechowywanie żywności lub prywatnych produktów leczniczych w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione.

3.22. Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni z nieosłoniętym produktem, jak również dłoni z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.

3.23. Każda osoba wchodząca do obszarów wytwarzania powinna nosić czystą odzież i obuwie robocze odpowiednie do czynności wytwórczych, jakie ma wykonywać; odzież i obuwie w razie potrzeby są zmieniane. W razie konieczności personel powinien dodatkowo nosić odpowiednie do czynności wykonywanych w tych obszarach osłony twarzy, rąk, dłoni oraz nakrycia głowy.

3.24. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klas czystości miejsca pracy. Odzież należy nosić w sposób zabezpieczający osobę i produkt przed ryzykiem zanieczyszczenia.

3.25. Wymagania odnośnie do odzieży w pomieszczeniach czystych są następujące:

1) Klasa D: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte; należy używać zwykłej odzieży roboczej 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: sterylne nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodzie i wąsy; nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; twarz powinna być osłonięta sterylną maską ochronną, a oczy sterylną osłoną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek i cząstek (jeżeli względy bezpieczeństwa nie wymagają ochrony indywidualnej pracownika, sterylna osłona nie jest wymagana, gdy jej użycie osłabia zdolność personelu do wykonywania przypisanego zadania, np. oceny mikroskopowej); 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 personelu.

3.26. Odzież własna nie jest wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta (sterylizowana) odzież robocza lub ochronna (w tym maski na twarz i osłona na oczy, przy czym osłona oczu nie jest wymagana, jeśli względy bezpieczeństwa nie wymagają ochrony indywidualnej i gdy jej użycie osłabia zdolność personelu do wykonywania przypisanego zadania, np. oceny mikroskopowej) jest dostarczana każdej osobie przy każdym wejściu do obszaru czystego. Potrzeba opuszczenia i ponownego wejścia do pomieszczenia czystego, w którym jest prowadzony inny etap wytwarzania lub znajduje się inna seria, jest określona na podstawie ryzyka związanego z prowadzonymi czynnościami. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas pracy. Po wyjściu z pomieszczenia czystego powinna być przeprowadzona wizualna kontrola integralności noszonej odzieży.

3.27. Odzież robocza lub ochronna przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych jest prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. W przypadku wykonywania operacji w pomieszczeniach czystych przed ich opuszczeniem odzież robocza lub ochronna jest pozostawiana w tych pomieszczeniach.

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

3.29. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy wprowadzić ograniczenia ruchu personelu. Zgodnie z ogólną zasadą personel lub każda inna osoba nie może przechodzić bezpośrednio z obszarów, gdzie jest narażona na działanie żywych mikroorganizmów, GMO, toksyn lub zwierząt, do obszarów, w których pracuje się z innymi produktami, produktami inaktywowanymi lub innymi organizmami. Jeżeli taki ruch personelu jest nieunikniony, stosuje się, uwzględniając ryzyko, odpowiednie środki kontroli. W przypadku przemieszczania się personelu z jednego pomieszczenia czystego do innego pomieszczenia czystego (np. z wyższej do niższej klasy lub z niższej do wyższej klasy) należy stosować odpowiednie środki dezynfekcji. Wymagania dotyczące odzieży roboczej lub ochronnej dla poszczególnych klas czystości są przestrzegane.

3.30. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza gdy są prowadzone operacje aseptyczne, są ograniczone do minimum. Należy unikać nadmiernej aktywności w celu ograniczenia nadmiernego rozsiewania cząstek i organizmów.

3.31. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba personelu. Inspekcje i kontrole, jeżeli jest to możliwe, przeprowadza się z zewnątrz pomieszczeń czystych.

3.32. Personel jest zobowiązany do przekazywania informacji o stanie zdrowia, jeżeli może on mieć wpływ na jakość produktu. Chorująca na chorobę zakaźną osoba, która mogłaby negatywnie wpłynąć na jakość produktu lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała, nie może być dopuszczona do wytwarzania ATMP.

3.33. Działania związane z monitorowaniem stanu zdrowia personelu są proporcjonalne do ryzyka. W razie konieczności, biorąc pod uwagę szczególne zagrożenie związane z produktem, personel zaangażowany w produkcję, konserwację, badania i wewnętrzne kontrole oraz opiekę nad zwierzętami podlega szczepieniom. Mogą być wprowadzone inne środki w celu ochrony personelu w zależności od znanego zagrożenia w odniesieniu do produktu i materiałów stosowanych do jego wytwarzania.

Personel kluczowy

3.34. Mając na względzie zasadniczą rolę personelu kluczowego w systemie jakości, kierownictwo przedsiębiorstwa wyznacza pracownika odpowiedzialnego za produkcję, pracownika odpowiedzialnego za kontrolę jakości i Osobę Wykwalifikowaną. W przypadku ATMP zawierających lub składających się z GMO kierownictwo przedsiębiorstwa wyznacza również pracownika odpowiedzialnego za bezpieczeństwo biologiczne.

3.35. Obowiązki i odpowiedzialności personelu kluczowego są wyraźnie zdefiniowane i podane do wiadomości w obrębie przedsiębiorstwa.

3.36. Pracownik odpowiedzialny za produkcję bierze na siebie odpowiedzialność co najmniej za zapewnienie, że wytwarzanie jest prowadzone zgodnie z odpowiednimi specyfikacjami i instrukcjami, za kwalifikację i konserwację obiektów i urządzeń używanych do operacji wytwórczych oraz za to, że odpowiednie walidacje zostały przeprowadzone. Odpowiedzialności pracownika za kontrolę jakości są wyszczególnione w pkt 12.10–12.14, a odpowiedzialności Osoby Wykwalifikowanej – w pkt 11.12–11.25.

3.37. Ponadto, w zależności od wielkości przedsiębiorstwa i jego struktury organizacyjnej, może być powołany oddzielny dział odpowiedzialny za zapewnienie jakości. W takim przypadku odpowiedzialności pracownika odpowiedzialnego za produkcję i pracownika odpowiedzialnego za kontrolę jakości są dzielone z pracownikiem odpowiedzialnym za zapewnienie jakości.

3.38. Pracownik odpowiedzialny za produkcję, pracownik odpowiedzialny za kontrolę jakości oraz w stosownych przypadkach pracownik odpowiedzialny za zapewnienie jakości dzielą niektóre

odpowiedzialności w zakresie opracowywania i wdrażania Farmaceutycznego Systemu Jakości, w szczególności w odniesieniu do szkoleń, wymagań dokumentacyjnych, walidacji procesu, walidacji warunków transportu i procesu rekonstytucji, gdy ma to zastosowanie, kontroli środowiska wytwarzania, kontroli działań zlecanych na zewnątrz i postępowań wyjaśniających w zakresie jakości.

3.39. Obowiązki personelu kluczowego mogą być delegowane pracownikom posiadającym odpowiednie kwalifikacje. W zakresie odpowiedzialności personelu kluczowego nie może być żadnych luk i nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.

3.40. Obowiązki zarówno pracownika odpowiedzialnego za kontrolę jakości, jak i Osoby Wykwalifikowanej może pełnić jeden pracownik. Osoba Wykwalifikowana może być także odpowiedzialna za produkcję. Jednakże jedna osoba nie może być odpowiedzialna jednocześnie za produkcję i kontrolę jakości. W małych przedsiębiorstwach, w których zespoły są wielozadaniowe, a pracownicy – przeszkoleni w zakresie wykonywania czynności związanych z kontrolą jakości, jak i produkcją, jeden pracownik może być odpowiedzialny za pełnienie obu funkcji w zakresie produkcji i kontroli jakości w odniesieniu do różnych serii produktu. Dla konkretnej serii produktu odpowiedzialności za produkcję i kontrolę jakości muszą zostać rozdzielone między dwóch pracowników. Niezależność działań związanych z kontrolą jakości i produkcją dla tej samej serii jest szczególnie istotna i wyraźnie określona za pomocą pisemnych procedur.

Pomieszczenia – zasady ogólne

4.10. Pomieszczenia muszą być odpowiednie do wykonywanych operacji. W szczególności powinny one być tak zaprojektowane, aby zminimalizować możliwość zanieczyszczeń czynnikiem zewnętrznym, zanieczyszczeń krzyżowych, ryzyka popełniania pomyłek oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktu.

4.11. Stosuje się następujące zasady:

1) pomieszczenia powinny być utrzymywane w czystości oraz dezynfekowane w razie potrzeby;
2) pomieszczenia powinny być starannie konserwowane w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów;
3) oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie do wykonywanych czynności i nie powinny wywierać negatywnego wpływu na ATMP oraz na działanie urządzeń;
4) w celu monitorowania kluczowych parametrów środowiska powinny być stosowane właściwe środki kontroli;
5) pomieszczenia powinny być zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt;
6) należy podjąć kroki mające na celu zabezpieczenie przed wejściem nieupoważnionych osób. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla pracowników niewykonujących pracy w tych pomieszczeniach. Gdy takie przejście jest nieuniknione, należy zastosować odpowiednie środki kontroli;
7) produkcja trucizn technicznych, takich jak pestycydy i herbicydy, jest niedozwolona w pomieszczeniach wykorzystywanych do wytwarzania ATMP.

4.12. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania ATMP podlegają odpowiedniej kwalifikacji (pkt 10.10–10.27).

Obiekty wieloproduktowe

4.13. Wytwarzanie ATMP w obiektach wieloproduktowych jest dozwolone tam, gdzie mogą być zastosowane środki ograniczające ryzyka związane z zanieczyszczeniem krzyżowym i pomieszaniem. Dalsze informacje można znaleźć w pkt 9.31–9.38.

4.14. Jeżeli w miejscu wytwarzania są wytwarzane produkty lecznicze inne niż ATMP, po przeprowadzeniu oceny ryzyka może zaistnieć konieczność wytwarzania ATMP w przeznaczonym do tego obszarze produkcyjnym.

4.15. Do wytwarzania ATMP stwarzających ryzyko, które nie może być odpowiednio kontrolowane przez środki organizacyjne lub techniczne, powinny być wykorzystywane wydzielone obszary produkcyjne. Jeżeli nie istnieją odrębne ciągi pomieszczeń produkcyjnych, wytwarzanie w tym samym obszarze produkcyjnym odbywa się po przeprowadzeniu przed każdym procesem wytwarzania czyszczenia i dekontaminacji o zwalidowanej skuteczności (przeznaczenie przez rozdzielenie w czasie).

4.16. Należy podjąć szczególne środki ostrożności w przypadku działalności obejmującej wytwarzanie zakaźnych wektorów wirusowych (np. wirusów onkolitycznych) – prowadzenie procesu powinno odbywać się w wydzielonym obszarze.

Równoczesne wytwarzanie różnych serii lub produktów

4.17. Operacje wytwarzania z wykorzystaniem różnych materiałów wyjściowych lub produktów końcowych powinny być rozdzielone przez wydzielenie obszaru produkcyjnego lub rozdzielenie w czasie.

Wydzielenie obszaru produkcyjnego

4.18. Równoczesne wytwarzanie dwóch różnych serii lub dwóch różnych ATMP w tym samym obszarze jest niedopuszczalne. Jednak systemy zamknięte i obszar czysty chroniony mogą być wykorzystywane do rozdzielenia działań w sposób opisany w pkt 4.19–4.25.

4.19. Stosowanie w tym samym czasie więcej niż jednego izolatora zamkniętego lub innych systemów zamkniętych w jednym pomieszczeniu jest dopuszczalne pod warunkiem, że są podejmowane odpowiednie środki minimalizujące ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego lub pomieszania materiałów, w tym indywidualne usuwanie powietrza wylotowego z izolatorów i regularne kontrole integralności izolatora.

4.20. W przypadku gdy w tym samym pomieszczeniu są wykorzystywane dwa izolatory w procesie wytwarzania różnych wektorów wirusowych, należy zapewnić, że powietrze wylotowe jest usuwane w 100 % z pomieszczenia i urządzeń (recyrkulacja nie jest dopuszczalna). W innych przypadkach filtracja powietrza jest dozwolona. Ponadto w przypadku równoczesnej produkcji wektorów wirusowych należy zapewnić zamkniętą, wydzieloną i jednokierunkową drogę przepływu odpadów.

4.21. Możliwość zastosowania więcej niż jednej komory o określonej klasie bezpieczeństwa biologicznego w tym samym pomieszczeniu jest dopuszczalna pod warunkiem, że są realizowane skuteczne środki techniczne i organizacyjne w celu rozdzielenia działań (np. ściśle określone drogi przepływu personelu i materiałów, brak krzyżowania się dróg podczas użytkowania urządzeń znajdujących się w tym samym pomieszczeniu). Należy podkreślić, że równoczesne stosowanie więcej niż jednej komory o określonej klasie bezpieczeństwa biologicznego pociąga za sobą dodatkowe ryzyko. W związku z tym należy wykazać, że wdrożone środki zapobiegające ryzykom dla jakości produktu i pomieszaniu są skuteczne.

4.22. Prowadzenie operacji wytwarzania różnych serii lub produktów w pomieszczeniu czystym, przy zastosowaniu jednego inkubatora jest dopuszczalne pod warunkiem, że jest zapewnione indywidualne usuwanie powietrza wylotowego z inkubatora. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie pomieszaniu.

4.23. Jednoczesne prowadzenie operacji inkubacji lub przechowywania różnych serii w tym samym inkubatorze jest dopuszczalne pod warunkiem, że serie te są fizycznie oddzielone (np. różne hodowle komórek w zamkniętych pojemnikach). Jeżeli jednoczesne prowadzenie operacji inkubacji lub przechowywania różnych serii odbywa się w sposób opisany powyżej, wytwórca powinien dokonać oszacowania ryzyka i zastosować odpowiednie środki w celu uniknięcia pomieszania materiałów.

4.24. Nie jest dopuszczalne jednoczesne prowadzenie operacji inkubacji lub przechowywania wektorów zdolnych do replikacji lub produktów opartych na nich, lub zakażonych materiałów, lub produktów opartych na nich z innymi materiałami lub produktami.

4.25. Jednoczesne wytwarzanie w tym samym pomieszczeniu wektorów niewirusowych w oddzielnych komorach laminarnych, ze względu na niższy poziom ryzyka, może być dopuszczalne pod warunkiem, że są stosowane odpowiednie środki w celu uniknięcia pomieszania.

Rozdzielenie w czasie:

4.26. Cały obiekt produkcyjny lub wydzielony obszar produkcji może być przeznaczony do prowadzenia produkcji kampanijnej danego produktu, przy czym produkcja kolejnego produktu jest rozdzielona w czasie od poprzedniego i możliwa po przeprowadzeniu procesu czyszczenia o zwalidowanej skuteczności (pkt 10.28–10.35).

Obszary produkcyjne – projekt i konstrukcja

4.27. Zaleca się, aby projekt pomieszczeń umożliwiał przebieg wytwarzania w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom oraz wymaganym klasom czystości. Organizacja środowiska pracy oraz rozmieszczenie urządzeń i materiałów powinny być odpowiednie, aby ograniczyć do minimum ryzyko pomylenia różnych produktów lub ich komponentów, aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zminimalizować ryzyko pominięcia lub błędnego zastosowania jakiegokolwiek z etapów produkcji lub kontroli.

4.28. Układ pomieszczeń zapewnia rozdzielenie dróg przepływu niesterylnych i używanych materiałów i urządzeń od wysterylizowanych. Jeżeli nie jest to możliwe, posługiwanie się niesterylnymi i używanymi materiałami i urządzeniami powinno być rozdzielone w czasie i powinny być zastosowane odpowiednie procedury czyszczenia.

4.29. Pomieszczenia produkcyjne powinny być skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i, jeżeli konieczne, wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.

4.30. Centrale klimatyzacyjne powinny być zaprojektowane, zainstalowane i konserwowane w taki sposób, aby zapobiegać ryzyku zanieczyszczeń krzyżowych między różnymi obszarami w miejscu wytwarzania oraz powinny być odpowiednie dla danego obszaru. Zależnie od ryzyka związanego z danym produktem należy rozważyć oddzielne systemy wentylacji i klimatyzacji.

4.31. W pomieszczeniach czystych wszystkie narażone na kontakt z otoczeniem 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.

4.32. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia nie powinno być trudno dostępnych miejsc, a liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być tak zaprojektowane, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi są niewskazane.

4.33. Podwieszane sufity powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

4.34. 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.

4.35. Wejście do pomieszczeń czystych lub obszarów czystych chronionych odbywa się przez śluzy powietrzne wyposażone w system blokad wewnętrznych drzwi i przy zastosowaniu odpowiednich procedur kontroli zapewniających, że drzwi śluzy nie otwierają się jednocześnie. W ostatniej części śluzy klasa czystości w stanie spoczynku powinna być tej samej klasy co pomieszczenia, do którego śluza prowadzi.

4.36. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy powietrzne, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży roboczej lub ochronnej. Pomieszczenia te są skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Niekiedy wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie znajdują się wyłącznie w przebieralniach na pierwszym etapie zmiany odzieży.

Środowisko aseptyczne

4.37. Pomieszczenia powinny być odpowiednie do wykonywanych operacji oraz odpowiednio kontrolowane w celu zapewnienia warunków aseptycznych. Środki zastosowane w celu zapewnienia środowiska aseptycznego powinny być odpowiednie w stosunku do ryzyka związanego z produktem oraz procesem wytwarzania. Należy zwrócić szczególną uwagę w przypadku, gdy produkt końcowy nie jest poddawany sterylizacji końcowej.

Obszary czyste

4.38. Krytyczne pomieszczenie czyste jest to obszar, w którym produkt jest wystawiony na działanie warunków środowiska, zaprojektowany w sposób zapewniający warunki aseptyczne. Powietrze w bezpośrednim sąsiedztwie krytycznych pomieszczeń czystych powinno być również odpowiednio kontrolowane (otoczenie pomieszczenia czystego). Pomieszczenia czyste powinny być zasilane powietrzem dostarczanym przez filtry o odpowiedniej skuteczności. Właściwy poziom klasyfikacji powietrza należy ustalić, uwzględniając specyficzne ryzyko związane z właściwościami produktu oraz procesem wytwarzania. W szczególności należy wziąć pod uwagę, czy proces wytwarzania przebiega w systemie zamkniętym czy w systemie otwartym (pkt 9.39–9.54).

4.39. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym są klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1. Podczas kwalifikacji powinny być mierzone cząstki o wymiarze równym 0,5 μm lub większym niż 0,5 μm. Pomiar ten należy przeprowadzić w spoczynku i w działaniu. Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek dla każdej klasy czystości jest następująca:

Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m^3 o wymiarze równym 0,5 μm lub większym niż 0,5 μm			
	W spoczynku	W działaniu	Klasyfikacja wg ISO (w spoczynku / w działaniu)
Klasa			
A	3520	3520	5/5

B	3520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	nieokreślona	8

4.40. W ramach kwalifikacji pomieszczeń czystych należy określić poziom zanieczyszczeń mikrobiologicznych w pomieszczeniu czystym w działaniu. Zalecane limity dotyczące zanieczyszczenia mikrobiologicznego dla każdej klasy czystości są następujące:

Klasa	Próbka powietrza j.t.k./m^3	Płytki sedymentacyjne (średnica 90 mm) j.t.k. / 4 godziny*	Płytki odciskowe (średnica 55 mm) j.t.k./płytkę
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny. W przypadku kiedy płytki są wystawiane przez okres krótszy niż 4 godziny, limity określone w tabeli powinny być nadal stosowane. Płytki sedymentacyjne należy wystawiać na czas trwania operacji krytycznych i zmieniać po upływie 4 godzin.

** Należy zauważyć, że w przypadku klasy A oczekiwanym wynikiem jest 0 j.t.k., natomiast uzyskanie wzrostu mikroorganizmów w liczbie 1 j.t.k. lub większej powinno skutkować postępowaniem wyjaśniającym.

4.41. W pomieszczeniach czystych powinna zostać ograniczona obecność opakowań lub materiałów, które mogą generować cząstki.

4.42. W obszarach czystych szczególnie ważne są odpowiednie czyszczenie i sanityzacja, obejmujące usuwanie pozostałości środków czyszczących oraz dezynfekujących. Do redukowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana fumigacja. W przypadku stosowania środków dezynfekujących należy sprawdzać ich skuteczność. Wskazane jest również stosowanie więcej niż jednego rodzaju środka dezynfekującego w celu uniknięcia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych oraz zwiększenia skuteczności i zakresu biodekontaminacji. Środki dezynfekujące, detergenty oraz środki czyszczące stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylne.

Monitorowanie środowiska

4.43. Program monitorowania środowiska jest ważnym narzędziem, dzięki któremu skuteczność środków kontroli zanieczyszczenia może być oceniona, a specyficzne zagrożenia dla czystości produktów zidentyfikowane. Program monitorowania środowiska powinien obejmować następujące parametry: zanieczyszczenie cząstkami nieożywionymi i ożywionymi, różnice ciśnień oraz, jeżeli wymagane są specjalne warunki dla procesu – temperaturę i wilgotność względną. Wyniki uzyskane podczas monitorowania środowiska powinny być poddawane analizie trendów.

4.44. Punkty monitorowania wyznacza się w oparciu o ryzyka (np. znajdują się w miejscach stwarzających największe ryzyko zanieczyszczenia) oraz wyniki otrzymane podczas kwalifikacji pomieszczeń czystych.

4.45. Należy ustalić odpowiednią liczbę prób, objętość, częstotliwość monitorowania, limity alarmowe i limity działania w oparciu o analizę ryzyka oraz ogólny program kontroli stosowany w miejscu wytwarzania. Pobieranie prób nie powinno stwarzać ryzyka zanieczyszczenia podczas prowadzonych operacji wytwarzania.

Monitorowanie cząstek nieożywionych

4.46. Systemy monitorowania cząstek w powietrzu powinny być określone w celu uzyskania danych niezbędnych do oceny potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia i potwierdzenia środowiska aseptycznego w pomieszczeniu czystym. Monitorowanie środowiska obowiązuje również w izolatorach oraz w komorach bezpieczeństwa biologicznego.

4.47. Wybór systemu monitorowania cząstek nieożywionych oraz stopień kontroli środowiska powinny być określone w odniesieniu do specyficznych ryzyk związanych z produktem oraz procesem wytwarzania (np. tych z udziałem żywych organizmów). Częstotliwość pobierania próby, objętość próby oraz czas trwania poboru próby, limity alarmowe, działania korygujące powinny być ustalone indywidualnie dla każdego

przypadku z uwzględnieniem ryzyk. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas kwalifikacji pomieszczenia czystego.

4.48. Należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. W celu zidentyfikowania potencjalnych zmian w poziomie zanieczyszczeń, które mogą mieć negatywny wpływ na proces wytwarzania, limity alarmowe dla klas czystości B–D powinny być niższe niż te, które określono jako limity działania, i powinny opierać się na danych uzyskanych podczas użytkowania obszaru.

4.49. System monitorowania cząstek powinien zapewnić, że w momencie przekroczenia limitów alarmowych zostanie to szybko zidentyfikowane (np. przez sygnalizację alarmową). Jeżeli limit działania jest przekroczony, należy podjąć odpowiednie działania korygujące i je udokumentować.

4.50. Zalecane limity działania są następujące:

Klasa	Zalecane maksymalne limity dla cząstek/m^3 o wymiarze równym 0,5 µm lub większym niż 0,5 µm		Zalecane maksymalne limity dla cząstek/m^3 o wymiarze równym 5 µm lub większym niż 5 µm	
	W działaniu	W spoczynku	W działaniu	W spoczynku
A	3520	3520	20**	20**
B	352 000	3520	2900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2900
D	wyznaczyć w oparciu o analizę ryzyka	3 520 000	wyznaczyć w oparciu o analizę ryzyka	29 000

** Ze względu na ograniczenia urządzeń monitorujących wartość 20 została utrzymana. Częste, utrzymujące się wyniki poniżej tej wartości powinny również spowodować dochodzenie przyczyn.

4.51. Monitorowanie cząstek w klasie A jest prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia, z wyjątkiem należycie uzasadnionych przypadków (np. gdy zanieczyszczenia pochodzące z procesu uszkodziłyby licznik cząstek lub gdy stanowią zagrożenie związane np. z żywymi organizmami chorobotwórczymi). W takich przypadkach monitorowanie w trakcie montażu elementów wyposażenia ma miejsce np. przed czynnościami powodującymi narażenie produktu na szkodliwe czynniki. Prowadzony jest również monitoring podczas symulacji procesu.

4.52. Monitorowanie cząstek w klasie B jest prowadzone podczas operacji krytycznych, nie musi jednak obejmować całego czasu trwania procesu krytycznego. W klasie B monitoring jest prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby, tak aby zmiany w poziomie zanieczyszczeń mogły być uchwycone.

4.53. Program monitorowania pomieszczeń klas C i D powinien być opracowany przy uwzględnieniu specyfiki operacji oraz związanego z tym ryzyka.

4.54. W przypadku gdy operacje krytyczne nie są wykonywane (tzn. stan w spoczynku), pobieranie prób należy przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu. W stanie „w spoczynku" system wentylacji i klimatyzacji nie powinien być wyłączany, ponieważ może to spowodować konieczność jego rekwalifikacji. W przypadku przerwy w działaniu systemu wentylacji i klimatyzacji należy przeprowadzić ocenę ryzyka w celu ustalenia wszelkich działań koniecznych do przeprowadzenia w odniesieniu do operacji wykonywanych w pomieszczeniach, na które miało to wpływ (np. dodatkowy monitoring).

4.55. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek ≥5 µm jest wykonywane rutynowo, ponieważ jest to istotne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Natomiast badanie liczby cząstek ≥5 µm nie jest wymagane podczas kwalifikacji. Sporadyczne wykrycie cząstek ≥5 µm może być błędnym odczytem, podczas gdy pojawienie się niskich poziomów liczby cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i musi zostać wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać np. na początki niesprawności HVAC, urządzenia napełniającego lub mogą wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.

Monitorowanie zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi

4.56. Prowadzone są odpowiednie badania w celu wykrycia obecności specyficznych mikroorganizmów w pomieszczeniu czystym (np. drożdży, pleśni). Monitorowanie zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi obowiązuje również w izolatorach oraz komorach o określonej klasie bezpieczeństwa biologicznego.

4.57. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem takich metod jak: płytki sedymentacyjne, pobieranie

objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (np. wymazów lub płytek odciskowych). Metody szybkiego monitoringu mikrobiologicznego powinny być brane pod uwagę. Metody te mogą być stosowane po walidacji pomieszczeń.

4.58. Ciągłe monitorowanie środowiska podczas wykonywania operacji krytycznych jest prowadzone w obszarze, w którym produkt jest wystawiony na działanie środowiska. Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży roboczej lub ochronnej personelu i powierzchni jest prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych może być wymagane podczas wykonywania innych operacji w zależności od ryzyk.

4.59. Stosuje się następujące zalecane maksymalne limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych:

Klasa	Próbka powietrza j.t.k./m^3	Płytki sedymentacyjne (średnica 90 mm) j.t.k. / 4 godziny*	Płytki odciskowe (średnica 55 mm) j.t.k./płytkę	Odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) j.t.k./ rękawiczkę
A**	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

* Poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny. W przypadku kiedy płytki są wystawiane przez okres krótszy niż 4 godziny, limity określone w tabeli powinny być nadal stosowane. Płytki sedymentacyjne należy wystawiać na czas trwania operacji krytycznych i zmieniać po upływie 4 godzin.

** Należy zauważyć, że w przypadku klasy A oczekiwanym wynikiem jest 0 j.t.k., natomiast uzyskanie wzrostu mikroorganizmów w liczbie 1 j.t.k. lub większej powinno skutkować postępowaniem wyjaśniającym.

4.60. Należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. W celu zidentyfikowania potencjalnych zmian w poziomie zanieczyszczeń, które mogą mieć negatywny wpływ na proces wytwarzania, limity alarmowe dla klas czystości B–D powinny być niższe niż te, które określono jako limity działania, i powinny opierać się na danych uzyskanych podczas użytkowania obszaru. Jeżeli limit działania jest przekroczony, należy podjąć działania korygujące i je udokumentować.

4.61. Mikroorganizmy wykryte w strefie klasy A powinny zostać zidentyfikowane do poziomu gatunku. Należy ocenić wpływ zidentyfikowanego mikroorganizmu na jakość produktu oraz odpowiedniość pomieszczeń, w których mają być wykonywane planowane operacje wytwarzania.

Różnica ciśnień

4.62. Istotnym elementem w zapobieganiu zanieczyszczeniom jest odpowiednie rozdzielenie obszarów produkcyjnych. W celu utrzymania odpowiedniej jakości powietrza w pomieszczeniach czystych należy zapewnić, aby przepływ powietrza odbywał się w kierunku od pomieszczeń o wyższej klasie czystości do pomieszczeń sąsiadujących o niższej klasie czystości. Między pomieszczeniami o wyższej klasie czystości oraz sąsiadującymi pomieszczeniami o niższej klasie czystości istotne jest zapewnienie znaczącej pozytywnej różnicy ciśnień. W pomieszczeniach o wyższej klasie czystości jest zapewnione znaczne nadciśnienie w odniesieniu do sąsiadujących pomieszczeń o niższej klasie czystości. Kaskada ciśnień powinna być jednoznacznie określona i monitorowana w sposób ciągły, przy użyciu odpowiednich metod (np. przy zastosowaniu sygnalizacji alarmowej). Różnica ciśnień między sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powinna wynosić 10–15 Pa (wartości zalecane).

4.63. W specyficznych obszarach może być wymagane zastosowanie podciśnienia w celu ograniczenia rozprzestrzeniania się zanieczyszczeń (np. kiedy używane są wektory zdolne do replikacji lub chorobotwórcze bakterie). W takich przypadkach obszary, w których panuje podciśnienie, powinny się znajdować w otoczeniu pomieszczeń o odpowiedniej klasie czystości, w których panuje nadciśnienie.

Studzienki odpływowe

4.64. Odpływy powinny mieć odpowiednie rozmiary oraz zamknięcia syfonowe. Systemy odprowadzania ścieków powinny być tak zaprojektowane, aby ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego przez skuteczne neutralizowanie lub odkażanie ścieków. Należy unikać otwartych odpływów,

a w przypadku gdy są konieczne, ich konstrukcja powinna ułatwiać czyszczenie i dezynfekcję. Wytwórcy powinni stosować odpowiednie przepisy prawa, jeżeli występuje ryzyko związane z odpadami pochodzenia biologicznego.

4.65. W obszarze o klasie czystości A lub B nie należy instalować zlewów i odpływów.

Pomieszczenia magazynowe

4.66. Pomieszczenia magazynowe muszą być dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: surowców i materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w kwarantannie, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych.

4.67. Pomieszczenia magazynowe muszą być czyste, suche, a panującą w nich temperaturę należy utrzymywać w dopuszczalnych granicach. Jeżeli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność), warunki te są wyspecyfikowane i monitorowane.

4.68. Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych obszarach, to są one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich może mieć wyłącznie upoważniony personel. Inny system, zastępujący fizyczną kwarantannę, powinien zapewnić równoważny stopień zabezpieczenia.

4.69. Materiały i produkty wycofane lub zwrócone są przechowywane w oddzielonych miejscach, chyba że kontrola materiałów i produktów odbywa się za pomocą środków elektronicznych. Materiały i produkty odrzucone są przechowywane w wydzielonych obszarach (np. zamkniętych).

4.70. Materiały lub produkty o silnym działaniu są przechowywane w pomieszczeniach bezpiecznych i chronionych.

Pomieszczenia Kontroli Jakości

4.71. Laboratoria kontrolne są zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Są wystarczająco duże, tak aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych podczas wykonywania badań. Posiadają odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.

4.72. Laboratoria kontroli jakości powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jednak kontrole w trakcie procesu mogą odbywać się w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie stwarzają żadnego ryzyka dla produktów. Dodatkowe informacje dostępne są w pkt 12.10–12.14.

Pomieszczenia pomocnicze

4.73. Pomieszczenia socjalne są oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych, magazynowych i pomieszczeń kontroli jakości. Toalety i umywalnie nie mają bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi, magazynowymi i pomieszczeniami kontroli jakości.

4.74. Zwierzętarnie są odizolowane od pomieszczeń produkcyjnych, magazynowych i pomieszczeń kontroli jakości, powinny mieć osobne wejście oraz instalację oczyszczania powietrza. Należy wprowadzić odpowiednie ograniczenia dróg przepływu w przemieszczaniu się personelu i materiałów.

Wyposażenie – wymagania ogólne

5.10. Wyposażenie używane do operacji produkcyjnych albo kontrolnych jest odpowiednie do zamierzonego zastosowania i nie może stwarzać zagrożenia dla produktu. Elementy urządzeń produkcyjnych, które wchodzą w kontakt z produktem, nie mogą wykazywać niepożądanych właściwości, reagować, wydzielać, absorbować lub adsorbować jakichkolwiek składników w sposób mogący wpłynąć na jakość produktu. Dodatkowo elementy urządzeń wchodzące w kontakt z komórkami lub tkankami powinny być sterylne.

5.11. Główne wyposażenie (np. reaktory, zbiorniki) i zainstalowane na stałe linie produkcyjne są odpowiednio oznakowane, aby zapobiegać pomieszaniu.

5.12. Integralność elementów wyposażenia jest sprawdzana, jeśli zachodzi taka potrzeba, z uwzględnieniem specyficznego ryzyka związanego z produktem i zamierzonym procesem wytwarzania (np. zapewnienie integralności strukturalnej podczas zamrażania i rozmrażania).

5.13. Lokalizacja i sposób instalacji wyposażenia są odpowiednie, aby minimalizować ryzyko pomyłek lub zanieczyszczenia. Połączenia, które należy wykonywać w warunkach aseptycznych, powinny być wykonywane w krytycznym obszarze klasy A, w otoczeniu klasy B, chyba że wykonywana jest później sterylizacja w miejscu (SIP) lub połączenia są wykonywane za pomocą zwalidowanego systemu sterylnego (np. zgrzewarki do drenów, aseptyczne połączenia ze sterylnym septum).

5.14. Wagi i urządzenia pomiarowe powinny mieć odpowiedni zakres i precyzję, by zapewnić dokładność operacji ważenia.

5.15. Kwalifikacja odpowiedniego wyposażenia powinna odbywać się zgodnie z zasadami określonymi w pkt 10.10–10.27.

5.16. Niesprawne urządzenia, jeżeli to możliwe, należy usuwać z obszarów produkcji i kontroli jakości lub przynajmniej odpowiednio oznakować jako niesprawne.

Konserwacja, czyszczenie i naprawy

5.17. Wyposażenie powinno być odpowiednio utrzymywane:

1) wyposażenie powinno być kalibrowane, przeglądane lub sprawdzane w wyznaczonych odstępach czasu, by zapewnić ich odpowiednie działanie, w przypadku systemów skomputeryzowanych sprawdzenia powinny zawierać ocenę zdolności systemu do zapewnienia integralności danych; odpowiednie zapisy z kontroli urządzeń są przechowywane;
2) filtry powietrza są odpowiednio skwalifikowane, utrzymywane i wymieniane z odpowiednią częstotliwością (w zależności od krytyczności filtra); kwalifikacja może być wykonana przez wytwórcę ATMP albo przez dostawcę lub producenta filtra, a po wymianie filtra należy wykonać test integralności.

5.18. Odpowiednie czyszczenie i przechowywanie urządzeń jest kluczowe dla uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia produktu. Kiedy tylko jest to możliwe, należy używać materiałów czyszczących jednorazowego użytku. Procedury czyszczenia lub dekontaminacji wyposażenia wielorazowego użytku wchodzącego w kontakt z produktem powinny być zwalidowane zgodnie z pkt 10.28–10.35.

5.19. Naprawy i konserwacje nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktu. Jeśli to tylko możliwe, naprawy i konserwacje powinny być prowadzone z zewnątrz pomieszczeń czystych. Jeżeli konserwacja lub operacje czyszczenia przeprowadzane są w obrębie obszaru czystego, produkcja może być wznowiona dopiero po zweryfikowaniu, że obszar został odpowiednio wyczyszczony i wymagane warunki środowiskowe zostały odtworzone.

5.20. Jeżeli wymagana jest minimalizacja ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, należy ograniczyć przenoszenie wyposażenia. Zwykle wyposażenie nie powinno być przenoszone z obszarów wysokiego ryzyka do innych lub między obszarami wysokiego ryzyka (np. wyposażenie używane do operacji na komórkach od zainfekowanych dawców lub na wirusach onkolitycznych). W przypadku przenoszenia wyposażenia należy wprowadzić odpowiednie środki w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Należy również ponownie ocenić status kwalifikacji przeniesionego wyposażenia.

Dokumentacja – zasady ogólne

6.10. Dokumentacja jest zasadniczym elementem systemu zapewnienia jakości. System dokumentacji jest wykorzystywany głównie w celu ustanowienia, kontroli, monitorowania i rejestrowania działań, które bezpośrednio lub pośrednio mogą mieć wpływ na jakość produktów leczniczych. Zapisy konieczne do zapewnienia identyfikowalności są przechowywane.

6.11. Istnieją dwa podstawowe rodzaje dokumentacji istotne dla systemu zapewnienia jakości: specyfikacje i instrukcje (w tym – jeżeli dotyczy – wymagania techniczne, Standardowe Procedury Operacyjne (SOP) i umowy oraz zapisy i raporty).

6.12. Dokumentacja jest prowadzona w różnych postaciach, w tym w postaci papierowej, elektronicznej, fotograficznej lub nagrań wideo.

6.13. Niezależnie od formy, w jakiej dane są przechowywane, prowadzi się odpowiednie kontrole w celu zapewnienia integralności danych, w tym:

1) wdrożenie środków mających na celu ochronę danych przed przypadkową utratą lub uszkodzeniem, np. przez powielanie lub tworzenie kopii zapasowych oraz przekazywanie danych do innego systemu archiwizacji;
2) wdrożenie środków w celu ochrony danych przed ingerencją lub nieupoważnioną modyfikacją; w celu ograniczenia dostępu do systemu skomputeryzowanego tylko do osób upoważnionych należy wprowadzić zabezpieczenia fizyczne lub logiczne; odpowiednimi metodami zapobiegania nieupoważnionym wejściom do systemu mogą być klucze, karty dostępu, osobiste kody z hasłami, dane biometryczne, ograniczenie dostępu do sprzętu komputerowego i miejsc przechowywania danych; zakres zabezpieczeń zależy od krytyczności systemu skomputeryzowanego;
3) wdrożenie środków zapewniających dokładność, kompletność, dostępność i czytelność dokumentów w okresie archiwizacji.

6.14. Treść dokumentów jest jednoznaczna.

6.15. Jeżeli różne etapy wytwarzania są prowadzone 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.

Specyfikacje i instrukcje

6.16. Specyfikacje dotyczące materiałów i produktu końcowego oraz instrukcje wytwarzania mają zapewnić zgodność z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, zgodność i powtarzalność produktu odpowiednią dla danego etapu rozwoju oraz wymagany poziom jakości. Dlatego istotne jest, aby specyfikacje i instrukcje były udokumentowane we właściwy sposób oraz aby były jasne i wystarczająco szczegółowe.

6.17. Dokumenty zawierające specyfikacje i instrukcje, w tym zmiany do nich, są zatwierdzone, podpisane i opatrzone datą przez uprawnione osoby oraz data wejścia w życie jest zdefiniowana. Należy zapewnić, aby tylko aktualna wersja dokumentu była używana.

6.18. Specyfikacje i instrukcje powinny być okresowo poddawane ocenie w trakcie rozwoju produktu oraz po udzieleniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz aktualizowane w razie potrzeby. Każda nowa wersja powinna uwzględniać najnowsze dane, aktualnie stosowane technologie, jak również warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego. Powinna również umożliwiać identyfikowalność w stosunku do poprzedniej wersji dokumentu.

6.19. Uzasadnienia wprowadzanych zmian są zapisane, a konsekwencje zmian dla jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu oraz, jeżeli dotyczy, wszelkich trwających badań przedklinicznych lub klinicznych są wyjaśniane i dokumentowane. Należy zauważyć, że zmiany w wymaganiach dotyczących wytwarzania, zatwierdzonych w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, muszą być złożone do organów kompetentnych (procedura zmian według rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącego badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008, str. 7, z późn. zm.) oraz że istotne zmiany w procesie wytwarzania badanych ATMP również wymagają zatwierdzenia przez właściwe organy (definicja istotnej zmiany jest zawarta w art. 2.2(13) rozporządzenia nr 536/2014).

6.20. Udokumentowane powinny być co najmniej następujące elementy:

1) specyfikacje surowców zawierające:
   a) opis surowców, w tym odniesienie do przypisanej nazwy, oraz wszelkie inne informacje niezbędne do uniknięcia ryzyka pomyłki (np. stosowanie wewnętrznych kodów), ponadto w odniesieniu do surowców pochodzenia biologicznego powinna być opisana identyfikacja gatunku i anatomicznego elementu źródłowego,
   b) wymagania jakościowe zapewniające przydatność do zamierzonego zastosowania, a także kryteria dopuszczalności (pkt 7.12–7.21) dla krytycznych surowców (np. surowice, czynniki wzrostu, enzymy (np. trypsyna), cytokiny), wymagania jakościowe ustalone z dostawcami powinny być przechowywane (wymagania odnośnie do badanych ATMP są wyjaśnione w pkt 7.12–7.21),
   c) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań, jeżeli dotyczą (patrz pkt 7.12–7.21 i 12.15–12.36),
   d) warunki przechowywania oraz maksymalny okres przechowywania,
   e) warunki transportu i środki ostrożności;
2) specyfikacje materiałów wyjściowych zawierające:
   a) opis materiału wyjściowego, w tym wszelkie istotne informacje niezbędne do uniknięcia ryzyka pomyłki (np. stosowanie wewnętrznych kodów); w odniesieniu do materiałów wyjściowych pochodzenia ludzkiego powinna być opisana identyfikacja dostawcy i anatomicznego elementu źródłowego, z którego pochodzą komórki, tkanki, wirusy, lub, jeśli dotyczy, określona linia komórkowa, macierzysty bank komórek, serie siewne,
   b) wymagania jakościowe zapewniające przydatność do zamierzonego zastosowania, a także kryteria akceptacji (pkt 7.22–7.40), umowy i wymagania jakościowe ustalone z dostawcami powinny być przechowywane,
   c) instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań (pkt 7.22–7.40 i 12.15–12.36),
   d) warunki przechowywania oraz maksymalny okres przechowywania,
   e) warunki transportu i środki ostrożności;
3) specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem są dostępne, jeżeli jest to zasadne, i zawierają kryteria zwolnienia i maksymalny okres przechowywania;
4) specyfikacje bezpośrednich materiałów opakowaniowych zawierające kryteria zwolnienia;
5) jeżeli ma to zastosowanie, specyfikacje innych materiałów, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania i mogą mieć krytyczny wpływ na jakość (np. wyrobów medycznych stosowanych razem z ATMP, materiałów i materiałów zużywalnych, takich jak naczynia, dyski lub koraliki opłaszczone przeciwciałami monoklonalnymi, które są aktywne biologicznie i mogą mieć wpływ na komórki);
6) definicja serii, produkty wytworzone z różnych materiałów wyjściowych powinny być uznane za odrębne serie;

7) instrukcje wytwarzania (zawierające opis najważniejszych urządzeń, które są używane) oraz kontrole wewnątrzprocesowe;
8) specyfikacje produktów końcowych, w szczególności:
   a) nazwa lub identyfikacja produktu,
   b) opis postaci farmaceutycznej,
   c) instrukcje pobierania prób i wykonywania badań (pkt 12.15–12.36),
   d) wymagania jakościowe i ilościowe wraz z dopuszczalnymi limitami,
   e) warunki przechowywania i transportu oraz środki ostrożności; w stosownych przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na etap krioprezerwacji (np. szybkość zmian temperatury podczas zamrażania lub rozmrażania), aby zapewnić jakość produktu,
   f) okres ważności;
9) strategia kontroli w przypadkach, gdy wyniki badań materiałów wyjściowych, półproduktów lub produktu końcowego nie są dostępne przed zwolnieniem produktu, jeżeli dotyczy (pkt 11.37–11.42);
10) instrukcje pakowania dla każdego produktu, szczególną uwagę należy zwrócić na zapewnienie identyfikowalności produktu; w odniesieniu do zarejestrowanych ATMP, kod identyfikacyjny donacji otrzymany z banku tkanek / banku krwi powinien zostać umieszczony na opakowaniu zewnętrznym lub, w przypadku gdy nie ma opakowania zewnętrznego, na opakowaniu bezpośrednim. Inne wymagania dotyczące etykietowania są zawarte w art. 11 i 12 rozporządzenia nr 1394/2007.

Badane ATMP: Podstawowa Dokumentacja Produktu

6.21. W przypadku badanych ATMP poziom szczegółowości specyfikacji i instrukcji jest dostosowany do rodzaju produktu i etapu rozwoju. Biorąc pod uwagę typowe dla badanych produktów udoskonalanie procesu wytwarzania i kontroli jakości, jest ważne, aby dokumentacja była wystarczająca w celu umożliwienia określenia charakterystycznych cech każdej serii. Niedostateczna charakterystyka produktu może utrudnić dopuszczenie wyników badania klinicznego do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

6.22. Jeżeli produkty są zaślepiane, to oprócz specyfikacji i instrukcji Podstawowa Dokumentacja Produktu powinna zawierać odpowiednią dokumentację systemu zapewniającego zaślepianie. Taki system zapewnia, że zaślepianie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwalając na identyfikację produktu, jeżeli jest to konieczne. Skuteczność procedury zaślepiania jest sprawdzona.

6.23. Kopia zlecenia produkcyjnego oraz kopia zatwierdzonej etykiety są częścią Podstawowej Dokumentacji Produktu. W zleceniu produkcyjnym szczególną uwagę należy poświęcić identyfikacji wersji, której wytwórca powinien przestrzegać, ponieważ Podstawowa Dokumentacja Produktu zazwyczaj podlega zmianom.

6.24. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu stanowią podstawę do oceny przez Osobę Wykwalifikowaną, czy dana seria jest odpowiednia do certyfikacji i zwolnienia, i dlatego dokumentacja powinna być dla niej dostępna.

Zapisy i raporty

6.25. Zapisy dokumentują, że odpowiednie specyfikacje, instrukcje są przestrzegane. Zapisy są dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności. Każda zmiana zapisu jest zatwierdzona, podpisana i opatrzona datą przez osobę uprawnioną.

6.26. Poziom dokumentacji będzie różny w zależności od produktu i etapu rozwoju. Zapisy umożliwiają prześledzenie całej historii serii. Zapisy i raporty stanowią podstawę dla oceny, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia. Udokumentowane powinny być co najmniej:

1) zapisy dotyczące odbioru każdej dostawy surowców, materiałów wyjściowych, produktów luzem, produktów pośrednich, a także bezpośrednich materiałów opakowaniowych; zapisy dotyczące odbioru powinny zawierać:
   a) nazwę materiału znajdującą się w dokumencie dostawy oraz na pojemnikach, a także wszelkie wewnętrzne nazwy lub kody, jeżeli dotyczy,
   b) nazwę dostawcy i nazwę producenta,
   c) numer serii lub referencyjny nadany przez producenta,
   d) całkowitą otrzymaną ilość,
   e) datę otrzymania,
   f) niepowtarzalny numer nadany przy odbiorze,
   g) wszelkie istotne uwagi;
2) zapisy wytwarzania serii powinny być przechowywane dla każdej wyprodukowanej serii; powinny zawierać następujące informacje:
   a) nazwę produktu i numer serii,

b) datę i czas rozpoczęcia produkcji, krytycznych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji,
c) numery serii i ilość każdego materiału wyjściowego,
d) numery serii i ilość krytycznych surowców,
e) jeżeli dotyczy, numery serii i ilość innych materiałów, które są wykorzystywane w procesie wytwarzania i mogą mieć krytyczny wpływ na jakość (np. wyrobów medycznych stosowanych razem z ATMP, materiałów i materiałów zużywalnych, takich jak naczynia, dyski lub koraliki opłaszczone przeciwciałami monoklonalnymi, które są aktywne biologicznie i mogą mieć wpływ na komórki),
f) potwierdzenie, że linia została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji wytwórczych,
g) identyfikację operatora (np. za pomocą inicjałów lub innego odpowiedniego systemu), który wykonał istotne działania oraz, jeżeli dotyczy, osoby, która sprawdzała wykonanie tych działań,
h) zapisy z kontroli wewnątrzprocesowych,
i) identyfikację pomieszczeń czystych i używanego głównego wyposażenia,
j) wydajności produktu uzyskiwanego na odpowiednich etapach wytwarzania,
k) szczegółowe zapisy dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem akceptacją każdego odchylenia od instrukcji wytwarzania;

3) wyniki badań zwolnieniowych;
4) zapisy z monitoringu środowiska;
5) program ciągłego badania stabilności zgodnie z pkt 12.37–12.39 (w odniesieniu do zarejestrowanych ATMP);
6) wyniki inspekcji wewnętrznych powinny być dokumentowane; raporty powinny zawierać wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeżeli ma to zastosowanie); oświadczenia o podjętych działaniach następczych również powinny zostać zapisane.

6.27. Wszystkie odchylenia powinny być rejestrowane i wyjaśniane oraz odpowiednie działania korygujące powinny być podejmowane.

Inne dokumenty

6.28. Odpowiednie procedury i programy powinny być stosowane przez wytwórcę w celu zapewnienia jakości produktu, włączając w to:

1) kwalifikację obiektów i wyposażenia;
2) walidację procesu wytwarzania (wymagania odnośnie do badanych ATMP są opisane w pkt 10.36–10.47);
3) walidację istotnych metod analitycznych;
4) konserwację i kalibrację sprzętu;
5) procedury czyszczenia;
6) monitorowanie środowiska;
7) postępowania wyjaśniające w zakresie odchyleń i niezgodności;
8) procedury rozpatrywania reklamacji lub wycofania produktów z obrotu.

6.29. Prowadzi się dzienniki głównej i krytycznej aparatury kontrolnej oraz wyposażenia produkcyjnego.

6.30. Procedury i programy powinny być dostosowane do etapu rozwoju. Dokumentacja w fazie I i I/II badań klinicznych może być ograniczona, ale oczekuje się, że stanie się bardziej obszerna na późniejszych etapach rozwoju.

6.31. Dokumentacja Główna Miejsca Prowadzenia Działalności, zwana dalej „DGM”, powinna być przygotowana dla każdego podmiotu uczestniczącego w wytwarzaniu zarejestrowanych ATMP. DGM powinien zapewnić szczegółowy opis obiektów, działań prowadzonych w danym miejscu oraz wdrożonego systemu jakości (wytwórcy ATMP mogą kierować się zasadami ustanowionymi w załączniku nr 4 do niniejszego rozporządzenia).

Archiwizacja dokumentów

6.32. Nie naruszając wymagań określonych w pkt 6.35–6.40, dokumentacja serii (np. dokumenty w zapisach wytwarzania serii, wyniki badań zwolnieniowych, jak również dane dotyczące odchyleń związanych z produktem, jeżeli dotyczą) powinna być przechowywana przez jeden rok po upływie daty ważności serii, z którą jest związana, lub co najmniej pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który z okresów jest dłuższy. Dokumentacja serii badanych produktów leczniczych musi być przechowywana przez co najmniej pięć lat po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto danej serii.

6.33. Można zaakceptować, że niektóre dane odnoszące się do dokumentacji serii są przechowywane osobno pod warunkiem, że są łatwo dostępne i jednoznacznie związane z odpowiednią serią.

6.34. Dokumentacja krytyczna zawierająca surowe dane (np. odnoszące się do walidacji lub stabilności), która jest powiązana z informacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, powinna być przechowywana tak długo, jak długo pozwolenie jest ważne. Jednak dopuszcza się wycofanie niektórych dokumentów (np. danych surowych dotyczących raportów walidacji lub raportów badań stabilności), jeżeli

dane te zostały zastąpione przez pełny zbiór nowych danych. Uzasadnienie wycofania powinno być udokumentowane i uwzględniać wymagania dotyczące przechowywania dokumentacji serii.

Dane dotyczące identyfikowalności

6.35. Powinien zostać stworzony system, który umożliwia dwukierunkowe śledzenie komórek, tkanek zawartych w ATMP od momentu donacji przez wytwarzanie do dostarczenia produktu końcowego do odbiorcy. Taki system, ręczny lub elektroniczny, powinien być ustanowiony od rozpoczęcia wytwarzania serii do badań klinicznych.

6.36. Zgodnie z art. 15 rozporządzenia nr 1394/2007 informacje dotyczące identyfikowalności powinny również obejmować surowce i wszystkie substancje mające kontakt z komórkami lub tkankami. Niniejszy punkt opisuje rodzaj i ilość danych, które muszą być zebrane i przechowywane przez wytwórców ATMP.

6.37. Wytwórca powinien zapewnić, że następujące dane są przechowywane przez co najmniej 30 lat od upływu daty ważności produktu, chyba że w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu jest przewidziany dłuższy okres:

1) kod identyfikacyjny donacji nadany przez bank tkanek i komórek lub bank krwi; w przypadku komórek i tkanek (takich jak np. linie komórkowe), które nie są objęte zakresem stosowania przepisów dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub ustanawiających normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi, powinny być przechowywane informacje pozwalające na identyfikację dawcy;
2) wewnętrzny kod (lub inny system identyfikacji), który jest tworzony przez wytwórcę w celu jednoznacznej identyfikacji tkanek, komórek wykorzystanych jako materiały wyjściowe w całym procesie wytwarzania aż do zwolnienia serii; wytwórca musi zapewnić, że zawsze można ustalić związek między wewnętrznym kodem a kodem identyfikacji donacji; w przypadku materiałów wyjściowych, które nie są objęte zakresem stosowania przepisów dotyczących norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich (normy jakości i bezpiecznego pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi), należy zawsze zapewnić możliwość ustalenia związku między wewnętrznym kodem a identyfikacją dawcy;
3) identyfikacja (w tym numer serii) krytycznych surowców i innych substancji mających kontakt z komórkami lub tkankami stosowanymi jako materiały wyjściowe, które mogą mieć znaczący wpływ na bezpieczeństwo końcowego ATMP (np. odczynniki pochodzenia biologicznego, rusztowania, matryce); w odniesieniu do materiałów biologicznych należy również opisać identyfikację dostawcy, gatunku i anatomicznego elementu źródłowego;
4) dane identyfikacyjne (w tym numer serii) wszystkich innych substancji czynnych zawartych w ATMP, jeżeli dotyczy.

6.38. Jeżeli komórki ksenogeniczne są wykorzystywane jako materiał wyjściowy dla ATMP, informacje pozwalające na identyfikację dawcy zwierzęcego należy przechowywać przez okres 30 lat.

6.39. Dane dotyczące identyfikowalności powinny być możliwe do skontrolowania. Można je przechowywać poza zapisami wytwarzania serii pod warunkiem, że są one łatwo dostępne i jednoznacznie związane z odnośnym produktem leczniczym. System przechowywania powinien zapewnić, że dane dotyczące identyfikowalności mogą być szybko dostępne w przypadku wystąpienia działania niepożądanego u pacjenta.

6.40. Przez pisemną umowę odpowiedzialność za utrzymanie danych dotyczących identyfikowalności może być przekazana posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub sponsorowi.

Materiały wyjściowe i surowce – wymagania ogólne

7.10. Jakość materiałów wyjściowych i surowców jest kluczowym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę przy produkcji ATMP. Szczególną uwagę należy zwrócić na unikanie zanieczyszczeń i w miarę możliwości minimalizację zmienności materiałów wyjściowych i surowców. Specyfikacje dotyczące produktów (np. monografie farmakopealne, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oraz pozwolenie na prowadzenie badań klinicznych) zawierają informacje, czy i do jakiego etapu substancje i materiały mogą posiadać określony poziom obciążenia biologicznego lub czy mają one być jałowe. Przed wprowadzeniem do procesu wytwarzania zgodność z odpowiednimi wymaganiami jest sprawdzana.

7.11. Użycie środków przeciwdrobnoustrojowych może być niezbędne, by zredukować obciążenie biologiczne związane z poborem żywych tkanek i komórek. Należy jednak podkreślić, że użycie środków przeciwdrobnoustrojowych nie zastępuje wymogu wytwarzania aseptycznego. Jeśli środki te są stosowane, to należy je usunąć z procesu wytwarzania tak szybko, jak to jest możliwe, chyba że ich obecność w końcowym produkcie jest wyraźnie przewidziana w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych (np. antybiotyki, które są częścią matrycy produktu końcowego).

Dodatkowo należy się upewnić, że antybiotyki lub środki przeciwdrobnoustrojowe nie zakłócają testów sterylności i nie są obecne w produkcie końcowym, chyba że ich obecność przewidziano w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych (rozdział 2.6.1 Farmakopei Europejskiej dotyczący testów sterylności opisuje użycie substancji neutralizujących dla produktów zawierających antybiotyki).

Surowce

7.12. Surowce są odpowiedniej jakości do ich zamierzonego zastosowania. W szczególności wykazuje się, że żyzność pożywek jest odpowiednia do zamierzonego zastosowania.

7.13. W miarę możliwości w przypadku surowców używanych do wytwarzania ATMP należy wziąć pod uwagę rozdział 5.2.12 Farmakopei Europejskiej dotyczący surowców pochodzenia biologicznego służących do wytwarzania produktów leczniczych opartych na komórkach oraz terapii genowej. Surowce powinny być jakości farmaceutycznej, jednak w niektórych przypadkach, kiedy dostępne są jedynie surowce jakości badawczej, należy rozumieć ryzyko związane z użyciem takich materiałów (w tym ryzyko związane z ciągłością dostaw w przypadku wytwarzania większej ilości produktu). Dodatkowo należy zapewnić, że surowce o jakości badawczej są odpowiednie do zamierzonego użycia, i tam, gdzie to stosowne, wykonać odpowiednie testy (np. test funkcjonalności, test bezpieczeństwa).

7.14. Specyfikacje dotyczące surowców należy ustalić zgodnie z pkt 6.16–6.24. W przypadku surowców krytycznych specyfikacje powinny zawierać wymagania jakościowe zapewniające przydatność do zamierzonego użycia wraz z kryteriami akceptacji. W przypadku zarejestrowanych ATMP wymagania jakościowe, zwane dalej „uzgodnionymi specyfikacjami", powinny być uzgodnione z dostawcami surowców. W przypadku badanych ATMP specyfikacje techniczne krytycznych surowców powinny być uzgodnione z dostawcami, jeżeli tylko jest to możliwe. Ocena, czy konkretny surowiec jest krytyczny, powinna być wykonana przez wytwórcę ATMP (lub, jeżeli to stosowne, przez sponsora lub podmiot odpowiedzialny), uwzględniając konkretne ryzyko, a wynik oceny powinien być udokumentowany. Uzgodnione specyfikacje powinny uwzględniać aspekty związane z produkcją, badaniem i kontrolą, a także inne aspekty związane z dalszym postępowaniem i dystrybucją, jeśli zachodzi taka potrzeba. Specyfikacje są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych.

7.15. Wytwórca ATMP sprawdza zgodność dostarczonych surowców z uzgodnionymi specyfikacjami. Poziom nadzoru i dalszego badania przez wytwórcę ATMP jest proporcjonalny do ryzyk, jakie stwarzają poszczególne surowce. Opieranie się na certyfikatach producenta jest akceptowalne pod warunkiem, że ryzyka z tym związane są w pełni rozumiane oraz wprowadzone zostały środki mające na celu wyeliminowanie ryzyka lub ograniczenie go do akceptowalnego poziomu (np. kwalifikacja dostawców). Dla surowców będących produktami leczniczymi wykorzystywanych przez wytwórców, które mogą być jednocześnie produktami leczniczymi posiadającymi pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (np. cytokiny, albumina ludzka, rekombinowane białka), certyfikat analityczny dostawcy nie jest wymagany. Tam, gdzie jest to możliwe, zaleca się używanie produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

7.16. Ryzyko zanieczyszczenia surowców pochodzenia biologicznego w łańcuchu dostaw zostaje poddane ocenie ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa wirusowego i mikrobiologicznego, a także TSE. Wymagana jest zgodność z najnowszą wersją wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przemieszania czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze (wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze (EMA/410/01 rev. 3)). Tam, gdzie występuje potencjalne ryzyko zanieczyszczenia surowców mykoplazmą, wytwórca ATMP powinien przefiltrować materiał bezpośrednio przed użyciem przez filtr 0,1 μm, chyba że dostawca materiału wyjściowego zaświadczył, że materiał został zbadany i jest wolny od mykoplazm.

7.17. Należy także wziąć pod uwagę ryzyko zanieczyszczenia pochodzącego od innych materiałów wchodzących w bezpośredni kontakt z wyposażeniem produkcyjnym lub produktem (takie jak smary mogące mieć kontakt z produktem i pożywka wykorzystywana w badaniu symulacji procesu).

7.18. Surowce przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane. Etykiety dla krytycznych surowców zawierają co najmniej następujące informacje:

1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
2) numer serii nadany przy przyjęciu;
3) warunki przechowywania;
4) status materiału (np. w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
5) termin ważności lub termin ponownego badania.

7.19. W przypadku gdy system magazynowania jest w pełni skomputeryzowany, wszystkie powyższe informacje nie muszą być dostępne w formie czytelnej na etykiecie. Używanie zautomatyzowanych systemów (np. kodów kreskowych) jest dopuszczalne.
7.20. Mogą być użyte tylko te surowce, które zostały zwolnione przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości.
7.21. Wytwórca ATMP powinien wprowadzić odpowiednie środki zapewniające identyfikowalność surowców w celu ułatwienia wycofania produktów, jeżeli zajdzie taka potrzeba.

Materiały wyjściowe
7.22. Dawstwo, pobieranie i testowanie ludzkich tkanek i komórek używanych jako materiały wyjściowe jest uregulowane w przepisach Unii Europejskiej dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich. Dla komórek krwiopochodnych akceptowane jest również zastosowanie wymogów dotyczących doboru dawców i poboru oraz badania krwi i składników krwi przedstawionych w odpowiednich przepisach ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi. Wytwórca ATMP powinien zweryfikować, czy dostawcy materiałów wyjściowych posiadają odpowiednie zezwolenia wydane na mocy powyższych przepisów.
7.23. W przypadku kiedy użyte komórki lub tkanki nie są objęte zakresem przepisów Unii Europejskiej dotyczących ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub, jeżeli to właściwe, przepisów ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi, np. linie komórkowe, banki komórek powstałe poza Unią Europejską lub komórki pobrane przed wejściem w życie powyższych przepisów, wytwórca ATMP (lub, jeżeli to właściwe, sponsor lub podmiot odpowiedzialny) podejmie odpowiednie kroki, by zapewnić jakość, bezpieczeństwo i identyfikowalność zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych.
7.24. Wytwórca ATMP (lub, jeżeli to właściwe, sponsor lub podmiot odpowiedzialny) powinien ustalić wymagania jakościowe dla materiałów wyjściowych (specyfikacje), które powinny być uzgodnione z dostawcami. Uzgodnione specyfikacje powinny uwzględniać aspekty związane z produkcją, badaniem i kontrolą, a także inne aspekty związane z dalszym postępowaniem i dystrybucją, jeśli zachodzi taka potrzeba. W zależności od charakterystyki produktu mogą być wymagane dodatkowe badania oprócz tych przewidzianych w przepisach Unii Europejskiej dotyczących dawstwa, pobierania i testowania ludzkich tkanek i komórek używanych jako materiały wyjściowe lub, jeżeli to właściwe, w odpowiednich przepisach Unii Europejskiej ustalających normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi. Uzgodnione specyfikacje są zgodne z warunkami dopuszczenia do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych.
7.25. Wytwórca ATMP sprawdza zgodność materiałów pochodzących od dostawcy z uzgodnionymi specyfikacjami. Poziom nadzoru i dalsze badania wykonywane przez wytwórcę są proporcjonalne do ryzyka stwarzanego przez poszczególne materiały.
7.26.[42)] Banki krwi i banki tkanek lub komórek autoryzowane i nadzorowane zgodnie z przepisami Unii Europejskiej dotyczącymi ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub dla komórek krwiopochodnych przepisami ustalającymi normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi nie wymagają przeprowadzenia audytu przez wytwórcę ATMP, obejmującego sprawdzenie zgodności z wymaganiami dyrektywy 2004/23/WE. Zaleca się jednak, aby umowa między wytwórcą ATMP a bankiem krwi lub bankiem tkanek lub komórek przewidywała możliwość wykonywania audytów przez wytwórcę. Ponadto, jeśli uzgodnione specyfikacje przewidują wymagania, które oznaczają, że bank krwi lub bank tkanek lub komórek powinien przeprowadzać działania dodatkowe w stosunku do tych, które zostały zatwierdzone i są nadzorowane przez organy kompetentne zgodnie z odpowiednimi przepisami, np. dodatkowe badania, powinien zostać zastosowany odpowiedni nadzór w odniesieniu do dodatkowego wymagania.
7.27. Oprócz specyfikacji dla materiałów wyjściowych umowa między wytwórcą ATMP (lub, jeżeli to właściwie, sponsorem lub podmiotem odpowiedzialnym) a dostawcą (w tym bankami krwi i bankami tkanek lub komórek) powinna zawierać jasne zapisy o przekazywaniu informacji dotyczących materiałów wyjściowych, w szczególności o wynikach badań wykonywanych przez dostawcę, danych dotyczących identyfikowalności, a także informacje dotyczące zdrowia dawcy, które mogą stać się dostępne dopiero po

42) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 4 lit. c rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

dostarczeniu materiału wyjściowego i które mogą mieć wpływ na jakość i bezpieczeństwo wytwarzanych z niego ATMP.

7.28. Ryzyko zanieczyszczenia materiałów wyjściowych w łańcuchu dostaw zostaje poddane ocenie ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa wirusowego i mikrobiologicznego a także TSE. Wymagana jest zgodność z najnowszą wersją wytycznych dotyczących zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze.

7.29. Mogą być użyte tylko te materiały wyjściowe, które zostały zwolnione przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości.

7.30. Jeśli okres oczekiwania na wyniki badań potrzebnych do zwolnienia materiałów wyjściowych jest długi (np. testu sterylności), może być dopuszczalne rozpoczęcie procesu wytwarzania przed uzyskaniem wyników badań. Ryzyko użycia potencjalnie wadliwego materiału oraz ryzyko potencjalnego wpływu na inne serie mają być wyraźnie ocenione i zrozumiałe. W takich przypadkach produkt końcowy może być zwolniony tylko wtedy, gdy wyniki tych badań są satysfakcjonujące, jeżeli nie zostaną wprowadzone odpowiednie środki ograniczające ryzyko (także pkt 11.37–11.42).

7.31. Materiały wyjściowe przechowywane w pomieszczeniach magazynowych są odpowiednio oznakowane. Etykiety zawierają co najmniej następujące informacje:

1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
2) numer serii nadany przy przyjęciu;
3) warunki przechowywania;
4) status materiału (np. w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
5) termin ważności lub termin ponownego badania.

7.32. W przypadku kiedy system magazynowania jest w pełni skomputeryzowany, wszystkie powyższe informacje nie muszą być dostępne w formie czytelnej na etykiecie. Używanie zautomatyzowanych systemów (np. kodów kreskowych) jest dopuszczalne.

Przetwarzanie materiałów wyjściowych

7.33. Jakość ATMP jest zależna od jakości materiałów wyjściowych. Komórki i tkanki pochodzące od człowieka muszą być zgodne z wymaganiami dotyczącymi ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich, lub, jeżeli to właściwe, z przepisami ustalającymi normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi. Dalsze przetwarzanie lub wytwarzanie z użyciem wyżej wspomnianych materiałów odbywa się w warunkach Dobrej Praktyki Wytwarzania.

7.34. Jednak tam, gdzie etapy takie jak przemywanie, czy konserwacja są wymagane do odpowiedniego przygotowania komórek lub tkanek, mogą one również być wykonywane w miejscu pobierania komórek lub tkanek (np. w banku krwi lub banku tkanek lub komórek) zgodnie z wymaganiami Unii Europejskiej dotyczącymi ustalenia norm jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji tkanek i komórek ludzkich lub dla komórek krwiopochodnych przepisami ustalającymi normy jakości i bezpieczeństwa w zakresie poboru, badania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi i składników ludzkiej krwi.

7.35. W wyjątkowych sytuacjach dopuszcza się, aby wytwarzanie ATMP rozpoczęło się z użyciem wcześniej dostępnych komórek lub tkanek, dla których pewne wstępne etapy przetwarzania lub wytwarzania zostały przeprowadzone w warunkach innych niż wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania pod warunkiem, że niemożliwe jest zastąpienie takiego materiału materiałem wyprodukowanym zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Użycie komórek, które zostały oddzielone lub wyizolowane i zakonserwowane w warunkach innych niż wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytworzenia ATMP, powinno być wyjątkiem. Jest to możliwe tylko w przypadku, gdy wykonano analizę ryzyka w celu zidentyfikowania wymagań dotyczących badań niezbędnych do zapewnienia jakości materiału wyjściowego.

Pełna odpowiedzialność za jakość – jak również jej wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność produktu – spoczywa na wytwórcy ATMP (lub, jeśli dotyczy, sponsorze lub podmiocie odpowiedzialnym), nawet jeśli pewne działania zostały zlecone na zewnątrz. Zwolnienie takich komórek lub tkanek do użycia w procesie wytwarzania powinno być dokonane przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości po zweryfikowaniu ich jakości i bezpieczeństwa. Dodatkowo organy kompetentne powinny wyrazić zgodę na strategię kontroli w ramach oceny wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o wydanie pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych.

7.36. W przypadku wektorów i nagich plazmidów używanych jako materiały wyjściowe do wytwarzania produktów leczniczych terapii genowej wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania mają zastosowanie od

momentu utworzenia systemu banku komórek wykorzystywanego do wytworzenia wektora lub plazmidu do transferu genów.

Dodatkowe uwagi dotyczące komórek i tkanek ksenogenicznych

7.37. Użycie komórek lub tkanek ksenogenicznych do wytwarzania ATMP stwarza dodatkowe ryzyko przenoszenia znanych i nieznanych patogenów na ludzi, włącznie z potencjalnym ryzykiem wprowadzenia nowych chorób zakaźnych. Wybór dawców zwierzęcych musi być zatem ściśle kontrolowany. Zwierzęta źródłowe lub dawcy powinni być zdrowi i wolni od specyficznych patogenów i hodowane w warunkach wolnych od specyficznych patogenów, włączając w to monitoring zdrowia. Zwierzęta źródłowe lub dawcy powinni być hodowani specjalnie do tego celu w zamknięciu (w obiektach z systemami barierowymi). Zabrania się używania do wytwarzania ATMP komórek i tkanek ksenogenicznych pochodzących od dzikich zwierząt lub zwierząt z ubojni. Podobnie nie należy wykorzystywać komórek i tkanek pochodzących od zwierząt założycieli.

7.38. Należy wdrożyć odpowiednie środki, aby zidentyfikować i zapobiegać incydentom, które negatywnie wpływają na zdrowie zwierząt źródłowych lub dawców lub mogłyby negatywnie wpłynąć na systemy barierowe w obiekcie lub status zwierząt źródłowych lub dawców wolnych od specyficznych patogenów. Oprócz zgodności z przepisami dotyczącymi TSE inne przypadkowe czynniki budzące obawy powinny być monitorowane i rejestrowane (choroby odzwierzęce, choroby zwierząt źródłowych). Przy tworzeniu programu monitorowania należy skorzystać ze specjalistycznej porady.

7.39. Przypadki złego stanu zdrowia występujące w stadzie badane są pod kątem możliwości dalszego wykorzystywania zwierząt pozostających w kontakcie ze zwierzętami chorymi (w procesie wytwarzania jako źródło materiałów wyjściowych i surowców, w kontroli jakości i badaniach bezpieczeństwa). Podejmowane decyzje są udokumentowane. Należy opracować procedurę wstecznej identyfikacji (tzw. procedurę look-back) mającą na celu identyfikację biologicznych substancji czynnych lub produktów leczniczych, które mogą ucierpieć wskutek wykorzystania lub włączenia materiałów zwierzęcych. Proces podejmowania decyzji może obejmować ponowne przeprowadzenie badań przechowywanych prób z poprzednich poborów pochodzących od tego samego dawcy zwierzęcego (jeżeli to właściwe) w celu określenia ostatniej negatywnej donacji.

7.40. Okres wycofania czynników terapeutycznych stosowanych w procesie leczenia zwierząt źródłowych lub dawców jest udokumentowany, a na jego podstawie należy określić czas, na jaki te zwierzęta zostaną usunięte z programu.

Seria siewna i system bankowania komórek

8.10. Zaleca się, aby system macierzystej i roboczej serii siewnej lub banku komórek stosowano do produktów alogenicznych, które nie wymagają zgodności między dawcą a pacjentem. Jednak założenie serii siewnej lub banku komórek nie jest obowiązkowe.

8.11. Używane serie siewne i banki tkanek, w tym generacji macierzystych i roboczych, powinny być tworzone w warunkach odpowiadających wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania. Warunki te obejmują odpowiednio kontrolowane środowisko zapewniające ochronę serii siewnych i zbankowanych komórek oraz personelu zaangażowanego w powyższe działania. Podczas zakładania serii siewnych lub bankowania komórek żadna inna operacja z wykorzystaniem żywych lub zakaźnych materiałów (np. wirusów, linii komórkowych lub szczepów komórek) nie powinna być równocześnie prowadzona w tym samym obszarze.

8.12. Liczba generacji (podwojeń, pasaży) powinna być zgodna ze specyfikacjami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu albo pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

8.13. Dokumentacja etapów poprzedzających otrzymanie macierzystej serii siewnej lub banku komórek powinna być dostępna w celu zapewnienia ich identyfikowalności, w tym dokumentacja dotycząca składników stosowanych w trakcie rozwoju produktu, mających potencjalny wpływ na jego bezpieczeństwo (np. odczynników pochodzenia biologicznego), poczynając od pierwotnego źródła i rozwoju genetycznego, jeżeli dotyczy.

8.14. Wszechstronna i kompletna informacja dotycząca serii siewnej i banków komórek utworzonych w przeszłości (przed obowiązywaniem rozporządzenia nr 1394/2007) może być niedostępna. Użycie materiałów wyjściowych pochodzących z takich serii siewnych lub banków komórek może być akceptowalne tylko w wyjątkowych przypadkach, pod warunkiem opracowania rozszerzonej charakterystyki rekompensującej brakujące informacje. Ponadto właściwe organy powinny wydać zgodę na taką strategię w kontekście oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego.

8.15. Badanie bezpieczeństwa i charakterystyka banku komórek są ważne dla powtarzalności następujących po sobie serii oraz dla ochrony przed zanieczyszczeniem przypadkowymi czynnikami. Serie siewne i banki

komórek powinny być przechowywane i wykorzystywane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczeń (np. przechowywane w szczelnych pojemnikach w fazie parowej ciekłego azotu) i powstanie niepożądanych zmian. Środki kontroli, uwzględniające zakaźny charakter materiałów, są stosowane w zakresie przechowywania w tym samym obszarze lub przy użyciu tego samego sprzętu różnych serii siewnych lub komórek w celu zapobieżenia ich pomieszaniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.

8.16. Pojemniki używane do przechowywania są szczelnie zamknięte, czytelnie opisane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Ewidencja pojemników i ich zawartości musi być prowadzona. Temperatura przechowywania jest stale monitorowana a zapisy z monitoringu są archiwizowane. Należy rozważyć stosowanie systemów alarmowych w zależności od krytyczności. Gdy używany jest ciekły azot, jego poziom jest monitorowany. Odchylenia od założonych limitów oraz podjęte działania korygujące i zapobiegawcze powinny być rejestrowane.

8.17. Po utworzeniu banku komórek, macierzystej serii siewnej lub wirusowej serii siewnej należy postępować zgodnie z procedurami kwarantanny i zwolnienia. Potwierdzenie stabilności i odzysk materiału siewnego lub zbankowanego powinny być dokumentowane, a zapisy prowadzone w sposób umożliwiający ocenę trendów. W przypadku badanego ATMP podejście stopniowe jest akceptowalne. W związku z tym wstępne dane dotyczące stabilności (np. z wcześniejszych faz rozwoju lub z odpowiednich komórek modelowych) powinny być dostępne przed użyciem produktu w badaniu klinicznym, a dane z badań stabilności powinny być uzupełnione rzeczywistymi danymi z badania klinicznego w miarę jego zaawansowania.

8.18. Pojemniki wyjęte z jednostek utrzymujących warunki kriogeniczne mogą być ponownie do nich wprowadzone tylko wtedy, gdy można udokumentować, że odpowiednie warunki były utrzymywane.

8.19. Dostęp do banku komórek powinien być ograniczony tylko do osób upoważnionych.

Pula komórek

8.20. Produkty pochodzenia komórkowego często otrzymuje się z hodowli o określonej, limitowanej liczbie pasaży. Podczas gdy bank komórek jest oparty na systemie dwustopniowym (banku macierzystego i roboczego), to liczba cykli produkcyjnych z utrzymywanej puli komórek jest ograniczona liczbą porcji otrzymanych po namnożeniu komórek i nie obejmuje całego cyklu życia produktu. Zmiany w puli komórek (w tym wprowadzanie do niej komórek od nowych dawców) powinny zostać uwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego, a wdrożone postępowanie powinno być zgodne z zapisami w powyższych dokumentach.

8.21. W celu zminimalizowania ryzyka utraty całej puli komórek zaleca się jej podzielenie i przechowywanie rozdzielonych części w oddzielnych lokalizacjach. Kontrola we wszystkich miejscach przechowywania powinna zapewniać, że zostały spełnione wymagania zapisane w powyższych punktach.

8.22. W przypadku korzystania z puli komórek postępowanie z materiałem, przechowywanie i zwalnianie komórek powinno odbywać się zgodnie z regułami przedstawionymi powyżej dla banku komórek. Dotyczy to również puli komórek lub banków komórek i wirusowych puli siewnych założonych przed wejściem w życie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i rozporządzenia nr 1394/2007.

8.23. Procesy tworzenia nowych puli komórek, banku komórek oraz wirusowej puli siewnej powinny odbywać się zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania. W wyjątkowych i uzasadnionych przypadkach może być akceptowalne użycie puli komórek, banku komórek albo wirusowej puli siewnej założonej przed wejściem w życie rozporządzenia nr 1394/2007 bez pełnej zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach należy przeprowadzić analizę ryzyka w celu określenia wymagań dotyczących badań koniecznych do potwierdzenia jakości materiału wyjściowego. We wszystkich przypadkach całkowita odpowiedzialność za jakość i jej wpływ na profil bezpieczeństwa i skuteczność produktów spoczywa na wytwórcy ATMP lub w stosownych przypadkach na sponsorze lub posiadaczu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

8.24. Wykorzystanie materiałów wyjściowych pochodzących z puli komórek, banku komórek lub wirusowej puli siewnej założonych przed wejściem w życie rozporządzenia nr 1394/2007 niegwarantujących zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno być zatwierdzane przez właściwe organy w ramach oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o pozwolenie na prowadzenie badania klinicznego.

Produkcja – zasady ogólne

9.10. Operacje produkcyjne, tj. napełnianie, pakowanie i, jeżeli ma to zastosowanie, kriokonserwacja – powinny przebiegać według jasno określonych procedur, zaprojektowanych w sposób zapewniający jakość produktu, spójną produkcję (odpowiednio dla danego etapu rozwoju) oraz być zgodne z wymogami zawartymi w zezwoleniu na wytwarzanie, pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego.

9.11. W przypadku badanych ATMP wiedza o produkcie i jego znajomość mogą być ograniczone, w szczególności w odniesieniu do wczesnych etapów badań klinicznych (faza I i faza I/II). Uznaje się zatem, że proces wytwarzania (w tym kontrole jakości) może wymagać dostosowania, gdy wzrasta wiedza na temat procesu. W początkowej fazie rozwoju krytyczne znaczenie ma ścisłe kontrolowanie i dokumentowanie procesu wytwarzania. Oczekuje się, że proces wytwarzania i kontrole jakościowe stają się bardziej udoskonalone w miarę postępu rozwoju.

9.12. Procesy wytwarzania i programy ich kontroli powinny być regularnie poddawane przeglądowi i powinny być odpowiednio udoskonalane stosownie do okoliczności. Podczas gdy jest to szczególnie istotne na wczesnych etapach badań klinicznych, ważne jest także, aby brać pod uwagę kroki niezbędne dla redukcji zmienności procesu i zwiększenia odtwarzalności na różnych etapach cyklu życia.

9.13. W przypadku wprowadzenia każdego nowego przepisu wytwarzania lub procesu wytwarzania należy podjąć kroki wykazujące ich odpowiedniość. Przed wprowadzeniem powinno się rozważyć skutki zmian w produkcji w odniesieniu do jakości produktu końcowego i powtarzalności produkcji odpowiednio dla danego etapu rozwoju. Wszelkie zmiany dotyczące przepisu wytwarzania lub metody wytwarzania powinny być zarządzane zgodnie z zasadami określonymi w pkt 6.16–6.24.

9.14. O ile to możliwe, powinno się unikać wszelkich odchyleń od instrukcji lub procedur. W przypadku wystąpienia odchylenia powinno ono zostać zatwierdzone na piśmie przez osobę odpowiedzialną po dokonaniu oceny jego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność przy udziale Osoby Wykwalifikowanej, stosownie do przypadku. Odchylenia powinny być wyjaśnione w celu określenia przyczyny pierwotnej oraz wdrożenia odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych.

Postępowanie z materiałami i produktami przychodzącymi

9.15. Wszystkie przypadki korzystania z materiałów i produktów (takie jak przyjmowanie i kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie i pakowanie) powinny odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami i być rejestrowane w odpowiedni sposób. Program kontroli powinien być dostosowany do ryzyka.

9.16. Wszystkie przychodzące materiały powinny zostać zbadane w celu upewnienia się, że przesyłka odpowiada zamówieniu. Szczegółowe wymogi dotyczące surowców i materiałów wyjściowych są opisane w pkt 7.10–7.40. W przypadku innych materiałów poleganie na dokumentacji dostarczonej przez strony trzecie (np. dostawcę) jest dopuszczalne pod warunkiem, że wszystkie ryzyka są odpowiednio rozumiane, a odpowiednie środki są wprowadzone w celu wyeliminowania ryzyk lub ograniczenia ich do akceptowalnego poziomu (np. kwalifikacja dostawców). Tam, gdzie jest to konieczne, potwierdzenie tożsamości lub badania powinny być brane pod uwagę.

9.17. Przychodzące materiały oraz produkty końcowe są natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub obrotu.

9.18. Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem powinny zostać zwolnione przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości przed użyciem do produkcji po sprawdzeniu zgodności z odpowiednimi specyfikacjami.

9.19. Wszystkie materiały i produkty powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach w celu zapewnienia jakości i w sposób uporządkowany, aby umożliwić rozdzielenie serii i rotację zapasów. Szczególną uwagę należy zwrócić na wdrożenie odpowiednich środków, aby zapobiec pomieszaniu produktów autologicznych i innych przeznaczonych do tego produktów (np. produktów przeznaczonych dla konkretnych pacjentów).

9.20. Podczas procesu wytwarzania wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy wyposażenia oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia są oznakowane etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu leczniczego lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy, jeżeli ma to zastosowanie, oraz numeru serii. Jeżeli jest to możliwe, określa się etap produkcji.

9.21. Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne i jednoznaczne. Zaleca się dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (np. kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste). Należy zweryfikować zgodność etykiet z warunkami przechowywania lub przetwarzania (np. bardzo niskie temperatury przechowywania, łaźnia wodna).

9.22. W razie potrzeby pojemniki powinny być czyszczone. Uszkodzenie pojemników i wszelkie inne zdarzenia, które mogłyby negatywnie wpłynąć na jakość materiału, powinny zostać zbadane, zarejestrowane i zgłoszone do osoby odpowiedzialnej za kontrolę jakości.

Instalacje pomocnicze – woda

9.23. Woda używana do wytwarzania ATMP powinna być odpowiedniej jakości i regularnie kontrolowana w celu potwierdzenia braku zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych oraz, w stosownych przypadkach, zanieczyszczeń endotoksynami.

9.24. Należy zachować ostrożność w utrzymaniu systemów wody w celu uniknięcia ryzyka rozwoju drobnoustrojów. W przypadku wody do wstrzykiwań wyprodukowanej w miejscu wytwarzania szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie wzrostowi drobnoustrojów, np. przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70 °C.

9.25. Rurociągi z wodą do wstrzykiwań, wodą oczyszczoną oraz, jeżeli to potrzebne, inne rurociągi wodne powinny być sanityzowane według pisemnych procedur, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz środki, które mają być podjęte. Po każdej chemicznej sanityzacji systemu wody należy zastosować zwalidowaną procedurę płukania w celu zapewnienia, że czynnik sanityzujący został skutecznie usunięty.

9.26. Stosowanie wody do wstrzykiwań w pojemnikach spełniającej wymagania monografii 0169 Farmakopei Europejskiej eliminuje, przewidzianą w poprzednich punktach, potrzebę wykazania odpowiedniej jakości wody do wstrzykiwań.

Instalacje pomocnicze – gazy medyczne

9.27. Gazy wykorzystywane w produkcji ATMP powinny być odpowiedniej jakości.

9.28. Tam, gdzie to możliwe, gazy, które mają bezpośredni kontakt z produktem w trakcie wytwarzania powinny być zgodne z wymogami Farmakopei Europejskiej. Zastosowanie gazów jakości technicznej powinno być oparte na analizie ryzyka, a ich jakość opisana w dokumentacji badań klinicznych lub dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

9.29. Gazy wykorzystywane w aseptycznych warunkach pracy lub gazy które wchodzą w kontakt z produktem, należy poddać filtracji sterylizującej. Integralność krytycznych filtrów do gazu powinna być potwierdzana w stosownych odstępach czasu uzasadnionych naukowo. W przypadku serii przeznaczonych dla więcej niż jednego pacjenta zasadniczo oczekuje się, że krytyczne filtry gazu należy zbadać przed zwolnieniem serii. Ciekły azot wykorzystywany do przechowywania komórek w zamkniętych pojemnikach nie musi być filtrowany.

Instalacje pomocnicze – para czysta

9.30. Woda wykorzystywana do produkcji pary czystej powinna być odpowiedniej jakości. Para używana do sterylizacji powinna być odpowiedniej jakości i wolna od domieszek na poziomie, który może spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

Zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu w produkcji

9.31. Przed rozpoczęciem każdej operacji wytwórczej należy podjąć kroki w celu zapewnienia, że obszar prac i wyposażenie są czyste i wolne od wszelkich materiałów wyjściowych, produktów lub pozostałości produktów lub dokumentów, które nie są wymagane w odniesieniu do bieżącej operacji. Należy zapobiegać pomieszaniu materiałów; należy podjąć specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia pomieszania materiałów autologicznych lub innych przeznaczonych do tego materiałów.

9.32. Na każdym etapie produkcji produkty i materiały powinny być chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi, np. pyrogenami, endotoksynami, jak również cząstkami (szkłem i innymi cząstkami widocznymi i niewidocznymi okiem nieuzbrojonym). Należy także przedsięwziąć odpowiednie środki w celu ochrony przygotowania roztworów, buforów i innych dodatków przed ryzykiem zanieczyszczenia (lub w ramach obciążenia mikrobiologicznego wskazanego w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego).

9.33. Ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego należy ocenić w odniesieniu do właściwości produktu (np. biologicznych cech materiałów wyjściowych, wytrzymałości na techniki oczyszczania) i procesu wytwarzania (np. stosowania procesów umożliwiających wzrost zanieczyszczenia mikroorganizmami pochodzącymi z zewnątrz). Jeżeli sterylizacja produktu końcowego nie jest możliwa, szczególną uwagę należy zwrócić na etapy wytwarzania, w których występuje narażenie na działanie środowiska (np. napełnianie).

9.34. We wszystkich etapach wytwarzania, które mogą prowadzić do niepożądanego tworzenia się aerozoli (np. wirowania, pracy pod próżnią, homogenizacji, działania ultradźwiękami), powinny zostać wdrożone odpowiednie środki ograniczające w celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego. Należy podjąć szczególne środki ostrożności podczas pracy z materiałami zakaźnymi.

9.35. Należy wprowadzić w życie środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym odpowiednie do zidentyfikowanych ryzyk. Środki, które można rozważyć w celu zapobiegania zanieczyszczeniu krzyżowemu, obejmują między innymi:

1) wydzielone pomieszczenia;
2) przeznaczenie całego obiektu produkcyjnego lub wydzielonych obszarów do prowadzenia produkcji kampanijnej, zgodnie z pkt 4.26;

3) stosowanie „zamkniętych systemów” produkcji i transportu materiałów oraz produktu między urządzeniami;
4) stosowanie śluz i kaskady ciśnień w celu ograniczenia potencjalnych zanieczyszczeń powietrza w określonym obszarze;
5) wykorzystanie technologii, wykorzystującej wyposażenie jednorazowego użytku;
6) odpowiednie procedury czyszczenia; procedury czyszczenia (np. technika, liczba etapów sanityzacji) powinny zostać dostosowane do właściwości produktu i procesu wytwarzania; w celu określenia niezbędnych procedur czyszczenia lub dekontaminacji, i ich częstotliwości, należy zastosować analizę ryzyka; jako minimum powinno się przeprowadzać odpowiednie czyszczenie lub dekontaminację po każdej serii; czyszczenie i dekontaminacja powinny być zwalidowane, jak wyjaśniono w pkt 10.28–10.35;
7) inne odpowiednie środki techniczne, takie jak przeznaczenie niektórych części urządzeń (np. filtrów) dla danego rodzaju produktu o danym profilu ryzyka;
8) inne odpowiednie środki organizacyjne, takie jak pozostawianie odzieży roboczej lub ochronnej w obszarach, gdzie produkowane są produkty o wysokim ryzyku zanieczyszczenia, właściwe sposoby postępowania z odpadami, zanieczyszczonymi popłuczynami, brudną odzieżą lub nakładające ograniczenia na przepływ personelu.

9.36. Program kontroli jest kompleksowy i uwzględnia wszystkie potencjalne ryzyka, w tym m.in. środki na poziomie obiektu, wyposażenia i personelu, kontrole materiałów wyjściowych i surowców, zastosowanie skutecznych procedur sterylizacji i sanityzacji i odpowiednich systemów monitorowania. Wszystkie zastosowane w miejscu wytwarzania środki powinny wyeliminować możliwość zanieczyszczenia wytwarzanych produktów. Nie można opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub badaniu produktu końcowego.

9.37. Skuteczność wprowadzonych środków powinna podlegać okresowemu przeglądowi zgodnie z ustalonymi procedurami. Ocena ta powinna prowadzić, w razie konieczności, do działań korygujących i zapobiegawczych.

9.38. Przypadkowe rozlanie, szczególnie w przypadku organizmów żywych, wymaga natychmiastowego podjęcia działań zabezpieczających. Powinny być dostępne skwalifikowane środki dekontaminacji, z uwzględnieniem organizmów użytych w produkcji, a także ryzyk związanych z istotnymi materiałami biologicznymi.

Wytwarzanie aseptyczne – zasady ogólne

9.39. Większość ATMP nie może być sterylizowana końcowo. W takich przypadkach proces wytwarzania powinien być prowadzony w sposób aseptyczny, tzn. w warunkach zapobiegających zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu. W szczególności wymagane jest, aby w przypadku wykonywania jakiejkolwiek czynności wytwórczej, podczas której produkt może być narażony na ryzyko zanieczyszczenia, stosować środki opisane w pkt 9.40–9.54.

9.40. Operacje wytwarzania powinny odbywać się w pomieszczeniach czystych o odpowiednim poziomie czystości środowiska: w systemach zamkniętych opisanych w pkt 9.41–9.45, w systemach otwartych opisanych w pkt 9.46–9.48 lub jako produkcja wewnątrz sterylnych zestawów jednorazowych, inkubacja w zamkniętych kolbach, workach lub fermentorach opisanych w pkt 9.49–9.54.

Produkcja w systemie zamkniętym

9.41. W izolatorze lub w izolatorach pracujących w nadciśnieniu klasa czystości powietrza D dla środowiska otaczającego jest dopuszczalna.

9.42. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja uwzględnia wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, np. jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz (otoczenie) izolatora, system dezynfekcji izolatora, proces transferu, a także jego integralność.

9.43. Monitorowanie jest prowadzone rutynowo i obejmuje częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów. Podczas transferu materiałów do oraz na zewnątrz izolatora, który jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń, należy wprowadzić odpowiednie środki kontroli.

9.44. Kiedy materiały są dostarczane lub usuwane z systemu zamkniętego bez zastosowania aseptycznych połączeń (np. przez stosowanie sterylnych złączek, stosowanie filtrów), system ten nie jest uważany za system zamknięty.

9.45. W wyjątkowych okolicznościach i pod warunkiem, że jest to należycie uzasadnione (np. w przypadku gdy wytwarzanie ATMP odbywa się w sali operacyjnej i nie jest możliwe przeniesienie produkcji do pomieszczenia czystego znajdującego się na zewnątrz, ponieważ czas między pobraniem produktu od dawcy i podaniem go pacjentowi, który znajduje się w sali operacyjnej w oczekiwaniu na podanie ATMP, jest bardzo krótki), systemy zamknięte mogą być zainstalowane w środowisku kontrolowanym, ale nieklasyfikowanym. Warunki panujące w sali operacyjnej, w której prowadzone są czynności wytwórcze,

powinny być odpowiednie i wystarczające, aby zapewnić jakość i bezpieczeństwo produktu. Należy podkreślić, że jest to dopuszczalne jedynie w wyjątkowych przypadkach i że produkt nie powinien być w żadnym momencie wystawiony na środowisko (np. pomocne są wyniki z badania szczelności i kontroli ciśnienia w urządzeniu). Ponadto należy wykazać, że spodziewane korzyści kliniczne dla pacjenta są większe niż ryzyko związane z brakiem klasyfikowanego otoczenia.

Produkcja w systemie otwartym

9.46. Zgodnie z ogólną zasadą, jeżeli produkt jest wystawiony na działanie środowiska (np. warunki pracy zapewnione przez laminarny przepływ powietrza), przy przygotowaniu i napełnianiu aseptycznym wymagana jest krytyczna strefa czysta klasy A w otoczeniu klasy B.

9.47. Stosuje się również następujące zasady:

1) przygotowanie roztworów, które w trakcie procesu są poddawane filtracji sterylizującej, powinno być wykonywane przynajmniej w obszarze czystym klasy C;
2) podczas procesu wytwarzania wektorów wirusowych etap wzrostu przed filtracją sterylną może być wykonywany w krytycznej strefie czystej klasy A w otoczeniu klasy C lub filtracja sterylna oraz napełnianie powinny być wykonywane w krytycznej strefie czystej klasy A w otoczeniu klasy B, chyba że stosowany jest system zamknięty ze sterylnymi połączeniami.

9.48. W przypadku badanych ATMP stosowanych w bardzo wczesnej fazie lub podczas badań sprawdzających koncepcję są możliwe podejścia alternatywne pod warunkami wyjaśnionymi w pkt 2.48–2.54.

Produkcja wewnątrz sterylnych zestawów jednorazowych, inkubacja w zamkniętych kolbach, workach lub fermentorach

9.49. Jeżeli zamknięte kolby, worki, fermentory pozwalają na pełną izolację produktu od środowiska i zastosowanie miałyby odpowiednie zasady jak dla systemów zamkniętych, to byłyby uznawane za systemy zamknięte w środowisku klasy C, jeżeli są wdrożone odpowiednie środki kontroli w celu uniknięcia ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego (np. odpowiednia kontrola materiałów, dróg przepływu personelu oraz czystości). Należy zwrócić szczególną uwagę, jeżeli materiały są następnie przemieszczane do pomieszczeń czystych o wyższej klasie czystości.

9.50. Materiały, sprzęt i inne wyposażenie, które są przekazywane do pomieszczeń czystych, nie mogą wprowadzać zanieczyszczeń. W tym celu są wykorzystywane sterylizatory przelotowe wmontowane w ścianę lub stosowane są inne skuteczne procedury (np. śluzy z zastosowaniem nadtlenku wodoru).

9.51. Sterylizacja materiałów i wyposażenia w innym miejscu jest dopuszczalna pod warunkiem, że proces sterylizacji jest zwalidowany oraz że zastosowane jest wielowarstwowe opakowanie (w miarę możliwości, w liczbie równej lub większej od liczby etapów wejścia do obszaru czystego), wprowadzone przez śluzę powietrzną przy zastosowaniu odpowiednich środków do sanityzacji powierzchni. Rekomenduje się, aby podłoża hodowlane były sterylizowane in situ, chyba że dostarczane są w postaci gotowej do użycia (np. poddane sterylizacji przez dostawcę).

9.52. Jeżeli sterylizacja wyposażenia, materiałów lub sprzętu nie jest możliwa, powinien zostać wdrożony ściśle kontrolowany proces w celu zminimalizowania ryzyka (np. potraktowanie bioptatu antybiotykami, filtracja sterylizująca surowców, odpowiednia dezynfekcja materiałów). Skuteczność tego procesu powinna być kontrolowana w odpowiednich odstępach czasu.

9.53. Dodawanie materiałów lub kultur do fermentorów lub innych zbiorników oraz próbkowanie powinny być wykonywane w ściśle kontrolowanych warunkach, aby zapobiegać zanieczyszczeniu. Należy podjąć starania w celu zapewnienia, że zbiorniki są prawidłowo podłączone w trakcie prowadzenia operacji załadunku materiałów lub próbkowania. Filtry sterylizujące w linii, wykorzystywane podczas rutynowego dodawania gazów, podłoży hodowlanych, kwasów oraz zasad, środków przeciwpiennych itp. do bioreaktorów, powinny być wykorzystane tam, gdzie to możliwe.

9.54. Warunki pobierania prób, dodawanie i transfery obejmujące wektory zdolne do replikacji lub materiały od zakażonych dawców powinny zapobiegać uwolnieniu materiału wirusowego lub zakażonego.

Walidacja procesu aseptycznego

9.55. Walidacja procesu aseptycznego obejmuje test symulacji procesu. Badanie symulacyjne procesu aseptycznego jest odtworzeniem procesu wytwarzania z zastosowaniem sterylnego mikrobiologicznego podłoża hodowlanego lub placebo (np. podłoży hodowlanych komórek, które wspomagają wzrost bakterii) w celu sprawdzenia, czy procedury produkcyjne są wystarczające, aby zapobiec zanieczyszczeniu podczas produkcji. Wyniki i wnioski powinny być rejestrowane. Badanie symulacyjne procesu naśladuje tak dokładnie, jak to jest możliwe, rutynowy proces wytwarzania i powinno być prowadzone w tym samym obszarze, w którym ma miejsce produkcja. Badanie symulacyjne procesu powinno koncentrować się na wszystkich operacjach wykonywanych przez operatorów, w tym na etapach procesu z otwartym

produktem. Bierze się również pod uwagę wszystkie potencjalne interwencje i specyficzne warunki (np. pracę w nocy).

9.56. Odpowiedni model symulacji procesu, np. użycie alternatywnego wyposażenia w zestawie produkcyjnym (materiału symulującego) jest dopuszczalne pod warunkiem, że jest to należycie uzasadnione.

9.57. Podejścia alternatywne mogą być również opracowywane w przypadku długotrwałych etapów procesu. Skrócony czas niektórych czynności (np. wirowania, inkubacji) podczas symulacji powinien być uzasadniony, uwzględniając ryzyka. W niektórych przypadkach dopuszczalne jest podzielenie procesu na kluczowe etapy, które są symulowane osobno pod warunkiem, że oceniane są również przejścia między poszczególnymi etapami. Kiedy do wytwarzania ATMP wykorzystywany jest zamknięty system, symulacja procesu powinna koncentrować się na działaniach związanych z podłączeniami do systemu zamkniętego.

9.58. W przypadku wytwarzania różnych rodzajów ATMP można rozważyć podejście oparte na regułach określenia grup i macierzy (ang. bracketing and matrix). W ramach podejścia związanego z grupowaniem tylko próby na niektórych skrajnych czynnikach projektowych zostałyby poddane pełnej symulacji procesu. Takie podejście można zaakceptować, jeśli postępowanie z różnymi produktami jest podobne (ten sam sprzęt i etapy procesu). W podejściu opartym na macierzy możliwe jest połączenie symulacji procesów dla różnych ATMP mających podobne etapy procesu pod warunkiem, że podejście oparte na macierzy objęło najgorszy przypadek. Łączne wykorzystanie grupowania i podejścia opartego na macierzy powinno być odpowiednio uzasadnione.

9.59. Napełnione pojemniki należy odwrócić w celu zapewnienia, że pożywka lub placebo dotyka wszystkich części pojemnika i jego zamknięcia. Napełnione pojemniki powinny być inkubowane. Wybór czasu trwania i temperatury inkubacji powinny być uzasadnione i odpowiednie dla procesu podlegającego symulacji i wybranego podłoża lub placebo.

9.60. Należy zidentyfikować wszystkie zanieczyszczenia z napełnionych pojemników. Wyniki należy oceniać, w szczególności w odniesieniu do jakości produktu i odpowiedniości procesu produkcyjnego. Celem powinien być brak wzrostu mikroorganizmów. Każdy wykryty wzrost mikroorganizmów powinien zostać zbadany. Jeżeli wykrycie wzrostu mikroorganizmów wskazuje na potencjalny błąd systemowy, należy ocenić potencjalny wpływ na serie wyprodukowane od czasu ostatniego pomyślnie zakończonego badania symulacyjnego procesu oraz należy podjąć odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze.

9.61. Badanie symulacyjne jako wsparcie walidacji wstępnej powinno być wykonane z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla procesu wytwarzania.

9.62. Symulacja procesu (jedna próba symulacyjna) powinna być powtarzana okresowo, aby zapewnić ciągłą zdolność procesu i personelu do zagwarantowania wytwarzania w warunkach aseptycznych. Częstotliwość powinna być określona na podstawie oceny ryzyka, ale zazwyczaj nie powinna być niższa niż jeden raz na sześć miesięcy (dla każdego procesu wytwarzania).

9.63. Jednak w przypadku nieczęstej produkcji (tj. jeżeli odstęp czasu między produkcją dwóch serii jest dłuższy niż sześć miesięcy) dopuszczalne jest, aby badanie symulacyjne procesu odbywało się tuż przed produkcją kolejnej serii, pod warunkiem że wyniki badania symulacyjnego procesu są dostępne przed rozpoczęciem produkcji. Niemniej jednak w przypadku długich okresów braku aktywności (tj. ponad jeden rok) walidacja przed ponownym uruchomieniem produkcji powinna zostać wykonana z trzema próbami symulacyjnymi.

9.64. Rozważając częstotliwość badania symulacyjnego, wytwórca musi również uwzględnić znaczenie testu napełniania pożywką podczas szkolenia operatorów i ich zdolność do pracy w środowisku aseptycznym (zobacz pkt 3.12–3.19).

9.65. Symulacja procesu powinna być również prowadzona w przypadkach, gdy są wprowadzane istotne zmiany w procesie (np. zmiana systemu HVAC, urządzeń itd.). W tym przypadku są wymagane trzy próby symulacyjne.

Sterylizacja

9.66. Zastosowane procesy sterylizacji powinny być odpowiednie w odniesieniu do specyficznych cech produktu. W szczególności gdy wymagana jest sterylizacja materiałów wyjściowych (np. matryc chemicznych) oraz surowców i substancji pomocniczych, należy zapewnić, że zastosowany proces sterylizacji (np. termiczny, napromienianie, filtracja lub dezaktywacja chemiczna) jest skuteczny pod względem usuwania zanieczyszczenia przy jednoczesnym zachowaniu aktywności materiałów wyjściowych, surowców i substancji pomocniczych.

9.67. Zastosowane procesy sterylizacji powinny być zwalidowane. Należy zwrócić szczególną uwagę, gdy przyjęta metoda sterylizacji nie jest zgodna z Farmakopeą Europejską. Dodatkowe wymagania dotyczące metod sterylizacji znajdują się w Aneksie 1 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia.

9.68. Roztwory lub płyny, których nie można wysterylizować w opakowaniu końcowym, powinny być filtrowane przez sterylny filtr o nominalnej wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o co najmniej równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów do uprzednio wysterylizowanego pojemnika.

9.69. Filtr nie powinien mieć negatywnego wpływu na produkt, np. przez usunięcie składników lub uwalnianie do niego substancji. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzana przed użyciem w przypadku podejrzenia, że filtr może być uszkodzony, a także powinna być potwierdzona przez testowanie w linii natychmiast po użyciu za pomocą odpowiedniej metody, np. testu pęcherzykowego, dyfuzyjnego, wodnego lub ciśnieniowego. Jeżeli sprawdzenie integralności filtra nie jest możliwe, np. w przypadku serii o małych wielkościach, można zastosować podejście alternatywne, które powinno opierać się na ocenie ryzyka. Ten sam filtr nie powinien być używany do różnych serii. Ponadto ten sam filtr nie powinien być używany dłużej niż jeden dzień roboczy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.

Pozostałe zasady prowadzenia operacji

9.70. Krytyczne parametry jakości określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego powinny być monitorowane w odpowiednich odstępach czasu. Gdy jest to technicznie możliwe, oczekuje się ciągłego monitorowania kluczowych parametrów procesu, np. w bioreaktorach. Wszelkie odchylenia powinny być rejestrowane i wyjaśniane, a podjęte działania również powinny być udokumentowane.

9.71. Należy przeprowadzać i dokumentować wszelkie niezbędne kontrole środowiska (patrz pkt 4.43–4.63).

9.72. W przypadku stosowania urządzeń do chromatografii należy wdrożyć odpowiedni program kontroli matryc, osłon i związanego z nimi wyposażenia (dostosowany do ryzyka), gdy są one wykorzystywane w produkcji kampanijnej i w środowiskach wieloproduktowych. Należy unikać ponownego wykorzystania tej samej matrycy na różnych etapach przetwarzania. Każde takie ponowne użycie powinno być wspierane przez odpowiednie dane z walidacji. Należy określić kryteria akceptacji, warunki pracy, metody regeneracji, żywotność i metody sanityzacji lub sterylizacji kolumn chromatograficznych.

9.73. W przypadku gdy stosuje się promieniowanie jonizujące do wytwarzania ATMP, należy zastosować wymagania określone w Aneksie 12 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia.

Pakowanie

9.74. Odpowiedniość materiałów opakowaniowych bezpośrednich należy zapewnić, uwzględniając właściwości produktu i warunki przechowywania (np. produkty, które powinny być przechowywane w bardzo niskiej temperaturze). Specyfikacje określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego powinny być przestrzegane.

9.75. Poziom dokumentacji dotyczącej wykazania odpowiedniości materiału opakowaniowego bezpośredniego powinien być dostosowany do fazy rozwoju. W przypadku wytwarzania zarejestrowanych ATMP należy udokumentować wybór, kwalifikację, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów opakowaniowych bezpośrednich.

9.76. ATMP powinny być odpowiednio pakowane, aby utrzymać jakość produktu podczas przechowywania, przemieszczania i transportu. Szczególną uwagę należy zwrócić na zamknięcie pojemników, tak aby zapewnić ich integralność i jakość produktu. Dla zarejestrowanych ATMP procedury zamykania powinny zostać zwalidowane, a ich skuteczność powinna być weryfikowana w odpowiednich odstępach czasu. Walidacja z zastosowaniem materiałów zastępczych jest dopuszczalna, gdy dostępność materiałów jest ograniczona.

9.77. Należy sprawdzić, czy wszystkie czytniki kodów elektronicznych, liczniki etykiet lub podobne urządzenia działają poprawnie. Etykiety powinny być odpowiednie do warunków transportu i przechowywania, np. w bardzo niskich temperaturach.

9.78. Przed rozpoczęciem operacji etykietowania produktu obszar pracy i każdy używany sprzęt powinny być czyste i wolne od jakichkolwiek produktów, materiałów lub dokumentów, które nie są wymagane podczas bieżących operacji. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć pomieszania produktów i chronić produkt przed ryzykiem zanieczyszczenia.

Pakowanie – dodatkowe wymagania dotyczące badanych ATMP

9.79. Pakowanie i etykietowanie badanych ATMP jest bardziej złożone i bardziej podatne na błędy, które są trudniejsze do wykrycia, niż w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, szczególnie w przypadku zastosowania produktów „zaślepionych” o podobnym wyglądzie. Dlatego należy podjąć specjalne środki ostrożności.

9.80. Podczas pakowania badanych ATMP może być konieczne prowadzenie czynności dotyczących różnych produktów na tej samej linii pakującej w tym samym czasie. Ryzyko pomieszania produktów należy zminimalizować przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, jeśli to właściwe, oraz odpowiedniego szkolenia personelu.

9.81. Etykietowanie badanych ATMP powinno być zgodne z wymaganiami rozporządzenia nr 536/2014. Jeżeli konieczna jest zmiana terminu ważności, należy dołączyć dodatkową etykietę do badanego ATMP. Dodatkowa etykieta powinna podawać nowy termin ważności i powtórzyć numer serii. Ze względu na kontrolę jakości może on być nałożony na stary termin ważności, ale nie na pierwotny numer serii.

9.82. Przepakowywanie i ponowne etykietowanie powinny być wykonywane przez odpowiednio wyszkolony personel zgodnie z określonymi standardowymi procedurami operacyjnymi oraz powinny być sprawdzone przez drugą osobę.

9.83. Tam, gdzie produkty są „zaślepiane", system zaślepiania należy opisać w Podstawowej Dokumentacji Produktu (patrz pkt 6.16–6.24). W przypadku gdy wytwórcy przekazano odpowiedzialność za generowanie kodów randomizacji, wytwórca powinien umożliwić dostęp do informacji o „odślepianiu" właściwemu personelowi odpowiedzialnemu za prowadzenie badania klinicznego w miejscu jego prowadzenia, zanim zostaną dostarczone badane produkty lecznicze. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć niezamierzonego „odślepiania" w wyniku zmian w wyglądzie między różnymi seriami materiałów opakowaniowych.

Produkty końcowe

9.84. Zgodnie z ogólną zasadą produkty końcowe należy poddać kwarantannie do czasu ich zwolnienia na warunkach ustalonych przez wytwórcę zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego. Uznaje się jednak, że ze względu na krótki okres przydatności do użycia fizyczna lub administracyjna kwarantanna ATMP nie zawsze jest możliwa. Zwolnienie produktów przed zakończeniem wszystkich badań kontroli jakości jest omówione w pkt 11.37–11.42.

9.85. Wypełnione pojemniki z produktami do podawania pozajelitowego powinny być kontrolowane indywidualnie pod kątem zanieczyszczenia czynnikami zewnętrznymi lub innych wad. Gdy przeprowadza się badanie wizualnie, powinno być ono wykonane w odpowiednich warunkach oświetlenia i tła.

9.86. Każda wykryta wada powinna zostać zarejestrowana i wyjaśniona. Wymagania określone w pkt 14.10–14.18 mają również zastosowanie w przypadku wykrytych na tym etapie wad.

9.87. Produkty końcowe są przechowywane w odpowiednich warunkach w celu zachowania jakości produktu i zapobiegania pomieszaniu. Szczególną uwagę należy zwrócić na wdrożenie odpowiednich środków zapobiegających pomieszaniu produktów autologicznych i innych produktów do tego przeznaczonych, tj. produktów przeznaczonych dla konkretnych pacjentów.

Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone

9.88. Materiały odrzucone powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane oddzielnie w wyznaczonych obszarach (np. pod zamknięciem). Materiały wyjściowe i surowce powinny być zwracane dostawcom lub usuwane ze środowiska produkcyjnego. Gdy jakiekolwiek działania zostaną podjęte, powinno to zostać zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.

9.89. Powtórne przetwarzanie produktów odrzuconych powinno być stosowane wyjątkowo. W przypadku zarejestrowanych ATMP powtórne przetwarzanie jest dozwolone tylko wtedy, gdy taka możliwość jest przewidziana w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W przypadku badanych ATMP należy poinformować właściwe organy kompetentne, gdy wyjątkowo przeprowadza się powtórne przetwarzanie.

9.90. Ponadto użycie materiałów powtórnie przetworzonych jest możliwe tylko wtedy, gdy nie ma to wpływu na jakość produktu końcowego, a specyfikacje są spełnione. Potrzeba przeprowadzenia dodatkowych badań produktu końcowego, który został powtórnie przetworzony lub do którego został dodany powtórnie przetworzony produkt, powinna zostać oceniona przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości. Należy przechowywać zapisy z operacji powtórnego przetwarzania. Certyfikacja przez osobę wykwalifikowaną jest wymagana przed zwolnieniem produktu.

9.91. Produkty zwrócone, które znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, powinny być oznaczone jako zwrócone i oddzielone, aby nie były dostępne do dalszego zastosowania w praktyce klinicznej, z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie odpowiednia po ich krytycznej ocenie przez osobę odpowiedzialną za kontrolę jakości.

Kwalifikacja i walidacja – kwalifikacja pomieszczeń i urządzeń

10.10. Pomieszczenia i urządzenia używane do wytwarzania ATMP są kwalifikowane. Kwalifikacja pomieszczeń i urządzeń jest prowadzona w celu wykazania, że pomieszczenia i urządzenia są odpowiednie do zamierzonych operacji.

10.11. Decyzje dotyczące zakresu i stopnia kwalifikacji powinny być podejmowane w oparciu o udokumentowaną ocenę ryzyka. Ocena ryzyka jest brana pod uwagę w momencie wybierania strategii przeprowadzenia kwalifikacji pomieszczeń i urządzeń.

10.12. Pomieszczenia czyste są kwalifikowane zgodnie z normą ISO 14644-1 i poddawane rekwalifikacji w odpowiednich odstępach czasu zgodnie z normą ISO 14644-2. W szczególności raz w roku przeprowadza się okresowe badania klasyfikacyjne (zgodnie z ISO 14644-1), jednakże częstotliwość może zostać wydłużona na podstawie oceny ryzyka, a zakres systemu monitorowania oraz dane powinny być zgodne z limitami akceptacji lub poziomami zdefiniowanymi w planie monitorowania.

10.13. Jeżeli stosowane są systemy skomputeryzowane, ich walidacja powinna być proporcjonalna do wpływu tych systemów na jakość produktu. Zasady odnoszące się do walidacji systemów skomputeryzowanych są określone w Aneksie 11 załącznika nr 5 do niniejszego rozporządzenia. W przypadku systemów skomputeryzowanych wspomagających procesy krytyczne są ustanowione zasady postępowania w celu zapewnienia ciągłości w przypadku awarii systemu (np. system manualny lub alternatywny).

10.14. W odniesieniu do badanych ATMP należy co najmniej zweryfikować, czy systemy zapewniające wymaganą jakość powietrza (zgodne z normami ISO 14644-1 i ISO 14664-2) oraz pomieszczenia są odpowiednie w celu zapewnienia właściwej kontroli ryzyka zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i cząstkami mechanicznymi. Każdy inny aspekt pomieszczeń, który jest krytyczny w odniesieniu do konkretnych zagrożeń wynikających z zamierzonego procesu produkcyjnego, jest kwalifikowany (np. środki ograniczające rozprzestrzenianie się zanieczyszczeń podczas używania wirusowych wektorów replikujących). Urządzenia krytyczne również podlegają kwalifikacji.

10.15. Przed rozpoczęciem wytwarzania nowego typu ATMP w pomieszczeniach już skwalifikowanych wytwórca powinien ocenić konieczność ponownej rekwalifikacji, biorąc pod uwagę specyficzne ryzyka i właściwości nowego procesu wytwarzania lub nowego produktu. Na przykład, jeśli pomieszczenia zostały skwalifikowane dla procesów otwartych, a zostanie wprowadzony proces zamknięty, można przyjąć, że istniejąca kwalifikacja pomieszczenia obejmuje najgorszy przypadek, a zatem rekwalifikacja nie jest konieczna. Przeciwnie, gdy pomieszczenia zostały poddane kwalifikacji dla prostych procesów wytwarzania, a zostanie wprowadzony bardziej złożony proces, który może np. wymagać dodatkowego poziomu zabezpieczeń, rekwalifikacja jest wymagana. Podobnie, jeśli zostanie wprowadzona znacząca zmiana w układzie pomieszczeń, wówczas należy przeprowadzić ocenę w celu określenia, czy wymagana jest rekwalifikacja.

10.16. Pomieszczenia i urządzenia są poddawane ponownej ocenie w określonych odstępach czasu w celu potwierdzenia, że są one odpowiednie do zamierzonych operacji.

Etapy procesu kwalifikacji

10.17. Ustanowienie specyfikacji wymagań użytkownika: wytwórca lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny powinien określić specyfikacje pomieszczeń i urządzeń. Specyfikacja wymagań użytkownika powinna zapewniać, że krytyczne cechy jakościowe produktu i zidentyfikowane ryzyka związane z procesami wytwórczymi są odpowiednio uwzględnione (np. środki zapobiegające zanieczyszczeniu krzyżowemu w przedsiębiorstwie, gdzie wytwarza się wiele produktów). Odpowiedniość materiałów, z których zbudowane są części urządzenia mające kontakt z produktem, powinny być również określone jako część specyfikacji wymagań użytkownika.

10.18. Kwalifikacja projektu (zwana dalej „DQ") – w ramach kwalifikacji projektu wykazuje się i dokumentuje zgodność specyfikacji wymagań użytkownika z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

10.19. Weryfikacja zgodności z wymaganiami zawartymi w specyfikacji wymagań użytkownika – wytwórca lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny powinien zweryfikować, czy pomieszczenia i wyposażenie spełniają wymagania zawarte w specyfikacji wymagań użytkownika i są zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Zazwyczaj weryfikacja obejmuje następujące etapy:

10.20. Kwalifikacja instalacyjna (zwana dalej „IQ"): Należy co najmniej sprawdzić, czy:

1) elementy, urządzenia, rurociągi i inne instalacje zostały zainstalowane zgodnie ze specyfikacją wymagań użytkownika;
2) instrukcje obsługi i konserwacji zostały dostarczone, jeżeli dotyczy;
3) aparatura kontrolno-pomiarowa jest odpowiednio kalibrowana i, gdy ma to zastosowanie, powiązane alarmy działają.

10.21. Kwalifikacja operacyjna (zwana dalej „OQ”) obejmuje testy potwierdzające, że pomieszczenia i urządzenia działają tak, jak to zaprojektowano (w tym w warunkach najgorszego przypadku).
10.22. Kwalifikacja procesowa (zwana dalej „PQ”) obejmuje testy potwierdzające, że pomieszczenia i urządzenia działają w sposób ciągły zgodnie z wymaganiami zamierzonego procesu wytwarzania (zakładając warunki najgorszego przypadku). Dopuszcza się przeprowadzenie kwalifikacji procesowej z wykorzystaniem zamienników lub materiałów symulujących produkt.
10.23. Wszelkie odchylenia są wyjaśniane przed przejściem do kolejnego etapu kwalifikacji. Jednakże w niektórych przypadkach dopuszcza się jednoczesne wykonanie IQ, OQ i PQ. Dopuszcza się również jednoczesne wykonanie walidacji procesu z PQ.
10.24. W przypadku gdy transport i instalacja nie mają wpływu na funkcjonalność urządzenia, przegląd dokumentacji i pewne testy mogą być przeprowadzone w siedzibie dostawcy (np. przez fabryczny test akceptacyjny), bez konieczności powtarzania odpowiednich elementów IQ lub OQ w miejscu wytwarzania.
10.25. Podobnie w przypadku walidacji kilku identycznych elementów urządzenia dopuszcza się, aby wytwórca ustanowił odpowiednią strategię badań opartą na ocenie ryzyka.

Dokumentacja kwalifikacyjna

10.26. Sporządza się raport podsumowujący wyniki i wnioski z przeprowadzonej kwalifikacji. W przypadku dokumentów dostarczanych przez strony trzecie (np. dostawców, instalatorów) wytwórca ATMP lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny ocenia, czy dostarczona dokumentacja jest wystarczająca lub czy powinny być przeprowadzone dodatkowe testy w celu potwierdzenia odpowiedniości urządzeń (np. kiedy brak jest pełnej informacji w odniesieniu do zamierzonego procesu wytwarzania, jeżeli urządzenie ma być używane w inny sposób niż zgodnie z przewidzianym przez producenta urządzenia itp.).
10.27. Jeżeli kwalifikacja pomieszczeń lub urządzeń jest zlecana stronie trzeciej, mają również zastosowanie zasady zawarte w pkt 13.10–13.19.

Walidacja czyszczenia

10.28. Należy zwalidować procedury stosowane do czyszczenia narzędzi i części sprzętu wielorazowego użytku, które mają kontakt z produktem.
10.29. Walidacja czyszczenia jest udokumentowanym dowodem, że dana procedura czyszczenia efektywnie i w sposób powtarzalny usuwa zanieczyszczenia, pozostałości po poprzednim produkcie i środkach czyszczących poniżej uprzednio ustalonego limitu. Może występować więcej niż jeden sposób przeprowadzania walidacji czyszczenia. Celem jest wykazanie, że proces czyszczenia stale spełnia wcześniej określone kryteria akceptacji. Ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego i endotoksynami należy odpowiednio ocenić.
10.30. Przy opracowywaniu strategii walidacji czyszczenia bierze się pod uwagę następujące elementy:
1) zidentyfikowanie czynników, które wpływają na skuteczność procesu czyszczenia (np. operatorzy, czas płukania, czyszczenie sprzętu i ilość stosowanych środków czyszczących), w przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników w badaniach walidacji czyszczenia należy zastosować najgorszy przypadek;
2) odstęp czasu między wytwarzaniem i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym użyciem, aby określić maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między tymi działaniami;
3) stosowanie materiałów symulujących może być uzasadnione w przypadku niedoboru materiałów wyjściowych.
10.31. Procedury czyszczenia ściśle powiązanych ATMP nie muszą być indywidualnie zwalidowane. Jest akceptowalne jedno badanie walidacyjne, które uwzględnia najgorszy przypadek.
10.32. Walidację czyszczenia należy opisać w dokumencie, który powinien obejmować:
1) szczegółowe procedury czyszczenia dla każdego elementu urządzenia: podejścia polegające na grupowaniu (projekt zakłada, że walidacja skrajnych warunków jest reprezentatywna dla walidacji pośrednich poziomów) są dopuszczalne, jeżeli zostanie to odpowiednio uzasadnione (np. czyszczenie zbiorników procesowych o tym samym rodzaju konstrukcji, ale o różnej pojemności); jeśli podobne typy urządzeń są zgrupowane razem, należy uzasadnić wybór specyficznego urządzenia do walidacji czyszczenia; wybór urządzenia powinien być reprezentatywny dla najgorszego przypadku (np. zbiornika o większej pojemności);
2) procedura próbkowania: próby należy pobrać 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; w przypadku wymazów należy pobrać próby z miejsca określonego jako najgorszy przypadek; należy wykazać, że odzysk z urządzenia

jest możliwy dla stykającego się z nim produktu oraz stosowanego materiału próbnika i dla każdej użytej metody; odzysk z wszystkich próbkowanych z urządzenia materiałów mających kontakt z produktem musi być udowodniony dla wszystkich metod próbkowania;
3) zastosowane zwalidowane metody analityczne;
4) kryteria akceptacji, w tym naukowe uzasadnienie ustanowienia określonych limitów.

10.33. W celu udowodnienia, że metoda czyszczenia jest zwalidowana, procedura czyszczenia powinna być wykonana odpowiednią liczbę razy wyznaczoną na podstawie oceny ryzyka i spełniać kryteria akceptacji (zwykle co najmniej trzy kolejne serie). Walidacja czyszczenia może być zredukowana lub jest niewymagana, jeśli w procesie wytwarzania używane są materiały jednorazowego użytku.

10.34. Wizualna kontrola czystości jest ważną częścią kryteriów akceptacji walidacji czyszczenia. Jednak nie jest akceptowalne zastosowanie jej jako samodzielnego kryterium. Nie akceptuje się powtarzania czyszczenia i badań aż do osiągnięcia dopuszczalnego poziomu pozostałości.

Walidacja czyszczenia – podejście do badanych ATMP

10.35. W przypadku badanych ATMP akceptowalna jest weryfikacja czyszczenia. W takich przypadkach powinny istnieć dowody z przeprowadzenia weryfikacji, do uzasadnienia wniosku, że urządzenie jest czyste i gotowe do dalszego użycia.

Walidacja procesu

10.36. Walidacja procesu to udokumentowany dowód, że proces wytwarzania nieprzerwanie prowadzi do zamierzonych rezultatów zgodnych z określonymi parametrami. Z uwagi na właściwości materiałów wyjściowych uznaje się, że pewien stopień zróżnicowania produktu końcowego jest integralną cechą ATMP. Z tego względu celem walidacji procesu wytwarzania ATMP jest wykazanie, że właściwości wytworzonego produktu leczniczego zawierają się w określonym zakresie zgodnym z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

10.37. Podejście do procesu walidacji powinno być określone w protokole walidacji. Protokół powinien definiować i uzasadniać, jeśli dotyczy, krytyczne parametry procesu, krytyczne cechy jakości i odpowiednie kryteria akceptacji oparte na wiedzy o procesie oraz danych uzyskanych w trakcie rozwoju. Przyjęte podejście powinno być odpowiednio uzasadnione. W stosownych przypadkach w protokole należy określić inne, niekrytyczne cechy i parametry procesu, które należy zbadać lub monitorować w trakcie walidacji. Należy uzasadnić wybór tych parametrów.

10.38. W protokole należy również uwzględnić:
1) wykaz urządzeń i obszarów używanych w procesie – uwzględniając urządzenia pomiarowe, monitorujące i rejestrujące – wraz z ich statusem kalibracji;
2) wykaz metod analitycznych wraz ze sposobem ich walidacji, jeżeli dotyczy;
3) proponowane kontrole międzyoperacyjne wraz z kryteriami akceptacji i uzasadnienie ich wyboru;
4) dodatkowe badania, jeśli są wymagane, z kryteriami akceptacji;
5) plan poboru prób i jego uzasadnienie;
6) metody rejestracji i oceny wyników;
7) opis procesu certyfikacji i zwalniania serii, jeżeli ma zastosowanie;
8) specyfikacje produktu końcowego zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

10.39. Jest akceptowalne, że minimum trzy kolejne serie wytworzone w rutynowych warunkach wystarczą do przeprowadzenia walidacji procesu. Inna liczba serii może być uzasadniona po przeanalizowaniu, czy stosowane są standardowe metody wytwarzania, czy podobne produkty lub procesy są już prowadzone w tym miejscu wytwarzania, jaka jest zmienność materiałów wyjściowych (autologiczne czy alogeniczne), jakie są wskazania kliniczne (np. choroby rzadkie, gdy zostanie wytworzonych tylko kilka serii).

10.40. Ograniczona dostępność komórek albo tkanek typowa dla większości ATMP wymaga opracowania pragmatycznego podejścia. Podejście do walidacji procesu powinno uwzględniać dostępną ilość tkanek albo komórek i powinno koncentrować się na uzyskaniu maksymalnej wiedzy o procesie z każdej wytworzonej serii. Zredukowanie walidacji procesu, o ile to możliwe, powinno być zrównoważone przez dodatkowe badania międzyoperacyjne, których wyniki potwierdzą odpowiedni przebieg procesu.

Walidacja przy użyciu materiałów zastępczych

10.41. Wykorzystanie materiału zastępczego może być akceptowalne, jeżeli występuje niedobór materiału wyjściowego (np. autologicznego ATMP, alogenicznego materiału od zgodnego dawcy, alogenicznego materiału, dla którego nie założono macierzystego banku komórek). Reprezentatywność zastępczego materiału wyjściowego należy ocenić, uwzględniając np. wiek dawcy, wykorzystywanie materiału pochodzącego od zdrowych dawców, użycie innej części anatomicznej (np. kości udowej zamiast kości

biodrowej), inne cechy materiału (np. zastosowanie innych, odpowiednich typów komórek lub wykorzystanie komórek uzyskanych z wyższych pasaży niż to przewidziane w specyfikacji produktu).

10.42. Tam, gdzie to możliwe, należy rozważyć uzupełnienie zastępczych materiałów próbami rzeczywistych materiałów wyjściowych i zastosować je w kluczowych aspektach procesu wytwarzania. Np. dla ATMP opartych na modyfikacji komórek autologicznych stosowanych w celu leczenia zaburzeń genetycznych walidacja procesu z użyciem komórek autologicznych (zmienionych pod wpływem warunków) może być ograniczona do tych etapów procesu, które koncentrują się na genetycznej modyfikacji. Inne aspekty mogą być zwalidowane przy zastosowaniu odpowiednich, reprezentatywnych komórek zastępczych.

Walidacja równoczesna

10.43. Ze względu na ograniczoną dostępność materiałów wyjściowych lub gdy istnieje istotny stosunek korzyści do ryzyka dla pacjenta, może być zaakceptowana walidacja równoczesna. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej powinna być uzasadniona, a protokół walidacji opracowany. Regularne przeglądy danych z wytwarzania serii powinny być następnie stosowane w celu potwierdzenia, że proces zapewnia zgodność ze specyfikacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

10.44. W przypadku wyboru walidacji równoczesnej należy zapewnić wystarczające dane do wykazania, że seria spełnia określone kryteria. Wyniki i wnioski powinny być formalnie udokumentowane i dostępne dla Osoby Wykwalifikowanej przed certyfikacją serii.

Strategia walidacji dla pokrewnych produktów

10.45. Gdy ta sama platforma wytwarzania jest stosowana dla kilku pokrewnych produktów (np. genetycznie modyfikowanych komórek, w których wektory wirusowe są wytworzone według takiego samego procesu), zakres walidacji dla każdego nowego produktu powinien być oparty na uzasadnionej i udokumentowanej analizie ryzyka procesu. Powinien być wzięty pod uwagę zakres wiedzy o procesie, w tym dane z przeprowadzonych wcześniej walidacji, każdego istotnego etapu wytwarzania. Zatem jeśli pewne etapy wytwarzania pozostają takie same, to można ograniczyć walidację tylko do etapów będących nowymi w procesie.

Walidacja procesu – badane ATMP

10.46. Nie jest wymagane, aby proces wytwarzania badanych ATMP był zwalidowany, jednakże odpowiedni monitoring oraz środki kontroli muszą być wdrożone w celu zapewnienia zgodności z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. Ponadto procesy aseptyczne oraz, jeśli dotyczy, procesy sterylizacji powinny być zwalidowane.

10.47. Dane z walidacji lub oceny procesu powinny być gromadzone przez cały czas rozwoju. Zaznaczyć trzeba, że w odniesieniu do badań klinicznych, które mają być dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne jest, aby wykazać, że proces wytwarzania badanych ATMP zapewnia powtarzalną produkcję.

Walidacja metod analitycznych

10.48. Walidacja metod analitycznych ma na celu zapewnienie, że metody analityczne są odpowiednie do zamierzonego celu. Procedury analityczne, które opisano w Farmakopei Europejskiej albo w farmakopei państwa członkowskiego lub też gdy są związane ze szczegółową monografią produktu i są wykonywane zgodnie z monografią, zazwyczaj uznawane są za zwalidowane. W takich przypadkach należy zweryfikować przydatność metody do zamierzonego celu.

10.49. Wszystkie metody analityczne należy zwalidować na etapie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Walidacja metod analitycznych – badane ATMP

10.50. Podczas rozwoju klinicznego stosowane jest podejście stopniowe:

1) eksploracyjne badanie kliniczne i pierwsze zastosowanie u ludzi – należy zwalidować badanie jałowości i obciążenie mikrobiologiczne; dodatkowo powinny zostać zwalidowane również inne badania mające na celu zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta (np. kiedy stosowane są wektory retrowirusowe, należy zwalidować metodę analityczną do badania obecności części retrowirusa zdolnego do replikacji);
2) w trakcie rozwoju klinicznego należy potwierdzić przydatność metod analitycznych stosowanych do oceny krytycznych cech jakościowych (np. usuwania lub inaktywacji wirusa lub innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego), nie jest wymagana pełna walidacja; badania aktywności biologicznej należy zwalidować przed głównymi badaniami klinicznymi;
3) główne badania kliniczne: należy zwalidować metody analityczne stosowane w celu zwolnienia serii i badań stabilności.

Walidacja warunków transportu

10.51. Warunki transportu mogą mieć znaczący wpływ na jakość ATMP. Warunki transportu należy zdefiniować na piśmie.

10.52. Należy wykazać prawidłowość zdefiniowanych warunków transportu (np. temperatury, rodzaju pojemnika).

10.53. Spełnienie zdefiniowanych warunków transportu wykracza poza zakres wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i nie wchodzi w zakres odpowiedzialności wytwórcy, chyba że odpowiedzialność taka jest przyjmowana w drodze umowy.

Osoba Wykwalifikowana i zwalnianie serii – zasady ogólne

11.10. Każde miejsce wytwarzania ATMP w Europejskim Obszarze Gospodarczym musi posiadać co najmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną. Dopuszcza się, że dwa miejsca lub więcej miejsc wytwarzania mają do dyspozycji tę samą Osobę Wykwalifikowaną pod warunkiem, że nie będzie to negatywnie wpływać na wypełnianie, w sposób ciągły, obowiązków Osoby Wykwalifikowanej w danych miejscach wytwarzania.

11.11. Z zastrzeżeniem pkt 11.53–11.54 serie ATMP powinny być zwolnione do obrotu, do użytku w badaniach klinicznych lub dostarczone na rynek wyłącznie po certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Dopóki seria nie zostanie zwolniona, powinna pozostać w miejscu wytwarzania lub powinna być wysłana w statusie kwarantanny do innego miejsca wytwarzania, zatwierdzonego w tym celu przez kompetentne władze. Istnieją zabezpieczenia zapewniające, że serie, które nie zostały certyfikowane przez Osobę Wykwalifikowaną, nie zostaną zwolnione. Mogą to być zabezpieczenia fizyczne, np. fizyczne rozdzielenie serii i użycie etykiet, albo elektroniczne rozdzielenie, m.in. przy zastosowaniu systemów skomputeryzowanych. W przypadku gdy serie, które nie zostały certyfikowane, są przewożone z jednego miejsca wytwarzania do innego, powinny zostać zastosowane zabezpieczenia zapobiegające przedwczesnemu zwolnieniu serii.

Osoba Wykwalifikowana

11.12. Oprócz wymagań przewidzianych dla Osoby Wykwalifikowanej dodatkowo Osoba Wykwalifikowana certyfikująca ATMP musi posiadać wykształcenie i doświadczenie odpowiednie do charakterystyki tych produktów, włączając w to biologię komórki i tkanki, techniki biotechnologiczne, przetwarzanie komórek, badania charakterystyki i efektywności działania. Osoby Wykwalifikowane powinny posiadać szczegółową wiedzę na temat rodzaju ATMP i etapów wytwarzania, za które ponoszą odpowiedzialność.

11.13. Główną odpowiedzialnością Osoby Wykwalifikowanej jest sprawdzenie i certyfikacja, że każda seria wyprodukowana na terenie Unii Europejskiej została wytworzona i skontrolowana zgodnie z:

1) wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenia badania klinicznego;
2) odpowiednimi przepisami dotyczącymi wytwarzania produktów leczniczych, w tym z Dobrą Praktyką Wytwarzania;
3) odpowiednimi specyfikacjami produktu w kraju przeznaczenia (w przypadku eksportu).

11.14. Osoby Wykwalifikowane powinny mieć dostęp do:

1) niezbędnych informacji zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego w celu oceny, czy odpowiednie wymagania zostały spełnione, oraz
2) odpowiednich danych dotyczących całego procesu wytwarzania ATMP, w tym działań związanych z importem, jeżeli dotyczy.

Importowane ATMP

11.15. W przypadku importu badanych ATMP Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że jakość serii jest zgodna z warunkami pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego (w tym z warunkami Podstawowej Dokumentacji Produktu) i że została wytworzona zgodnie z wymaganiami jakościowymi co najmniej równoważnymi z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej.

11.16. W przypadku importu ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Osoba Wykwalifikowana zapewnia, że jakość serii jest zgodna z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym przez przeprowadzenie pełnej analizy jakościowej i ilościowej substancji czynnej, jak również wykonanie wszelkich innych niezbędnych kontroli. Uznaje się jednak, że w odniesieniu do ATMP nie zawsze możliwe jest oddzielenie substancji czynnej od produktu końcowego. Strategia ponownego badania powinna odbywać się zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

11.17. Ponadto uzasadnione może być poleganie na badaniach przeprowadzonych w państwie trzecim w przypadku gdy ilość dostępnego materiału jest ograniczona (np. produktów autologicznych) lub krótki

termin ważności produktu utrudnia powtórne badanie zwolnieniowe. W takich przypadkach badania w państwie trzecim powinny być prowadzone w miejscach wytwarzania posiadających certyfikat Dobrej Praktyki Wytwarzania uznawany w krajach Unii Europejskiej (w przypadku ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu) lub w warunkach równorzędnych do tych, które są stosowane w Unii Europejskiej (w przypadku badanych ATMP).

11.18. W przypadku gdy Osoba Wykwalifikowana chce polegać na badaniach prób pobranych w państwie trzecim, warunki transportu i przechowywania powinny być odpowiednie, aby zapewnić, że próby pobrane w państwie trzecim są reprezentatywne dla serii.

11.19. We wszystkich przypadkach warunki przechowywania i transportu należy sprawdzić przed certyfikacją każdej serii; warunki te muszą być zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego.

Uznawanie oceny stosowania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania przeprowadzonej przez strony trzecie, np. audyty

11.20. W niektórych przypadkach Osoba Wykwalifikowana może opierać się na audytach przeprowadzanych przez strony trzecie, potwierdzających ogólną zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania w miejscach wytwarzania produktu. W takich przypadkach powinien istnieć wyraźny podział obowiązków, mają również zastosowanie wymagania określone w pkt 13.10–13.19.

11.21. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć dostęp do wszystkich dokumentów, które ułatwią przegląd wyników audytu i dalsze poleganie na działalności zlecanej na zewnątrz.

Udział więcej niż jednej Osoby Wykwalifikowanej

11.22. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego, może wziąć na siebie pełną odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania serii lub odpowiedzialność ta może być dzielona z innymi Osobami Wykwalifikowanymi, które dokonały potwierdzenia określonych etapów wytwarzania i kontroli serii.

11.23. 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, za które odpowiedzialne jest to miejsce wytwarzania.

11.24. W przypadku gdy w ocenie jednej serii bierze udział więcej niż jedna Osoba Wykwalifikowana, podział obowiązków między Osobami Wykwalifikowanymi w zakresie potwierdzania zgodności serii (w tym szczegóły odpowiedzialności za ocenę wszelkich odchyleń) są jasno ustalone w formie pisemnej.

11.25. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć dostęp do dokumentacji istotnej dla działań, za które bierze odpowiedzialność.

Zwalnianie serii – proces zwalniania serii do obrotu

11.26. Proces zwalniania serii składa się z etapów opisanych w pkt 11.27–11.34.

11.27. Zwalnianie serii wymaga sprawdzenia, że proces wytwarzania i badania serii został przeprowadzony zgodnie z obowiązującymi wymaganiami, w tym:

1) wszystkie etapy wytwarzania, w tym kontrole i badania, zostały przeprowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego;
2) specyfikacje dotyczące surowców, materiałów wyjściowych (łącznie z matrycami i urządzeniami, które są częścią składową ATMP) i materiałów opakowaniowych są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego;
3) w przypadku produktów autologicznych (lub scenariusza zgodności doboru dawcy) sprawdzono zgodność między pochodzeniem materiału wyjściowego a biorcą (należy sprawdzić informacje na temat pochodzenia komórek lub tkanek);
4) substancje pomocnicze użyte w wytwarzaniu produktu końcowego są odpowiedniej jakości i zostały wyprodukowane w odpowiednich warunkach;
5) dla ATMP stosowane wyroby medyczne spełniają odpowiednie, ogólne wymagania dotyczące bezpieczeństwa stosowania w ramach prawodawstwa unijnego dotyczącego wyrobów medycznych i są one odpowiednie do zastosowania w produktach leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej;
6) w stosownych przypadkach bezpieczeństwo wirusowe i mikrobiologiczne oraz TSE wszystkich materiałów użytych przy wytwarzaniu serii są zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego;
7) wszystkie wymagane kontrole wewnątrzprocesowe i sprawdzenia, w tym monitorowanie środowiska, zostały przeprowadzone i istnieją odpowiednie zapisy;

8) wyniki badań kontroli jakości produktu końcowego są zgodne z odpowiednimi specyfikacjami;
9) dane z programu ciągłego badania stabilności umożliwiają certyfikację;
10) wpływ wszelkich odchyleń dotyczących wytwarzania produktów lub badań został oceniony i wszelkie dodatkowe kontrole i badania są zakończone;
11) wszystkie dochodzenia związane z certyfikowaną serią zostały zakończone i umożliwiają certyfikację serii;
12) program inspekcji wewnętrznych jest realizowany;
13) istnieją odpowiednie ustalenia dotyczące magazynowania i transportu;
14) obecność zabezpieczeń, jeżeli dotyczy.

11.28. Podczas gdy Osoba Wykwalifikowana jest odpowiedzialna za zapewnienie, że powyższe weryfikacje zostaną wykonane, zadania te mogą zostać przekazane odpowiednio wyszkolonym pracownikom lub stronom trzecim.

11.29. W przypadku badanych ATMP, ilość dostępnych istotnych informacji będzie zależała od etapu rozwoju (np. wyroby medyczne stosowane w badanych produktach leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej mogą również znajdować się w fazie badań i w takich przypadkach rolą Osoby Wykwalifikowanej jest zapewnienie, że specyfikacje jakościowe ustalone przez producenta są przestrzegane). W odniesieniu do badanych ATMP ocena Osoby Wykwalifikowanej opiera się na wszystkich dostępnych danych i informacjach istotnych dla jakości badanych ATMP.

11.30. Certyfikacja serii produktu końcowego przez Osobę Wykwalifikowaną. Osoba Wykwalifikowana musi poświadczyć, że każda seria została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego oraz wszelkimi innymi stosownymi wymaganiami prawnymi, w tym z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

11.31. Certyfikacja jest odnotowana przez Osobę Wykwalifikowaną w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu, które muszą być aktualizowane na bieżąco. Rejestr lub równoważny dokument muszą pozostawać do dyspozycji właściwego organu kompetentnego przez rok po upływie terminu ważności serii, której dotyczy, lub co najmniej przez pięć lat po certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną, w zależności od tego, który termin jest dłuższy.

11.32. W odniesieniu do badanych ATMP dokumentacja certyfikacji musi być przechowywana przez okres co najmniej pięciu lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto danej serii.

11.33. Przypisanie statusu zwolnienia serii jest to czynność, która faktycznie zwalnia serię do sprzedaży, eksportu lub w przypadku badanych ATMP do użycia w badaniu klinicznym.

11.34. Powiadomienie przez Osobę Wykwalifikowaną miejsca zwalniania serii (patrz pkt 11.33) o tym, że certyfikacja miała miejsce, powinno być udokumentowane i jednoznaczne.

Zwalnianie serii – dodatkowe uwagi dotyczące badanych ATMP

11.35. Badane ATMP powinny pozostawać pod kontrolą sponsora do czasu zakończenia dwustopniowej procedury: certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną i zwolnienia przez sponsora do użycia w badaniu klinicznym. Proces zwalniania produktu do użycia w badaniu klinicznym powinien zostać uzgodniony między sponsorem i wytwórcą, z uwzględnieniem terminu ważności produktu. Oba etapy powinny być udokumentowane w odpowiedni sposób.

11.36. W wyjątkowych przypadkach może nastąpić przekazanie badanych ATMP z jednego ośrodka badawczego do drugiego. W takiej sytuacji Osoba Wykwalifikowana w porozumieniu ze sponsorem powinna ustalić szczegółowe warunki, na jakich powinno odbyć się przekazanie.

Zwolnienie serii przed uzyskaniem wyników badań kontroli jakości

11.37. Ze względu na krótki okres ważności niektóre ATMP mogą zostać zwolnione przed zakończeniem wszystkich badań kontroli jakości. W takim przypadku możliwe jest przeprowadzenie procedury certyfikacji i zwolnienia serii na różnych etapach, np. opisanej w pkt 11.38 i 11.39.

11.38. Ocena przez wyznaczoną osobę lub osoby zapisów wytwarzania serii, wyników monitoringu środowiska, jeżeli są dostępne, oraz dostępnych wyników badań analitycznych do przeglądu w ramach przygotowań do wstępnej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną, która umożliwi zwolnienie produktu do podania pacjentowi.

11.39. Ocena końcowych badań analitycznych i innych dostępnych informacji celem przeprowadzenia końcowej certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną.

11.40. Delegowanie zadań wyznaczonej osobie lub wyznaczonym osobom oraz opis procedury certyfikacji i zwalniania serii określone są w formie pisemnej.

11.41. Istnieje procedura opisująca środki, które należy podjąć, w tym współpracę z osobami zaangażowanymi w badania kliniczne, w przypadku gdy po zwolnieniu produktu uzyskano wyniki badań poza specyfikacją.

11.42. Uznaje się, że w przypadku ATMP produkty niezgodne ze specyfikacją nie zawsze są wynikiem błędów w procesie wytwarzania (np. czynniki idiopatyczne pacjenta). Należy zbadać wszystkie przypadki produktów niezgodnych ze specyfikacją, a w przypadku stwierdzenia błędu w procesie wytwarzania należy udokumentować odpowiednie działania korygujące lub zapobiegawcze podjęte w celu zapobieżenia powtórzeniu się. W przypadku powtarzających się odchyleń należy ocenić konieczność zmian w procesie wytwarzania.

Procedura zwalniania serii w przypadku wytwarzania w kilku miejscach wytwarzania

11.43. Proces wytwarzania ma kluczowe znaczenie dla jakości, bezpieczeństwa i skuteczności ATMP, dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie, że proces wytwarzania i metody kontroli są zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego oraz że są przestrzegane wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Proces certyfikacji i zwolnienia serii, a także rola Osoby Wykwalifikowanej są ważnym etapem w tym zakresie.

11.44. Mogą występować przypadki, w których wytwarzanie ATMP musi odbywać się w miejscach w pobliżu pacjenta (np. ATMP z krótkim terminem ważności, kliniczne korzyści wynikające z wykorzystywania świeżych komórek w przeciwieństwie do zamrożonego materiału wyjściowego lub produktu końcowego, itp.). W takich przypadkach wytwarzanie ATMP może odbywać się w wielu miejscach, tak aby dotrzeć do pacjentów w całej Unii Europejskiej (wytwarzanie zdecentralizowane). Taka sytuacja może wystąpić zarówno dla ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak i dla badanych ATMP.

11.45. Proces certyfikacji i zwalniania serii ma szczególne znaczenie w przypadku ATMP wytwarzanych w kilku miejscach wytwarzania, co zwiększa ryzyko zmienności produktu, w szczególności przez proces certyfikacji i zwolnienia serii należy zapewnić, aby każda seria zwolniona w dowolnym miejscu została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego, a także z innymi odpowiednimi przepisami prawa, w tym zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania. W tym celu należy wziąć pod uwagę następujące aspekty:

11.46. Należy ustanowić „główne miejsce", które powinno znajdować się w Unii Europejskiej. Główne miejsce jest odpowiedzialne za nadzór nad pozostałymi miejscami wytwarzania. W tym celu główne miejsce wykonuje, co najmniej, następujące zadania:

1) zapewnienie, że osoby zaangażowane w proces certyfikacji i zwolnienia serii są odpowiednio wykwalifikowane i przeszkolone do wykonywania swoich zadań, oraz
2) przeprowadzanie audytów w celu potwierdzenia, że proces certyfikacji i zwolnienia serii jest zgodny z procedurą.

11.47. Podmiot odpowiedzialny lub sponsor mogą być ustanowieni „głównym miejscem" w przypadkach, gdy podmiot odpowiedzialny lub sponsor są również wytwórcą.

11.48. Powinny być pisemna umowa lub pisemne uzgodnienia techniczne między głównym miejscem i pozostałymi miejscami określające odpowiedzialność każdej ze stron, w tym odpowiedzialność Osoby Wykwalifikowanej.

11.49. Etapy procesu certyfikacji i zwolnienia serii powinny być określone na piśmie (procedura). Zakres odpowiedzialności każdego miejsca wytwarzania oraz zaangażowanych uczestników powinien być jasno określony. Nie powinno być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się obowiązków personelu. W stosownych przypadkach proces powinien być opisany w odniesieniu do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego.

11.50. Osoba Wykwalifikowana ustanowiona w Unii Europejskiej powinna ponosić ostateczną odpowiedzialność za certyfikację serii. Powinna jednak istnieć możliwość polegania przez Osobę Wykwalifikowaną z głównego miejsca na danych oraz informacjach przekazanych jej przez wykwalifikowany i przeszkolony personel z pozostałych miejsc.

11.51. Jeżeli w pozostałych miejscach wytwarzania wystąpi odchylenie, powinno ono zostać zatwierdzone na piśmie przez odpowiedzialną osobę, po ocenie jego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność, w razie potrzeby przy udziale Osoby Wykwalifikowanej. Odchylenia powinny być badane w celu zidentyfikowania przyczyny pierwotnej i wdrożenia odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych. Wszelkie przypadki wad jakościowych, odchyleń lub niezgodności powinny być natychmiast zgłaszane do głównego miejsca.

Postępowanie z nieplanowanymi odchyleniami

11.52. Osoba Wykwalifikowana może potwierdzić zgodność i certyfikować serię, w przypadku gdy wystąpiło nieoczekiwane odchylenie związane z procesem wytwarzania lub badaniami analitycznymi, jeżeli produkt końcowy spełnia wymagania specyfikacji i pod warunkiem że:

1) przeprowadzono dogłębną ocenę wpływu odchylenia, która przemawia za stwierdzeniem, że zdarzenie nie ma negatywnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu, oraz

2) w stosownych przypadkach została oceniona konieczność włączenia odnośnej serii do programu ciągłego badania stabilności.

Podawanie pacjentowi produktów niespełniających wymagań specyfikacji

11.53. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne podanie pacjentowi komórek lub tkanek zawartych w opartych na komórkach i tkankach ATMP, które nie spełniają wymagań specyfikacji. Dostarczenie produktu do lekarza prowadzącego jest uzasadnione, jeżeli podanie danego produktu jest konieczne w celu uniknięcia natychmiastowego znacznego zagrożenia dla pacjenta i biorąc pod uwagę rozwiązania alternatywne dla pacjenta i konsekwencje wiążące się z nieotrzymaniem komórek lub tkanek zawartych w produkcie.

11.54. Po otrzymaniu zapotrzebowania od lekarza prowadzącego wytwórca powinien dostarczyć lekarzowi prowadzącemu ocenę ryzyka i powiadomić lekarza, że produkt leczniczy niezgodny z wymaganiami specyfikacji jest dostarczany lekarzowi na jego prośbę. Potwierdzenie lekarza prowadzącego o akceptacji produktu powinno zostać odnotowane przez wytwórcę. W przypadku badań klinicznych wytwórca powinien niezwłocznie powiadomić sponsora o takich zdarzeniach. Z kolei sponsor powinien poinformować właściwy organ kompetentny. W przypadku produktów wprowadzanych do obrotu należy poinformować podmiot odpowiedzialny i właściwy dla miejsca zwolnienia serii do obrotu organ nadzoru.

Kontrola Jakości – zasady ogólne

12.10. Kontrola Jakości ma na celu zapewnienie, że niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do sprzedaży lub dystrybucji, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako odpowiednia. Kontrola jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz obejmuje również wszystkie decyzje, które mogą wpłynąć na jakość produktu.

12.11. Osoba odpowiedzialna za Dział Kontroli Jakości zapewnia, że pomieszczenia i urządzenia, wykorzystywane do przeprowadzania czynności kontrolnych, są odpowiednio wyposażone i utrzymywane w odpowiednich warunkach oraz że personel jest odpowiednio przeszkolony. Kontrole międzyoperacyjne mogą być przeprowadzane w obszarze produkcji, o ile nie niosą żadnego ryzyka dla produktu.

12.12. Osoba odpowiedzialna za Dział Kontroli Jakości nadzoruje wszystkie procedury kontroli jakości, w szczególności ponosi odpowiedzialność za następujące zadania:

1) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur kontroli jakości;
2) zatwierdzanie warunków badań zlecanych na zewnątrz;
3) kontrolę surowców, materiałów wyjściowych, wyrobów medycznych stosowanych w produktach leczniczych skojarzonej terapii zaawansowanej, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych (w tym ich zatwierdzanie lub odrzucanie); w przypadku produktów autologicznych lub produktów alogenicznych w procedurze dawcy zgodnego należy sprawdzić zgodność między pochodzeniem materiału wyjściowego a biorcą (należy sprawdzić informacje o pochodzeniu komórek, tkanek), gdy, wyjątkowo, wydawane są do produkcji materiały, dla których upłynął termin ważności, osoba odpowiedzialna za Dział Kontroli Jakości powinna zapewnić ich jakość przez odpowiednie powtórne badanie;
4) nadzór nad próbami referencyjnymi lub archiwalnymi materiałów i produktów leczniczych, jeżeli to właściwe;
5) zapewnienie wykonywania wszystkich niezbędnych badań i oceny związanych z nimi zapisów;
6) zapewnienie monitorowania stabilności produktów;
7) uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających związanych z jakością produktów.

12.13. Należy przechowywać odpowiednie zapisy związane z wyżej wymienionymi czynnościami. Należy wprowadzić pisemne procedury związane z czynnościami wymienionymi w pkt 12.12.3–12.12.6).

12.14. Personel kontroli jakości powinien mieć wstęp do obszarów produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia postępowań wyjaśniających, jeśli to konieczne. Wszystkie dokumenty potrzebne do oceny przez kontrolę jakości (np. opis procedur lub zapisów z procesu wytwarzania i badań) również powinny być dostępne.

Pobieranie prób – zasady ogólne

12.15. Próby powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z których zostały pobrane. Pojemniki zawierające produkt luzem, z których pobierane są próby, powinny być oznakowane. W przypadku prób sterylnych materiałów lub prób, które są pobierane w trakcie procesu wytwarzania, identyfikacja prób powinna być zapewniona za pomocą innych odpowiednich środków.

12.16. Pobieranie prób powinno być wykonane i zarejestrowane zgodnie z zatwierdzonymi procedurami, które opisują metodę pobierania prób, włączając wielkość próby, która ma być pobrana, środki ostrożności, których należy przestrzegać, warunki przechowywania itd. Pojemniki z próbami powinny posiadać etykietę

określającą przynajmniej zawartość, numer serii i datę pobrania próby. Jeżeli pojemniki są zbyt małe, należy rozważyć użycie kodów kreskowych lub innych środków, które umożliwią dostęp do tych danych.

Przechowywanie prób

12.17. Próby są przechowywane głównie, aby mogły w razie potrzeby zostać poddane analizie podczas okresu przydatności serii, z której zostały pobrane (próby referencyjne) oraz w celach identyfikacyjnych (próba archiwalna całkowicie zapakowanej jednostki serii produktu końcowego). Próby referencyjne i archiwalne w niektórych przypadkach mogą być identyczne (np. całkowicie zapakowane jednostki).

12.18. Ogólną zasadą jest, aby wielkość próby referencyjnej pozwalała na przeprowadzenie przynajmniej dwóch pełnych badań analitycznych serii przewidzianych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego. Jednakże uznaje się, że nie zawsze jest to wykonalne z powodu niewystarczającej ilości materiału lub ograniczonej wielkości serii (np. produkty autologiczne, produkty alogeniczne od zgodnego dawcy, produkty stosowane w leczeniu rzadkich chorób, produkty stosowane w pierwszej fazie badań klinicznych wytwarzane w bardzo małej skali).

12.19. Próby archiwalne utrzymywane są w ich końcowych opakowaniach bezpośrednich lub w opakowaniach składających się z tych samych materiałów co opakowanie bezpośrednie, w którym produkt znajduje się na rynku.

12.20. Próby powinny być przechowywane zgodnie z warunkami przewidzianymi w informacji o produkcie. Jednakże w przypadku produktów i materiałów z krótkim terminem ważności należy starannie rozważyć zastosowanie innych warunków przechowywania, które zmaksymalizują stabilność (patrz poniżej).

12.21. Plan pobierania prób należy udokumentować. Należy dostosować plan pobierania prób do specyficznych cech produktu. Przy opracowywaniu strategii pobierania prób wytwórca powinien wziąć pod uwagę ryzyka, praktyczne ograniczenia, które mogą występować, oraz możliwe środki minimalizujące ryzyko (np. zwiększenie opierania się na badaniach wewnątrzprocesowych). Wytwórca należycie uzasadnia strategię pobierania prób.

12.22. W szczególności mają zastosowanie czynniki opisane w pkt 12.23–12.27.

12.23. Próby surowców: próby referencyjne krytycznych surowców (np. cytokinin, czynników wzrostu, enzymów, surowic) są ważne, aby sprawdzić ewentualne problemy z jakością produktu. Ocena, czy konkretne surowce są krytyczne, jest wykonywana przez wytwórcę (lub w stosownych przypadkach przez sponsora lub podmiot odpowiedzialny) i uwzględnia szczególne ryzyko i możliwe środki minimalizujące ryzyko (np. zwiększona kontrola jakości). Należy udokumentować podjęte decyzje. Próby krytycznych surowców należy przechowywać podczas ich terminu ważności.

12.24. Próby materiałów wyjściowych ogólnie należy przechowywać przez dwa lata po zwolnieniu serii. Uznaje się jednak, że przechowywanie prób może być trudne ze względu na niewielką ilość materiałów. Ze względu na ograniczenia wynikające z specyfiki materiału uzasadnione jest, aby nie przechowywać prób referencyjnych komórek lub tkanek wykorzystywanych jako materiał wyjściowy w przypadku autologicznych i określonych alogenicznych ATMP od zgodnego dawcy. W innych przypadkach, których dotyczy niedobór materiałów, strategia pobierania prób może zostać dostosowana pod warunkiem, że jest to uzasadnione, a odpowiednie środki minimalizujące ryzyko zostały wdrożone.

12.25. Próby substancji czynnych i produktów pośrednich: ogólnie należy przechowywać przez dwa lata po zwolnieniu serii. Uznaje się jednak, że w odniesieniu do ATMP nie zawsze jest możliwe wydzielenie próby materiałów wyjściowych, substancji czynnych, produktów pośrednich i produktu końcowego. W przypadku niedostatecznej ilości materiałów wyjściowych należy to uwzględnić w odniesieniu do wymagań w zakresie pozostawienia prób archiwalnych substancji aktywnych i produktów pośrednich.

12.26. Próby bezpośrednich materiałów opakowaniowych: próby bezpośrednich materiałów opakowaniowych ogólnie należy przechowywać w czasie trwania terminu ważności produktu końcowego, którego dotyczą. Przechowywanie prób bezpośredniego materiału opakowaniowego może nie być konieczne w określonych przypadkach, uwzględniając ryzyka materiału lub inne odpowiednie czynniki (np. zwiększona kontrola jakości, bezpośredni materiał opakowaniowy stanowiący wyrób medyczny). Decyzję o nieprzechowywaniu prób bezpośredniego materiału opakowaniowego należy odpowiednio uzasadnić i udokumentować.

12.27. Próba całkowicie zapakowanej jednostki (próba archiwalna) każdej serii produktu końcowego jest przechowywana przez okres co najmniej roku po upływie daty ważności. Nie ma konieczności przechowywania próby archiwalnej w przypadku produktów autologicznych lub alogenicznych od zgodnego dawcy jako jednostki wyprodukowanej z tkanki, komórki, którą należy podać pacjentowi. Jeśli nie jest możliwe przechowywanie próby archiwalnej, są akceptowane fotografie i kopie etykiet załączone do zapisów serii.

12.28. Okres przechowywania prób materiałów wyjściowych, substancji czynnych i produktów pośrednich jest dostosowany do stabilności i terminu ważności produktu, w związku z tym uzasadnione może być

skrócenie tego okresu. W przypadku krótkiego terminu ważności wytwórca powinien rozważyć, czy przechowywanie prób w warunkach, które wydłużają termin ważności (tj. kriokonserwacja), jest odpowiednie do zamierzonego celu, np. kriokonserwacja świeżych komórek może spowodować, że próba będzie nieodpowiednia do określenia właściwości, ale może być odpowiednia do badania jałowości czy kontroli bezpieczeństwa wirusologicznego (objętość próby może być zredukowana zgodnie z zamierzonym celem). Jeśli zostanie uznane, że krioprzechowywanie jest nieodpowiednie do zamierzonego celu, wytwórca powinien rozważyć alternatywne sposoby (np. próby produktu pośredniego, takie jak komórki zróżnicowane).

Badania

12.29. Badania są istotne, żeby zapewnić, że każda seria spełnia wymagania odpowiednich specyfikacji. Badania kontroli wewnątrzprocesowej powinny być przeprowadzone na odpowiednich etapach produkcji w celu kontroli warunków, które są istotne dla jakości produktu.

12.30. Badanie krytycznych surowców, materiałów wyjściowych, substancji czynnych, produktów pośrednich, produktów końcowych oraz badanie stabilności należy przeprowadzać zgodnie z warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badań klinicznych.

12.31. Metody badań powinny być zwalidowane. Do celów kwalifikacji i rutynowych badań powinno się ustanowić materiały referencyjne, jeśli są dostępne. W przypadku badanych ATMP poziom walidacji powinien być współmierny do fazy rozwojowej i krytyczności wyników badań z uwzględnieniem ryzyk dla pacjenta (patrz pkt 10.48–10.50).

12.32. W związku z przeprowadzonymi badaniami należy przechowywać następujące zapisy:

1) nazwę materiału lub produktu leczniczego oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną;
2) numer serii oraz, o ile ma to zastosowanie, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
3) odesłania do odpowiednich specyfikacji i procedur badawczych;
4) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odesłania do Certyfikatów Analitycznych;
5) daty przeprowadzonych badań;
6) inicjały osób, które wykonały badania, lub inny odpowiedni system identyfikacji;
7) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia, o ile ma to zastosowanie, lub inny odpowiedni system identyfikacji;
8) jednoznaczne oświadczenie o zatwierdzeniu lub odrzuceniu bądź innej decyzji potwierdzone datą i podpisem osoby odpowiedzialnej;
9) odesłania do używanego sprzętu.

12.33. Materiały, odczynniki, podłoża hodowlane i wzorce porównawcze używane do badań kontroli jakości powinny być odpowiedniej jakości i powinny być stosowane zgodnie z instrukcjami. Jeżeli to niezbędne, weryfikacja tożsamości lub badanie tożsamości należy rozważyć po ich otrzymaniu lub przed użyciem.

Transfer techniczny metod badawczych

12.34. Transfer metod badawczych z jednego laboratorium (laboratorium przekazującego) do innego laboratorium (laboratorium przyjmującego) jest opisany w szczegółowym protokole.

12.35. Protokół transferu obejmuje, miedzy innymi, następujące elementy:

1) określenie badań, które mają być przeprowadzone, oraz odpowiednich metod badań podlegających transferowi;
2) określenie dodatkowych wymagań w zakresie szkoleń;
3) określenie wzorców i prób podlegających badaniom;
4) określenie wszelkich szczególnych warunków transportu i przechowywania badanych materiałów;
5) kryteria akceptacji.

12.36. Odchylenia od protokołu zostaną zbadane przed zamknięciem transferu technicznego. Raport z transferu zawiera wyniki porównawcze procesu i identyfikuje obszary wymagające dalszej rewalidacji metody badania, jeżeli ma to zastosowanie.

Program ciągłego badania stabilności

12.37. Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy wdrożyć program w celu sprawdzenia, czy zgodnie z odpowiednimi warunkami przechowywania (jak przewidziano w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu) produkt jest zgodny ze specyfikacją w terminie ważności (tzw. program ciągłego badania stabilności). Metodologia programu ciągłego badania stabilności może różnić się od podejścia zastosowanego w celu uzyskania danych stabilności przedłożonych we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (np. inna częstotliwość badań), pod warunkiem że zostało to uzasadnione.

12.38. Program ciągłego badania stabilności odnosi się głównie do końcowego produktu leczniczego (tj. zwolnionego przez wytwórcę). Gdy produkty pośrednie mogą być przechowywane przez dłuższy czas,

należy rozważyć włączenie do programu ciągłego badania stabilności tych serii, które zostały wytworzone z materiałów przechowywanych przez dłuższy czas. Badania stabilności produktu po rekonstytucji są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania. Zastosowanie materiałów zastępczych (tj. materiału pochodzącego od zdrowych ochotników) jest dopuszczalne w przypadku produktów autologicznych (lub w procedurze zgodnego dawcy), których serię należy podawać pacjentowi w całości.

12.39. Liczba serii i częstotliwość badań są wystarczające do przeprowadzenia analizy trendów. Zazwyczaj uznaje się, że przynajmniej jedna seria w roku zostaje włączona do programu ciągłego badania stabilności, chyba że nie wyprodukowano w danym roku żadnej serii lub inna częstotliwość jest uzasadniona. Wyniki poza specyfikacją i znaczące nietypowe trendy należy poddać postępowaniu wyjaśniającemu oraz ocenić ich możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie i odpowiednio zgłosić do organów kompetentnych.

Działania zlecane na zewnątrz – zasady ogólne

13.10. Działania zlecane stronom trzecim (włączając usługi doradcze) powinny być regulowane przez pisemną umowę, która ustanawia obowiązki każdej ze stron. Odpowiednio, w przypadku wykrycia wad jakościowych, rola i obowiązki powinny być wyraźnie określone w umowie, a także, gdy ma to zastosowanie, obowiązki każdej ze stron w zakresie identyfikowalności.

Działania zlecane na zewnątrz – obowiązki zleceniodawcy

13.11. Przed zleceniem każdego działania na zewnątrz wytwórca lub, w stosownych przypadkach, sponsor lub podmiot odpowiedzialny, jako zleceniodawca, powinien ocenić, czy zleceniobiorca jest w stanie wykonać zlecone działania zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i innych regulacji mających zastosowanie, w tym zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

13.12. W wyjątkowych przypadkach, gdy działalność zlecana na zewnątrz jest wysoce specjalistycznym badaniem (np. badanie kariotypu), dopuszczalne jest, aby zleceniobiorca nie posiadał certyfikatu Dobrej Praktyki Wytwarzania pod warunkiem, że spełnione są odpowiednie standardy jakości (np. normy ISO) istotne dla działania zleconego na zewnątrz oraz że jest to należycie uzasadnione.

13.13. Zleceniodawca powinien dostarczyć zleceniobiorcy szczegółowe informacje na temat produktu lub procesu wytwarzania, a także wszelkie inne dane, które są niezbędne do prawidłowego wykonania zlecanych działań.

13.14. Zleceniodawca jest odpowiedzialny za przegląd i ocenę zapisów oraz wyników związanych z działaniami zlecanymi na zewnątrz.

Działania zlecane na zewnątrz – obowiązki zleceniobiorcy

13.15. Zleceniobiorca powinien podjąć wszelkie konieczne środki (np. odpowiednie pomieszczenia, sprzęt, przeszkolony personel), aby w odpowiedni sposób wykonywać zlecone działania. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu i utrzymaniu identyfikowalności.

13.16. Zleceniobiorca nie powinien wprowadzać zmian w procesie, pomieszczeniach, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach i wszelkich innych elementach związanych z działaniem zlecanym bez uprzedniego zatwierdzenia przez zleceniodawcę.

13.17. Wszystkie zapisy związane z działaniami zlecanymi oraz próby referencyjne powinny być przekazane zleceniodawcy lub powinien być mu przyznany do nich dostęp.

13.18. Nie jest dozwolone, aby zleceniobiorca podzlecał stronie trzeciej powierzone mu działania bez zgody zleceniodawcy.

13.19. Zleceniobiorca powinien umożliwić zleceniodawcy i właściwym organom kompetentnym przeprowadzanie audytów i inspekcji w związku ze zlecanymi mu działaniami.

Wady jakościowe i wycofanie produktu – wady jakościowe

14.10. Należy ustanowić system zapewnianiający, że wszelkie reklamacje dotyczące jakości, niezależnie od tego, czy otrzymane ustnie lub na piśmie, są rejestrowane i starannie zbadane. Personel odpowiedzialny za zarządzanie rozpatrywaniem reklamacji i postępowaniami wyjaśniającymi wady jakościowe powinien być niezależny od działów marketingu i sprzedaży, chyba że jest to uzasadnione. W przypadku gdy Osoba Wykwalifikowana zaangażowana w certyfikację serii objętych postępowaniem wyjaśniającym nie uczestniczy w tym postępowaniu, powinna ona być informowana w odpowiednim czasie.

14.11. Należy opracować procedury operacyjne określające działania, które należy podjąć po otrzymaniu reklamacji, dotyczące w szczególności identyfikacji przyczyn pierwotnych wad jakościowych, oceny ryzyk stwarzanych przez wady jakościowe, konieczności stosowania odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych, oceny wpływu wycofań na dostępność produktu leczniczego dla pacjentów, a także

wewnętrznej i zewnętrznej komunikacji, która powinna być prowadzona. W przypadku gdy nie może być ustalona przyczyna pierwotna, należy zidentyfikować przyczyny najbardziej prawdopodobne.

14.12. Jeżeli po dostarczeniu produktu pojawią się dodatkowe informacje na temat zdrowia dawcy, człowieka lub zwierzęcia, mające wpływ na jakość produktu, wymagana jest analiza ryzyka, a także konieczność podjęcia działań korygujących lub zapobiegawczych.

14.13. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady jakościowej w serii, należy uwzględnić konieczność sprawdzenia innych serii lub w stosownych przypadkach innych produktów w celu ustalenia, czy są one również dotknięte tą wadą.

14.14. Postępowania wyjaśniające dotyczące wad jakościowych powinny zawierać przegląd wcześniejszych raportów dotyczących wad jakościowych lub wszelkie inne, istotne informacje wskazujące na specyficzne lub powracające problemy.

14.15. Podczas prowadzenia postępowań wyjaśniających priorytetem powinno być zapewnienie, że podjęto odpowiednie środki zarządzania ryzykiem, aby zapewnić bezpieczeństwo pacjentów. Wszystkie decyzje i podejmowane środki powinny być dokumentowane. Skuteczność wprowadzonych działań korygujących lub zapobiegawczych powinna być monitorowana.

14.16. Zapisy dotyczące wad jakościowych powinny być przechowywane i wykorzystywane do oceny możliwości występowania powtarzających się problemów. Organy kompetentne powinny być informowane w odpowiednim czasie w przypadku potwierdzonych wad jakościowych ATMP, które mogą skutkować wycofaniem produktu lub nietypowym ograniczeniem dostaw (wadliwa produkcja, pogorszenie jakości produktu, wykrycie sfałszowania, niezgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub Podstawową Dokumentacją Produktu lub wszelkie inne poważne problemy jakościowe). Nieplanowane odchylenia opisane w pkt 11.52 nie powinny być zgłaszane.

14.17. W przypadku ATMP wytwarzanych przez podmiot, który nie jest podmiotem odpowiedzialnym ani sponsorem, rola i obowiązki wytwórcy, podmiotu odpowiedzialnego lub sponsora oraz jakichkolwiek innych istotnych stron trzecich związane z oceną, podejmowaniem decyzji, rozpowszechnianiem informacji, wdrażaniem działań zmniejszających ryzyko powinny być ustanowione na piśmie.

Wady jakościowe i wycofanie produktu – dodatkowe aspekty dotyczące badanych ATMP

14.18. Jeżeli protokół badania klinicznego wymaga zaślepienia badanych produktów leczniczych, wytwórca powinien wprowadzić procedurę szybkiego odślepienia produktów, jeżeli jest to konieczne, w celu bezzwłocznego wycofania. Wytwórca powinien zapewnić, aby procedura pozwalała zidentyfikować zaślepiony produkt tylko w takim zakresie, w jakim jest to konieczne.

Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające ryzyko

14.19. Środki podjęte w związku z wystąpieniem wad jakościowych powinny być proporcjonalne do ryzyk, a priorytetem powinna być ochrona pacjentów. W miarę możliwości działania, jakie należy podjąć, powinny zostać z wyprzedzeniem ustalone z właściwymi organami kompetentnymi.

14.20. Należy ustanowić pisemne procedury dotyczące wycofania produktów opisujące, w jaki sposób wszczyna się procedurę wycofania z rynku, kogo należy powiadomić w przypadku wycofania produktu, włączając odpowiednie organy i ośrodki badawcze, oraz w jaki sposób należy postępować z materiałem wycofanym z rynku. Procedura powinna przewidywać bilansowanie wydanych i odzyskanych ilości produktów i rejestrowanie postępów aż do zakończenia. Udokumentowane zniszczenie wadliwego produktu na terenie ośrodka badawczego jest akceptowalną alternatywą w stosunku do zwrotu produktu. Wycofane produkty powinny być jasno zidentyfikowane i składowane w wydzielonym miejscu.

14.21. Należy zadbać o to, aby można było rozpocząć operacje wycofywania, bezzwłocznie i w każdym czasie. W niektórych przypadkach i z myślą o ochronie zdrowia publicznego, może zajść konieczność wycofania z rynku produktów przed ustaleniem przyczyn pierwotnych lub pełnego zakresu wady jakościowej.

14.22. W celu zbadania skuteczności procedury wycofania, w przypadku ATMP dopuszczonych do obrotu, należy rozważyć możliwość przeprowadzania próbnych wycofań. Jednakże uznaje się, że wycofania próbne mogą nie być odpowiednie w określonych sytuacjach (np. autologicznych ATMP, alogenicznego materiału od zgodnego dawcy, w przypadku gdy czas między produkcją i podawaniem ATMP pacjentowi jest bardzo krótki).

14.23. Wszystkie właściwe organy kompetentne powinny być powiadamiane przed rozpoczęciem operacji wycofania, chyba że konieczne jest pilne działanie w celu ochrony zdrowia publicznego.

14.24. Powinien być ustalony plan działania dla przypadków, w których produkt nie może być wycofany, ponieważ został on już podany pacjentom.

14.25. Oprócz wycofań istnieją inne działania zmniejszające ryzyko, które mogą być wzięte pod uwagę w celu zarządzania ryzykiem związanym z wadami jakościowymi, takie jak przekazywanie odpowiednich informacji personelowi medycznemu.

Wycofanie produktu i inne działania zmniejszające ryzyko – dodatkowe aspekty dotyczące badanych ATMP

14.26. Procedury dotyczące odbioru badanych ATMP i dokumentowanie tego odbioru powinny być uzgadniane przez sponsora we współpracy z wytwórcą, jeśli są to różne podmioty. Wytwórca, badacz oraz przedstawiciel sponsora muszą znać swoje obowiązki objęte procedurą odbioru. W celu ułatwienia wycofania szczegółowa inwentaryzacja wysyłek wykonywanych przez wytwórcę powinna być przechowywana.

Środki kontroli środowiska dla ATMP zawierających lub składających się z GMO

15.10. Działania prowadzone na ATMP zawierających lub składających się z GMO mogą zwiększać ryzyko kontaminacji środowiska, dlatego też wymagają wprowadzenia dodatkowych środków kontroli. Po pierwsze należy przeprowadzić analizę ryzyka związaną z izolowanymi ATMP, jak również z ryzykiem w przypadku ekspansji zmodyfikowanych genów w komórkach permisywnych gospodarza. Rezultatem przeprowadzonej analizy ryzyka powinno być przypisanie wytwarzanych produktów do odpowiedniej kategorii określającej nieistotny, mały, średni lub wysoki stopień ryzyka dla środowiska.

15.11. Środki ograniczające rozprzestrzenianie się zanieczyszczeń w środowisku powinny być ustanowione w oparciu o ryzyko związane z produktem, w tym środki dotyczące projektowania pomieszczeń, środki organizacyjne i techniczne, a także środki dotyczące unieszkodliwiania odpadów.

15.12. W przypadku gdy wykorzystywane są wektory wirusowe o ograniczonej liczbie replikacji, należy wprowadzić środki mające zapobiec wprowadzaniu wirusów typu dzikiego, które mogą prowadzić do powstawania zrekombinowanych wektorów zdolnych do nowych replikacji. Działania na wektorach wirusowych powinny odbywać się w odizolowanych obszarach, w komorach bezpieczeństwa biologicznego lub izolatorach.

15.13. Należy wprowadzić właściwe środki zapewniające odpowiednią dekontaminację zanieczyszczeń przenoszonych przez personel i materiały podczas ich przemieszczania ze strefy z GMO do strefy bez GMO lub pomiędzy strefami z materiałami zawierającymi różne GMO. Tam, gdzie jest to możliwe, należy zapewnić jednokierunkowy przepływ personelu i materiałów.

15.14. Plan postępowania w nagłych wypadkach, dostosowany do poziomu ryzyka, powinien być dostępny w obszarze działania i opisywać czynności, które należy podjąć w razie przypadkowego uwolnienia czynników biologicznych do środowiska. Plan powinien przewidzieć podejmowane działania oraz środki służące zapobieganiu rozprzestrzenianiu się czynników biologicznych, ochronie personelu, czyszczeniu, usuwaniu zanieczyszczeń, gospodarce odpadami oraz powiadamianiu lokalnych organów kompetentnych i, gdy właściwe, służb ratunkowych.

15.15. W przypadku ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ocena ryzyka, środki ograniczające rozprzestrzenianie się zanieczyszczeń oraz plan postępowania w nagłych wypadkach powinny być częścią Planu Zarządzania Ryzykiem.

15.16.[43)] Przepisy niniejszego rozdziału nie pozostają w sprzeczności do wymagań przepisów rozdziału 2 oraz 2a ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o mikroorganizmach i organizmach genetycznie zmodyfikowanych, które mogą mieć zastosowanie do badanych ATMP.

Rekonstytucja produktu po zwolnieniu serii – działania w zakresie rekonstytucji

16.10. Działania związane z rekonstytucją mogą odbywać się w miejscu podawania (np. w aptekach szpitalnych), gdzie nie obowiązują wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

16.11. Do celów niniejszego załącznika pojęcie „rekonstytucji" obejmuje czynności wymagane po zwolnieniu serii i przed podaniem ATMP pacjentowi, a które nie mogą być uznane za etap wytwarzania (ścieranie i modelowanie są częścią procedur chirurgicznych i dlatego nie są ani wytwarzaniem, ani czynnością rekonstrukcji). Żadna działalność, która pociąga za sobą znaczącą manipulację, nie może być uważana za rekonstytucję (np. hodowla). Znaczące manipulacje powinny być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

43) Ze zmianą wprowadzoną przez § 1 pkt 4 lit. d rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

16.12. Poniżej przedstawiono przykłady działań odnoszących się do ATMP związanych z rekonstytucją. Należy podkreślić, że przykłady te nie mogą być stosowane w odniesieniu do produktów leczniczych innych niż ATMP:

1) etapy rozmrażania, mycia, wymiany buforu, odwirowania niezbędne do usunięcia roztworu konserwującego (np. DMSO), usunięcie zanieczyszczeń związanych z procesem (pozostałości roztworu konserwującego, martwych komórek), w tym filtrowanie;
2) tworzenie lub ponowne tworzenie zawiesiny, rozpuszczanie lub rozcieńczenie rozpuszczalnikiem lub buforem, dyspersja;
3) mieszanie produktu z własnymi komórkami pacjenta, z adiuwantem lub innymi substancjami dodanymi w celu podania pacjentowi (włączając matryce). Jednakże mieszanie wektora terapii genowej z komórkami autologicznymi jest czynnością wytwórczą, która powinna być prowadzona zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
4) rozdzielenie produktu i stosowanie w osobnych dawkach, dostosowanie dawki (np. liczba komórek);
5) wprowadzenie do systemów dostarczania lub urządzeń chirurgicznych, przenoszenie do worka infuzyjnego lub strzykawki.

16.13. Powyższe etapy mogą stanowić część procesu rekonstytucji, tylko jeśli jest uzasadnione, że nie można wykonać tych etapów w ramach procesu wytwarzania przed zwolnieniem serii, bez negatywnego wpływu na produkt. Ponadto powyższe działania można uznać za „rekonstytucję" tylko wtedy, gdy są przeprowadzane w miejscu podawania (tj. nie można zaakceptować tych etapów jako zleconych stronie trzeciej, która nie spełnia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania).

Obowiązki wytwórcy ATMP w związku z działaniami w zakresie rekonstytucji

16.14. Wytwórca lub, jeśli to właściwe, sponsor lub podmiot odpowiedzialny powinien opisać proces rekonstytucji, w tym stosowane wyposażenie i wymagania w miejscu podania. Instrukcje powinny być szczegółowe i jasne, aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość produktu (np. kiedy rekonstytucja wymaga rozmrożenia, powinny być opisane okres oczekiwania w temperaturze pokojowej, szybkość zmiany temperatury podczas rozmrażania, użycie łaźni wodnej itp.).

16.15. Podobnie, jeśli rekonstrukcja wymaga zastosowania rozpuszczalników lub innych materiałów, należy je określić lub, w stosownych przypadkach, dostarczyć.

16.16. W przypadku ATMP dopuszczonych do obrotu wytwórca powinien zwalidować proces rekonstytucji, który ma być stosowany od momentu zwolnienia serii do momentu podania pacjentowi, tj. przez odpowiednie badania należy wykazać, że określony proces rekonstytucji jest wystarczająco odporny i powtarzalny, aby można było podawać produkt bez negatywnego wpływu na jakość, bezpieczeństwo i skuteczność ATMP.

16.17. Przestrzeganie określonych wymagań procesu rekonstytucji w miejscu podawania pozostaje poza odpowiedzialnością wytwórcy i poza zakresem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Zautomatyzowane wytwarzanie ATMP – zasady ogólne

17.10. Jeżeli wynikiem zautomatyzowanego systemu produkcji (zwanego dalej „urządzeniami zautomatyzowanymi") jest produkt spełniający definicję ATMP, stosuje się wymagania rozporządzenia nr 1394/2007. W przypadku ATMP posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu albo badanych ATMP stosuje się wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania określone w niniejszym załączniku.

17.11. Stosowanie urządzeń zautomatyzowanych może ułatwić spełnienie niektórych wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, jak również może przynieść pewne korzyści w odniesieniu do jakości produktu. W niniejszym rozdziale przedstawiono pewne szczególne aspekty odnoszące się do wykorzystania tej technologii do wytwarzania ATMP, jednak, o ile nie stwierdzono inaczej, pozostałe rozdziały niniejszego załącznika mają również zastosowanie.

Urządzenia zautomatyzowane

17.12. Wytwórca ATMP jest odpowiedzialny za jakość tych produktów. Wytwórca zapewnia, że urządzenie zautomatyzowane jest odpowiednie do zamierzonego zastosowania.

17.13. Poziom nakładów na wykazanie odpowiedniości może być zredukowany, w przypadku gdy sprzęt zautomatyzowany jest certyfikowany zgodnie z zamierzonym zastosowaniem, według przepisów Unii Europejskiej dotyczących wyrobów medycznych (znak CE). Należy jednak podkreślić, że znak CE może okazać się nieistotny (np. gdy urządzenia nie są skwalifikowane jako wyrób medyczny) lub niewystarczający do udowodnienia odpowiedniości, jak jest to wymagane w niniejszym załączniku.

17.14. Szczególne znaczenie mają obowiązki wytwórcy ATMP opisane w pkt 17.15–17.22.

17.15. Kwalifikacja urządzeń: procedurę kwalifikacji opisano w pkt 10.10–10.27. Specyfikacja wymagań użytkownika jest jasna, jednoznaczna i wystarczająco szczegółowa, aby zapewnić odpowiedniość urządzeń zautomatyzowanych do zamierzonego zastosowania.
17.16. Wytwórca ATMP pozyskuje odpowiednią ilość informacji od producenta urządzenia zautomatyzowanego, aby w pełni poznać zasady funkcjonowania tego urządzenia oraz zidentyfikować parametry krytyczne dla jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu. Dodatkowe testy i procedury operacyjne są opracowane przez wytwórcę ATMP w stosownych przypadkach (np. stwierdzenie braków w informacjach dostarczanych przez producenta urządzeń zautomatyzowanych lub odchyleń od instrukcji obsługi).
17.17. Urządzenia zautomatyzowane nie powinny być wykorzystywane niezgodnie z zaleceniami producenta i dostawcy, chyba że zastosowanie nowego trybu pracy jest w pełni zwalidowane.
17.18. Standardowe Procedury Operacyjne są opracowane. Standardowe Procedury Operacyjne są jasne i wystarczająco szczegółowe, aby zagwarantować, że operatorzy znają proces wytwarzania i związane z nim ryzyka. Standardowe Procedury Operacyjne zapewniają, że wszelkie odchylenia mogą być szybko identyfikowane i podejmowane są odpowiednie środki.
17.19. Odpowiednie utrzymanie urządzeń: konserwacja urządzeń zautomatyzowanych w celu zapewnienia optymalnych warunków pracy i uniknięcia nieoczekiwanych odchyleń lub przypadków nieprawidłowego działania ma kluczowe znaczenie.
17.20. Producent urządzenia zautomatyzowanego opracowuje harmonogram prac konserwacyjnych i kalibracyjnych w celu zapewnienia prawidłowego działania urządzeń zautomatyzowanych. Natomiast wytwórca ATMP zapewnia, że harmonogram ten jest realizowany. Podział odpowiedzialności między producentem urządzenia zautomatyzowanego i wytwórcą ATMP określony jest w formie pisemnej, jeśli to właściwe.
17.21. Wytwarzanie aseptyczne: urządzenia zautomatyzowane używane są wyłącznie pod warunkiem, że zapewniają aseptyczne warunki wytwarzania (np. przez walidację procesów czyszczenia, sterylizację materiałów wielokrotnego użytku mających kontakt z produktem leczniczym, odpowiednie kontrole integralności urządzeń, np. badanie spadku ciśnienia, badanie szczelności).
17.22. Zapisy wytwarzania serii i zapisy zapewniające identyfikowalność powinny być przechowywane.

Personel
17.23. Personel zaangażowany w produkcję jest odpowiednio przeszkolony i w pełni zna ryzyka związane z procesem, w szczególności ryzyka związane ze skutecznością produktu.

Pomieszczenia
17.24. Zgodnie z pkt 9.39–9.54 pomieszczenie, w którym używany jest system zamknięty, jest co najmniej klasy D. Przenoszenie materiałów do i z urządzeń jest etapem krytycznym, dlatego wdrożony jest zwalidowany sposób postępowania zabezpieczający produkt przed ryzykiem zanieczyszczenia.
17.25. Pkt 9.39–9.54 określa warunki, w których systemy zamknięte mogą być w drodze wyjątku umiejscowione w niesklasyfikowanym, ale kontrolowanym środowisku.

Produkcja i walidacja procesu.
17.26. Czas rozpoczęcia i zakończenia procesu wytwarzania jest zdefiniowany. Zadania i odpowiedzialności osób uczestniczących w procesie w różnych punktach czasowych są jasno określone.
17.27. Możliwość prowadzenia kontroli wewnątrzprocesowych może być ograniczona ze względu na ciągły proces prowadzony w systemie zamkniętym. W takich przypadkach powinno być prowadzone stałe monitorowanie krytycznych parametrów procesu wytwarzania lub innych parametrów, które wpływają na jakość produktu leczniczego (jak określono w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub pozwoleniu na prowadzenie badania klinicznego), jeżeli to technicznie możliwe. Jeżeli ciągłe monitorowanie jest niemożliwe technicznie, wymagane jest monitorowanie w odpowiednich odstępach czasu z uwzględnieniem krytyczności parametrów i ryzyk z tym związanych. Dane dotyczące parametrów procesu są zachowywane jako część zapisów wytwarzania serii.
17.28. Walidacja procesu aseptycznego obejmuje badania symulacyjne procesu. Zaleca się przeprowadzanie prób symulacyjnych z częstotliwością dwa razy w roku. Inna częstotliwość wykonywania prób symulacyjnych ustalana jest w oparciu o ocenę ryzyka (zobacz pkt 9.55–9.65).

Osoba Wykwalifikowana i certyfikacji serii
17.29. Certyfikacja serii jest podstawowym wymaganiem dla produktów leczniczych, w tym ATMP wytwarzanych z użyciem urządzeń zautomatyzowanych.

Załącznik nr 7[44)]

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

1) produkt porównawczy – badany produkt leczniczy używany w badaniach klinicznych jako produkt referencyjny lub placebo;

2) randomizacja – proces przydzielenia uczestników badania do grupy leczonej lub kontrolnej, z zastosowaniem losowego przydziału do grup w celu zmniejszenia błędu systematycznego;

3) termin ważności – datę umieszczoną na opakowaniu lub etykietach badanych produktów leczniczych, określającą czas, do którego upłynięcia oczekuje się, że badany produkt leczniczy spełnia wymagania specyfikacji ustalonej na koniec okresu ważności, jeżeli będzie przechowywany w określonych warunkach, i po którego upłynięciu produkt nie powinien być użyty;

4) wysyłka – procesy pakowania do wysłania i dostarczania zamówionych produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych;

5) zamówienie – zlecenie wytworzenia lub zapakowania, lub wysyłki określonej liczby opakowań badanego produktu leczniczego, przekazane wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu;

6) zaślepianie – celowe zamaskowanie tożsamości badanego produktu leczniczego zgodnie z instrukcjami sponsora.

WPROWADZENIE

Niniejszy załącznik służy stosowaniu art. 63 ust. 1 akapit drugi rozporządzenia nr 536/2014.

Niniejszy załącznik uzupełnia rozporządzenie 2017/1569.

Niniejszy załącznik określa odpowiednie narzędzia do rozwiązywania problemów dotyczących badanych produktów leczniczych w odniesieniu do Dobrej Praktyki Wytwarzania. Narzędzia te są elastyczne, tak aby można było uwzględnić zmiany następujące w miarę wzrostu wiedzy o procesie wytwarzania, odpowiednie do etapu rozwoju produktu leczniczego.

Badany produkt leczniczy został zdefiniowany w art. 2 ust. 2 pkt 5 rozporządzenia nr 536/2014 jako produkt leczniczy, który jest badany lub stosowany w badaniu klinicznym jako produkt referencyjny, w tym jako placebo, a wytwarzanie oznacza całkowite i częściowe wytwarzanie, jak również różne procesy podziału, pakowania i etykietowania, w tym zaślepianie, co określono w art. 2 ust. 2 pkt 24 tego rozporządzenia.

Zgodnie z art. 63 ust. 1 rozporządzenia nr 536/2014 badane produkty lecznicze wytwarza się z zastosowaniem Dobrej Praktyki Wytwarzania, która zapewnia ich jakość, a tym samym bezpieczeństwo uczestników oraz wiarygodność i odporność danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego.

Dobra Praktyka Wytwarzania badanych produktów leczniczych została określona w rozporządzeniu 2017/1569 oraz w niniejszym załączniku.

W stosownych przypadkach wytwórcy i krajowe organy kompetentne biorą również pod uwagę szczegółowe wytyczne, o których mowa w art. 47 akapit drugi dyrektywy 2001/83/WE, w szczególności wymagania rozdziału 2 i 6 załącznika nr 2 do rozporządzenia, oraz inne przewodniki publikowane przez Komisję Europejską w części III tomu 4 Eudralex (np. wytyczne Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji ICH Q9 (*Quality Risk Management*) i ICH Q10 (*Pharmaceutical Quality System*), wzór certyfikatu zwolnienia serii badanego produktu leczniczego, wytyczne dotyczące odpowiedzialności sponsora w odniesieniu do postępowania i wysyłki badanych produktów leczniczych.

Rozporządzenie nr 536/2014 nie określa wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla substancji czynnych stosowanych do wytwarzania badanych produktów leczniczych. W przypadku gdy badanie kliniczne ma być

---

44) Dodany przez § 1 pkt 6 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 4; ze zmianami wprowadzonymi przez § 1 pkt 5 rozporządzenia, o którym mowa w odnośniku 8.

przeprowadzone w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należy wziąć pod uwagę wymagania określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

Procedury muszą być elastyczne, aby zapewnić możliwość zmian, ponieważ wiedza na temat procesu wzrasta, oraz odpowiednie do etapu rozwoju produktu leczniczego.

W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami leczniczymi dopuszczonymi do obrotu. Celem zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania i importu badanych produktów leczniczych jest zagwarantowanie, że uczestnik badania nie będzie narażony na nadmierne ryzyko i że na wyniki badań klinicznych nie będą miały wpływu nieodpowiednia jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność badanego produktu leczniczego wynikające z niewłaściwego wytwarzania lub importu. Jednocześnie celem wdrożenia wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania jest zagwarantowanie, że istnieje zgodność między 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 udokumentowane.

Stopień złożoności wytwarzania badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu ze względu na brak utrwalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych i różne sposoby pakowania. Randomizacja i zaślepianie dodatkowo zwiększają ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto mogą zachodzić inne okoliczności, takie jak niepełna wiedza na temat siły działania i toksyczności badanego produktu leczniczego, brak pełnej walidacji procesu, przepakowanie lub zmiana wprowadzona do produktu leczniczego posiadającego dopuszczenie do obrotu. Te wyzwania wymagają od personelu pełnego zrozumienia i przeszkolenia w stosowaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wzrost stopnia skomplikowania procesów wytwarzania wymaga skutecznego systemu zapewnienia jakości.

Aby wytwórcy mogli stosować wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych oraz przestrzegać tych wymagań, jest konieczna współpraca między wytwórcami i sponsorami badań klinicznych. Współpraca powinna być opisana w umowie między sponsorem a wytwórcą, zgodnie z pkt 4 preambuły rozporządzenia 2017/1569.

1. Zakres

Treść niniejszego załącznika ma zastosowanie do wytwarzania lub importu badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi nie mają zastosowania do wytwarzania lub importu badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Zgodnie z art. 16 rozporządzenia 2017/1569 wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania należy dostosować do specyfiki produktów leczniczych terapii zaawansowanej zgodnie z podejściem opartym na ryzyku i zgodnym z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania mającymi zastosowanie do produktów leczniczych terapii zaawansowanej posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Te wymagania są określone w załączniku nr 6 do rozporządzenia.

Rekonstytucja badanych produktów leczniczych nie jest uważana za wytwarzanie, a zatem nie jest objęta niniejszym rozporządzeniem. Rekonstytucja jest rozumiana jako prosty proces rozpuszczania albo dyspergowania badanego produktu leczniczego w celu podania go uczestnikowi badania, albo rozcieńczania, albo mieszania badanego produktu leczniczego z inną substancją używaną jako nośnik w celu podania go uczestnikowi badania. Rekonstytucja nie jest mieszaniem kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego. Badany produkt leczniczy musi istnieć przed procesem zdefiniowanym jako rekonstytucja. Rekonstytucję należy przeprowadzić przed podaniem tak szybko, jak jest to możliwe, i należy ją opisać w dokumentacji dołączonej do wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego oraz w dokumencie dostępnym w ośrodku badań klinicznych.

Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do procesów, o których mowa w art. 61 ust. 5 rozporządzenia nr 536/2014.

2. Farmaceutyczny System Jakości

Farmaceutyczny System Jakości jest wymagany od wytwórcy zgodnie z art. 5 rozporządzenia 2017/1569. Farmaceutyczny System Jakości zaprojektowany, ustanowiony i poddawany przeglądowi przez wytwórcę

powinien być opisany w procedurach w odniesieniu do badanych produktów leczniczych, z uwzględnieniem przepisów rozdziału 1 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Specyfikacje produktu i instrukcje wytwarzania mogą ulegać zmianom podczas rozwoju badanego produktu leczniczego, ale należy udokumentować i utrzymywać pełną kontrolę nad zmianami oraz zapewniać możliwość prześledzenia historii zmian. Odstępstwa od uprzednio ustalonych specyfikacji i instrukcji oraz zastosowane odpowiednie działania korygujące i zapobiegawcze są rejestrowane i wyjaśniane.

Wybór, kwalifikacja, zatwierdzenie i monitorowanie dostawców materiałów wyjściowych oraz nabywanie i akceptowanie materiałów wyjściowych są udokumentowane jako część Farmaceutycznego Systemu Jakości, aby zapewnić integralność łańcucha dostaw i ochronę przed produktami sfałszowanymi. Poziom nadzoru jest proporcjonalny do ryzyka, jakie stwarzają poszczególne materiały, i uwzględnia ich pochodzenie, proces wytwarzania, złożoność łańcucha dostaw oraz końcowe zastosowanie w badanym produkcie leczniczym. Dowody potwierdzające zatwierdzenie każdego dostawcy i każdego materiału są dokumentowane i przechowywane.

2.1. Podstawowa dokumentacja produktu

Podstawowa dokumentacja produktu, zgodnie z art. 2 pkt 3 rozporządzenia 2017/1569, zawiera wszystkie istotne dokumenty referencyjne, w celu potwierdzenia, aby wytwarzanie badanych produktów leczniczych było zgodne z Dobrą Praktyką Wytwarzania i z pozwoleniem na prowadzenie badania klinicznego. Podstawowa dokumentacja produktu jest jednym z istotnych elementów Farmaceutycznego Systemu Jakości.

Odpowiednie części podstawowej dokumentacji produktu są dostępne przed rozpoczęciem wytwarzania pierwszej serii badanego produktu leczniczego do badania klinicznego.

Podstawowa dokumentacja produktu podlega na bieżąco aktualizacji, w miarę rozwoju produktu, co zapewnia odpowiednie śledzenie historii zmian w odniesieniu do poprzednich wersji. Podstawowa dokumentacja produktu zawiera w szczególności:

1) specyfikację i metody analityczne dla materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktu pośredniego, produktu luzem i produktu końcowego;
2) metody wytwarzania;
3) opis badania podczas procesu wytwarzania i metody badania;
4) zatwierdzony wzór etykiety;
5) odpowiednie pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych i ich zmiany, protokoły badań klinicznych i kodów randomizacyjnych – stosownie do przypadku;
6) odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceniodawcami i zleceniobiorcami, jeżeli jest to zasadne;
7) plany i raporty z badań stabilności;
8) szczegółowe informacje w odniesieniu do planów poboru i uzgodnień, dotyczące prób referencyjnych i archiwalnych;
9) warunki przechowywania i transportu;
10) szczegółowe informacje dotyczące łańcucha dostaw, w tym miejsca wytwarzania, pakowania, etykietowania i kontroli badanych produktów leczniczych – w formie kompleksowego schematu, jeżeli to możliwe.

Wymieniona lista dokumentów nie jest wyczerpująca i kompletna. Zawartość podstawowej dokumentacji produktu może się różnić w zależności od badanego produktu leczniczego i etapu rozwoju.

Jeżeli różne etapy wytwarzania są przeprowadzane w różnych miejscach pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, dopuszcza się tworzenie oddzielnych podstawowych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do działań wykonywanych w tych miejscach. W miejscu wytwarzania zapewnia się dostęp do niezbędnej dokumentacji zawartej w podstawowej dokumentacji produktu, ze zmianami wprowadzonymi do tej dokumentacji, tak aby było możliwe wykonanie odpowiednich działań.

3. Personel

Wymagania dotyczące personelu zostały określone w art. 6 rozporządzenia 2017/1569. W odpowiednich przypadkach należy również uwzględnić wymagania rozdziału 2 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Personel wykonujący prace związane z wytwarzaniem, importem, przechowywaniem lub obsługą badanych produktów leczniczych jest odpowiednio przeszkolony w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów.

Każda seria powinna być wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości, nawet w przypadku gdy personel zaangażowany w wytwarzanie lub import badanych produktów leczniczych jest niewielki.

Osoba Wykwalifikowana musi spełniać wymagania określone w art. 48 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne i art. 61 ust. 2 lit. b rozporządzenia nr 536/2014.

Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej są określone w art. 62 rozporządzenia nr 536/2014 i szczegółowo opisane w art. 12 rozporządzenia 2017/1569.

Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię badanych produktów leczniczych do użycia w badaniu klinicznym, musi posiadać szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego, procesów badań klinicznych i łańcucha dostaw danej serii oraz zapewniać, że są stosowane systemy spełniające wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

4. Pomieszczenia i urządzenia

Wiedza na temat toksyczności, siły działania i ewentualnych właściwości uczulających badanych produktów leczniczych może być niepełna, co wymusza konieczność ograniczenia do minimum ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Projekt pomieszczeń i wyposażenia, kontrole i metody badań oraz limity akceptacji stosowane po czyszczeniu odzwierciedlają to ryzyko i uwzględniają zasady zarządzania ryzykiem jakości wyszczególnione w rozdziałach 3 i 5 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Wytwarzanie kampanijne to wytwarzanie kolejnych serii tego samego produktu w określonym czasie i w warunkach ścisłego przestrzegania przyjętych środków kontrolnych zabezpieczających przed przeniesieniem zanieczyszczeń do innego produktu, po którym jest przeprowadzana odpowiednia (zwalidowana) procedura czyszczenia. Jeżeli jest to zasadne, bierze się pod uwagę możliwość prowadzenia wytwarzania kampanijnego. Przy wyborze środka czyszczącego bierze się pod uwagę rozpuszczalność produktu.

Proces zarządzania ryzykiem jakości obejmujący siłę działania i ocenę toksykologiczną stosuje się, aby oceniać i kontrolować ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego, jakie stwarzają wytwarzane badane produkty lecznicze. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują:

1) projekt pomieszczeń i wyposażenia oraz ich użytkowanie;
2) przepływ pracowników i materiałów;
3) kontrole mikrobiologiczne;
4) właściwości fizykochemiczne substancji czynnej;
5) charakterystykę procesu;
6) procesy czyszczenia;
7) możliwości analityczne w odniesieniu do odpowiednich limitów ustanowionych na podstawie oceny badanych produktów leczniczych.

Przewiduje się, że pomieszczenia i wyposażenie są kwalifikowane zgodnie z Aneksem 15 załącznika nr 5 do rozporządzenia.

5. Dokumentacja

Dokumentacja jest przygotowywana i nadzorowana zgodnie z wymaganiami zawartymi w rozdziale 4 załącznika nr 2 do rozporządzenia. Okres przechowywania instrukcji i zapisów wymaganych do wykazania zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania jest określony dla danego rodzaju dokumentu zgodnie z art. 8 rozporządzenia 2017/1569. Zgodnie z art. 8 ust. 1 rozporządzenia 2017/1569 dokumentacja jest spójna z podstawową dokumentacją produktu. Dokumenty będące częścią podstawowej dokumentacji produktu przechowuje się przez co najmniej 5 lat zgodnie z wymaganiami art. 8 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569.

Zgodnie z art. 58 rozporządzenia nr 536/2014 sponsor ma określone obowiązki w zakresie przechowywania dokumentacji badania klinicznego i jest obowiązany do przechowywania takiej dokumentacji przez co najmniej 25 lat od dnia zakończenia badania. Jeżeli sponsor i wytwórca nie są tym samym podmiotem, sponsor musi dokonać odpowiednich ustaleń z wytwórcą, aby spełnić wymóg dotyczący przechowywania dokumentacji badania

klinicznego. Uzgodnienia dotyczące rodzaju dokumentów, które należy przechowywać, oraz sposobu ich przechowywania powinny zostać określone w umowie między sponsorem a wytwórcą.

5.1. Specyfikacje i instrukcje

Specyfikacje materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, wewnętrzne przepisy dotyczące wytwarzania oraz instrukcje wytwarzania i pakowania powinny oddawać, najdokładniej jak to możliwe, aktualny stan wiedzy. Dokumenty te należy przeglądać w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem leczniczym i aktualizować, jeżeli jest to konieczne. Każda nowa wersja powinna uwzględniać najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, zmiany w prawie i zmiany we właściwej farmakopei oraz umożliwiać prześledzenie historii zmian w odniesieniu do poprzedniego dokumentu. Wszystkie zmiany powinny być wprowadzane zgodnie z procedurami, które uwzględniają każdy możliwy wpływ zmiany na jakość produktu leczniczego, jak również na jego stabilność i biorównoważność. W proces zatwierdzania instrukcji i zmian musi być zaangażowany personel odpowiedzialny w miejscu wytwarzania za działania w tym zakresie.

Wprowadzone zmiany należy pisemnie uzasadnić, a skutki zmian związane z badanym produktem leczniczym i wszelkimi trwającymi badaniami klinicznymi – wyjaśnić i udokumentować.

5.2. Zamówienie

Wytwórca przechowuje zamówienie na badane produkty lecznicze jako część dokumentacji serii. Zamówienie na badany produkt leczniczy musi zawierać żądanie wytworzenia lub zapakowania określonej liczby dawek jednostkowych lub ich dystrybucji i jest przekazane wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu. Zamówienie powinno być złożone w formie pisemnej albo za pośrednictwem środków komunikacji elektronicznej oraz musi być sporządzone na tyle precyzyjnie, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności. Zamówienie powinno być formalnie zatwierdzone przez sponsora lub jego przedstawiciela i odnosić się do odpowiedniej podstawowej dokumentacji produktu i odpowiedniego protokołu badań klinicznych.

5.3. Przepisy wytwarzania i instrukcje procesowe

Dla każdej operacji wytwórczej lub dostawy należy sporządzić odpowiednie i zrozumiałe pisemne instrukcje i zapisy z wykorzystaniem informacji dotyczących konkretnego badania klinicznego wyszczególnionych w podstawowej dokumentacji produktu. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które będą stosowane podczas rutynowej produkcji po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Odpowiednie informacje, w tym informacje o warunkach przechowywania, zawarte w podstawowej dokumentacji produktu są wykorzystywane przy redagowaniu szczegółowych instrukcji wytwarzania, pakowania, badań kontroli jakości i przechowywania.

5.4. Instrukcje pakowania

Badane produkty lecznicze są zwykle pakowane indywidualnie dla każdego uczestnika włączonego do badania klinicznego. Liczba jednostkowych opakowań powinna zostać określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do przeprowadzenia kontroli jakości oraz przechowywania prób archiwalnych. Wytwórca dokonuje odpowiednich uzgodnień, np. ze sponsorem czy z pracownikami kontroli jakości, aby zagwarantować, że na każdym etapie przetwarzania została uwzględniona odpowiednia ilość każdego z wymaganych produktów.

Specyfikacja, tworzenie, kontrola, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych stosowanych do pakowania badanych produktów leczniczych, a także mechanizm odkodowywania powinny być opisane w procedurach. Zapisy z tych procesów należy przechowywać.

5.5. Zapisy serii

W zapisach serii są zawarte informacje, które umożliwiają dokładne odtworzenie kolejnych działań. Zapisy zawierają wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, zwiększające wiedzę o produkcie, służące udoskonalaniu działalności wytwórczej i dokumentujące odchylenia od wcześniej określonych wymagań.

Zapisy wytwarzania serii powinny być przechowywane przez wytwórcę przez co najmniej pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, w którym została użyta dana seria, zgodnie z art. 8 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569.

6. Produkcja

6.1. Materiały opakowaniowe

W specyfikacji oraz badaniach w ramach kontroli jakości są uwzględnione wymagania, które zapobiegają nieumyślnym odślepieniom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.

6.2. Operacje wytwarzania

Podczas prac rozwojowych powinny być określone krytyczne parametry i kontrole wewnątrzprocesowe stosowane przede wszystkim do kontrolowania procesu. Na podstawie nabytych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposoby kontroli procesu. Personel kluczowy powinien je starannie analizować, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągle aktualizować z uwzględnieniem doświadczenia zdobytego podczas produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów powinno być uzasadnione w świetle aktualnego stanu wiedzy.

Zgodnie z art. 9 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569 proces wytwarzania badanych produktów leczniczych nie musi być walidowany w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale podlega walidacji w całości w zakresie, w jakim jest to właściwe ze względu na etap rozwoju produktu. Walidacja powinna być dokumentowana zgodnie z wymaganiami wyszczególnionymi w Aneksie 15 załącznika nr 5 do rozporządzenia. Wytwórca identyfikuje etapy procesu, które zapewniają bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego oraz wiarygodność i odporność danych klinicznych uzyskanych w ramach badania klinicznego, zgodnie z art. 9 ust. 3 rozporządzenia 2017/1569.

Aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym, powinny być dostępne pisemne procedury czyszczenia i metody analityczne do weryfikacji procesu czyszczenia.

W przypadku produktów sterylnych walidacja procesów sterylizacji jest przeprowadzana według takich samych standardów, jakie stosuje się dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, i uwzględnia wymagania dotyczące wytwarzania produktów sterylnych zawarte w Aneksie 1 załącznika nr 5 do rozporządzenia. Aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania badanych produktów leczniczych pochodzenia biotechnologicznego i biologicznego, kiedy jest to wymagane, należy wykazać, że inaktywacja lub usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego zostały wykonane z uwzględnieniem najlepszej wiedzy i metod naukowych określonych w dostępnych wytycznych w tej dziedzinie.

Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej serii. Liczba napełnionych jednostek może wtedy odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. Jeżeli jest to wykonalne oraz odzwierciedla proces wytwarzania, to w celu symulacji danego procesu napełnia się pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie jest często operacją ręczną lub półautomatyczną, która stanowi duże wyzwanie dla zapewnienia sterylności, dlatego należy zwrócić większą uwagę na szkolenie operatorów i walidację techniki aseptycznej poszczególnych operatorów.

6.3. Modyfikacja produktów porównawczych

Jeżeli produkt porównawczy jest modyfikowany, zapewnia się dostępność danych, np. dotyczących stabilności, porównania uwalniania lub porównania biodostępności, w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotne cechy jakościowe produktu.

Termin ważności podany dla produktu porównawczego w oryginalnym opakowaniu może nie mieć zastosowania do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub który może wykazywać niezgodność z tym produktem. Termin ponownego badania to termin, w którym materiał powinien zostać ponownie zbadany, aby można się było upewnić, że nadal jest zdatny do użycia. Odpowiedni termin ponownego badania, uwzględniający rodzaj produktu, właściwości pojemnika oraz warunki przechowywania, jakim może być poddany produkt, powinien zostać ustalony przez sponsora lub przedstawiciela sponsora. Taki termin powinien być uzasadniony i nie przekraczać terminu ważności produktu leczniczego w opakowaniu oryginalnym. Powinna istnieć zgodność terminu ważności i czasu trwania badania klinicznego.

Próbę referencyjną produktu porównawczego, który został przepakowany lub zakodowany w celu zaślepienia, należy pobrać w punkcie reprezentatywnym dla dodatkowego procesu przetwarzania i zachować, ponieważ dodatkowy etap przetwarzania może mieć wpływ na stabilność produktu. Próba może być również potrzebna do celów identyfikacyjnych, jeżeli będzie prowadzone postępowanie wyjaśniające w związku z wadą jakościową, czego nie obejmuje próba pobrana w procesie wytwarzania produktu komercyjnego.

6.4. Operacje zaślepiania

W przypadku badanych produktów leczniczych, które są zaślepione, tworzy się system zapewniający osiągnięcie i utrzymanie zaślepienia, umożliwiając w razie potrzeby identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, w tym numeru serii produktu, przed operacją zaślepiania. W nagłych wypadkach należy zapewnić możliwość szybkiej identyfikacji badanego produktu leczniczego. W przypadku gdy wytwórcy przekazano odpowiedzialność za tworzenie kodów randomizacji, wytwórca przed dostarczeniem badanych produktów leczniczych do ośrodka prowadzącego badanie kliniczne powinien umożliwić dostęp do odślepionych informacji właściwemu, odpowiedzialnemu personelowi tego ośrodka.

Jeżeli badany produkt leczniczy jest zaślepiany, termin ważności wyznacza się, biorąc pod uwagę najkrótszy, aby utrzymać zaślepienie, termin ważności tego produktu.

6.5. Pakowanie

Podczas pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami leczniczymi na tej samej linii pakującej. Ryzyko niezamierzonego pomieszania produktów musi być zminimalizowane przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia oraz przez odpowiednie szkolenie personelu. Dokumentacja musi być wystarczająca, aby można było wykazać, że podczas każdej operacji pakowania została utrzymana odpowiednia segregacja.

Proces pakowania i oznakowania badanych produktów leczniczych jest zwykle bardziej skomplikowany i bardziej podatny na nieprawidłowości, które są także trudniejsze do wykrycia niż w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy zaślepiane produkty mają podobny wygląd. Wprowadza się wzmożone środki ostrożności zapobiegające błędom podczas etykietowania, takie jak rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii oraz prowadzanie sprawdzeń podczas procesu przez odpowiednio przeszkolony personel.

Opakowanie musi zapewniać dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Każde otwarcie lub naruszenie opakowania zewnętrznego podczas transportu powinno być łatwo dostrzegalne.

Operacje przepakowania mogą być wykonywane przez upoważniony personel w podmiotach leczniczych, o których mowa w art. 61 ust. 5 lit. a rozporządzenia nr 536/2014, spełniających zawarte tam wymagania.

6.6. Etykietowanie

Etykietowanie badanych produktów leczniczych następuje zgodnie z art. 66–69 rozporządzenia nr 536/2014. Wykaz informacji, które są umieszczone na etykiecie, znajduje się w załączniku VI do rozporządzenia nr 536/2014. Proces etykietowania przeprowadza się w miejscu wytwarzania, które spełnia wymagania określone w art. 61 ust. 2 rozporządzenia nr 536/2014, zatwierdzonym przez organ kompetentny.

Jeżeli wystąpi konieczność zmiany terminu ważności, na badanym produkcie leczniczym umieszcza się dodatkową etykietę. Na dodatkowej etykiecie należy umieścić nowy termin ważności oraz powtórzyć numer serii produktu i numer referencyjny badania klinicznego. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzedni termin ważności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii.

Czynność ponownego etykietowania jest przeprowadzana przez odpowiednio wyszkolony personel zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i określonymi standardowymi procedurami operacyjnymi oraz jest sprawdzana przez drugą osobę. Dodatkowe oznakowanie jest odpowiednio dokumentowane w zapisach serii. Aby uniknąć pomyłek, dodatkowe czynności związane z etykietowaniem należy przeprowadzać w miejscu, które jest oddzielone od innych działań lub trwale wydzielone.

Kontrolę czystości linii należy przeprowadzić na początku i końcu działań oraz dokonać rozliczenia etykiet. Wszelkie rozbieżności zaobserwowane podczas rozliczania etykiet muszą być zbadane i wzięte pod uwagę przed zwolnieniem serii produktu.

Operacje ponownego etykietowania mogą być wykonywane przez upoważniony personel w podmiotach leczniczych, o których mowa w art. 61 ust. 5 lit. a rozporządzenia nr 536/2014, spełniających zawarte tam wymagania.

7. Kontrola jakości

Zgodnie z art. 10 rozporządzenia 2017/1569 wytwórca jest obowiązany ustanowić i utrzymywać system kontroli jakości podlegający osobie, która posiada odpowiednie kwalifikacje i jest niezależna od osoby, której podlega produkcja.

Badania pełnią ważną rolę w zapewnieniu, że każda seria w czasie badania jest zgodna z zatwierdzoną specyfikacją, ponieważ procesy wytwarzania mogą nie być wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane.

Kontrola jakości badanego produktu leczniczego, w tym produktu porównawczego, jest przeprowadzana zgodnie z informacjami zgłoszonymi na podstawie art. 25 rozporządzenia nr 536/2014, zatwierdzonymi przez państwo członkowskie Unii Europejskiej.

Należy przeprowadzić i udokumentować weryfikację skuteczności zaślepiania.

Okresy przechowywania prób badanych produktów leczniczych muszą być zgodne z wymaganiami określonymi w art. 11 ust. 1 rozporządzenia 2017/1569.

Próby badanych produktów leczniczych przechowuje się, w taki sposób, aby można było dysponować:

1) próbami potrzebnymi do przyszłych badań analitycznych;

2) typowymi egzemplarzami końcowego badanego produktu leczniczego, które mogą być wykorzystane w wyjaśnianiu wady jakościowej produktu.

Próby mogą być zaliczone do następujących kategorii:

1) próba referencyjna – próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana badaniom, jeżeli stabilność produktu na to pozwala; należy przechowywać próby referencyjne pobrane z krytycznych pośrednich etapów wytwarzania (np. tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub pobrane z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy;

2) próba archiwalna – próba w pełni zapakowanej jednostki z serii produktu końcowego, która jest przechowywana w celach identyfikacyjnych, w okresie ważności danej serii, pozwalająca na ustalenie np. wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki dla pacjenta, numeru serii, terminu ważności.

W wielu przypadkach dla końcowych produktów leczniczych próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały tak samo jak całkowicie zapakowane jednostki. Jeżeli zaistnieją wyjątkowe okoliczności, np. gdy na różne rynki są pakowane małe ilości serii lub w przypadku wytwarzania produktów leczniczych o znacznej wartości, można przechowywać próby referencyjne bez przechowywania obydwu rodzajów prób.

W przypadku prób archiwalnych jest dopuszczalne przechowywanie informacji mającej formę opisową, fotograficzną lub elektroniczną, o opakowaniu końcowym badanego produktu leczniczego, jeżeli te zapisy dostarczają wystarczających informacji, np. na temat próbki opakowań, etykiet i każdej towarzyszącej dokumentacji, tak aby umożliwić prowadzenie postępowań wyjaśniających związanych ze stosowaniem produktu. W przypadku zapisów elektronicznych system skomputeryzowany musi spełniać wymagania Aneksu 11 załącznika nr 5 do rozporządzenia.

Jeżeli próby referencyjne i archiwalne wyglądają tak samo jak w pełni zapakowane jednostki, próby te mogą być traktowane zamiennie.

Nie jest wymagane przechowywanie prób badanego produktu leczniczego, który jest niezaślepionym produktem referencyjnym w oryginalnym opakowaniu i pochodzi z zatwierdzonego łańcucha dostaw w Unii Europejskiej, lub produktu leczniczego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez właściwy organ kompetentny w Unii Europejskiej lub przez Komisję Europejską.

Miejsce przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych określa umowa między sponsorem a wytwórcą. Umożliwia się właściwym organom kompetentnym dostęp do prób w odpowiednim czasie.

Próby referencyjne należy przechowywać w wymaganych warunkach na terytorium Unii Europejskiej lub w kraju trzecim, z którym jako miejscem eksportu Unia Europejska zawarła odpowiednie umowy w celu

zagwarantowania, że wytwórca badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważne do wymagań obowiązujących w państwach Unii Europejskiej. W wyjątkowych okolicznościach próby referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale taki przypadek należy uzasadnić i udokumentować w umowie między sponsorem, importerem w Unii Europejskiej i wytwórcą w kraju trzecim.

Próby referencyjne są przechowywane w ilości, która wystarczy na przeprowadzenie co najmniej dwóch pełnych badań wszystkich krytycznych cech jakościowych, zdefiniowanych w dokumentacji badanego produktu leczniczego zatwierdzonej przez krajowy organ kompetentny. Każde odstępstwo od tej reguły powinno być uzasadnione i uzgodnione z właściwym krajowym organem kompetentnym.

8. Zwolnienie serii

Zwolnienie badanych produktów leczniczych nie może nastąpić do czasu, gdy Osoba Wykwalifikowana, zgodnie z art. 62 ust. 1 rozporządzenia nr 536/2014, nie zaświadczy, że zostały spełnione wymagania określone w art. 63 ust. 1 i 3 rozporządzenia nr 536/2014 oraz wymagania określone w art. 12 rozporządzenia 2017/1569.

Podczas ustalania, jakie są obowiązki Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych, uwzględnia się następujące okoliczności:

1) badany produkt leczniczy został wytworzony na terytorium Unii Europejskiej, ale nie jest dopuszczony do obrotu na tym terytorium – obowiązki są określone w art. 62 rozporządzenia nr 536/2014 i art. 12 ust. 1 lit. a rozporządzenia 2017/1569;
2) produkt leczniczy pozyskany na wolnym rynku na terytorium Unii Europejskiej posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez właściwy organ Unii Europejskiej niezależnie od miejsca wytwarzania – obowiązki są takie same jak opisane w pkt 1, ale zakres certyfikacji badanego produktu leczniczego może być ograniczony do zapewnienia, że produkty oraz ewentualne dalsze przetwarzanie przez wytwórcę w celu zaślepiania, pakowania i etykietowania specyficznego dla badania klinicznego są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych;
3) badany produkt leczniczy importowany bezpośrednio z kraju trzeciego – obowiązki są określone w art. 62 rozporządzenia nr 536/2014 i art. 12 ust. 1 lit. b rozporządzenia 2017/1569, a jeżeli badane produkty lecznicze są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę z Unią Europejską obejmującą swym zakresem te produkty, taką jak umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA – *Mutual Recognition Agreement*), podlegają równoważnym wymaganiom Dobrej Praktyki Wytwarzania, z zastrzeżeniem że każda taka umowa obowiązuje w odniesieniu do badanego produktu leczniczego; w przypadku braku umowy o wzajemnym uznawaniu Osoba Wykwalifikowana powinna ustalić po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanym u wytwórcy, czy obowiązują u niego równoważne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, przy czym wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy. W obydwu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może następnie dokonać certyfikacji badanego produktu leczniczego na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego i powinna udokumentować uzasadnienie certyfikacji.

Informacje zawarte w dokumentacji podstawowej produktu stanowią podstawę oceny przydatności danej serii przez Osobę Wykwalifikowaną podczas certyfikacji i zwolnienia serii, dlatego ta dokumentacja powinna być dla niej dostępna.

Ocena, której podczas certyfikacji dokonuje Osoba Wykwalifikowana, każdej serii przed jej zwolnieniem powinna uwzględniać wymagania wyszczególnione w Aneksie 16 załącznika nr 5 do rozporządzenia oraz może obejmować:

1) zapisy serii, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli wewnątrzprocesowej oraz raporty zwolnienia wykazujące zgodność produktu z podstawową dokumentacją produktu, zamówieniem, protokołem badania i kodem randomizacji, przy czym zapisy te powinny obejmować informacje o wszystkich odchyleniach lub planowanych zmianach oraz wszystkie wynikające z nich dodatkowe kontrole i badania oraz powinny zostać sporządzone i zatwierdzone przez personel upoważniony do tego zgodnie z systemem jakości;
2) warunki produkcji;
3) zapisy czyszczeń;
4) status kwalifikacji wyposażenia i pomieszczeń, status walidacji procesów i metod;
5) badanie końcowych opakowań;
6) wyniki wszystkich badań lub testów wykonanych po dokonaniu importu;

7) plan i raporty badań stabilności;

8) źródło pochodzenia produktu oraz weryfikację warunków przechowywania i transportu;

9) raporty z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy;

10) dokumenty poświadczające, że wytwórca jest uprawniony przez właściwe organy w kraju trzecim do wytwarzania badanego produktu leczniczego przeznaczonego na eksport;

11) wymagania prawne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, obowiązujące wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wszystkie oficjalne potwierdzenia przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, oraz urzędowe weryfikacje zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;

12) weryfikację łańcucha dostaw, w tym miejsca wytwarzania, pakowania, etykietowania i kontroli badanych produktów leczniczych;

13) wszystkie inne czynniki mające znaczenie dla jakości serii znane Osobie Wykwalifikowanej.

Znaczenie powyższych elementów zależy od państwa pochodzenia produktu, wytwórcy, statusu badanego produktu leczniczego, tj. posiadania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez organy kompetentne w Unii Europejskiej lub w kraju trzecim, oraz etapu rozwoju produktu.

Jeżeli badane produkty lecznicze są wytwarzane i pakowane w różnych miejscach wytwarzania pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, podział odpowiedzialności między Osobami Wykwalifikowanymi w zakresie potwierdzania zgodności serii jest określony w dokumencie formalnie uzgodnionym przez wszystkie strony.

W przypadku gdy jest to wymagane do potwierdzenia certyfikacji badanego produktu leczniczego, Osoba Wykwalifikowana musi zapewnić, że badane produkty lecznicze były przechowywane i transportowane w warunkach zapewniających utrzymanie jakości produktu i bezpieczeństwo łańcucha dostaw. Związane z tym sytuacje mogą dotyczyć produktów o krótkim terminie ważności, produktów wydanych przed końcową certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną lub przypadku zwrotu badanych produktów leczniczych do wytwórcy, gdy jest możliwe ich ponowne etykietowanie i przepakowanie.

Osoba Wykwalifikowana nie jest obowiązana do poświadczania przepakowywania lub ponownego etykietowania przeprowadzonego zgodnie z art. 61 ust. 5 lit. a rozporządzenia nr 536/2014.

Jeżeli wytwórca jest upoważniony przez sponsora, aby oprócz certyfikacji produktu leczniczego badanego przez Osobę Wykwalifikowaną wykonywać również zwolnienie serii, ustalenia w tym zakresie powinny być określone w umowie zawartej między sponsorem a wytwórcą. Odpowiednie informacje dotyczące pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i wprowadzone zmiany są dostępne w odniesieniu do podstawowej dokumentacji produktu, a wytwórca powinien zapewnić, że wymagane pozwolenia na prowadzenie badań klinicznych są dostępne przed wysłaniem produktu do użycia w badaniu klinicznym.

Po certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną badane produkty lecznicze należy przechowywać i transportować w warunkach zapewniających utrzymanie jakości produktu i bezpieczeństwo łańcucha dostaw.

9. Działania zlecane na zewnątrz

Działania zlecane na zewnątrz powinny być określone, uzgodnione i kontrolowane na podstawie pisemnych umów między zleceniodawcą a stroną, której zleca się te czynności zgodnie z art. 13 rozporządzenia 2017/1569 oraz wymaganiami zawartymi w rozdziale 7 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

10. Reklamacje

W miejscu wytwarzania, przechowywania lub importu badanego produktu leczniczego są ustanowione pisemne procedury opisujące działania, które należy podjąć po otrzymaniu reklamacji. Wszystkie reklamacje są dokumentowane i oceniane w celu ustalenia, czy wiążą się z potencjalną wadą jakościową lub innym problemem. Procedury powinny zapewniać sponsorowi możliwość oceny reklamacji, aby mógł ustalić, czy jest uzasadnione zgłoszenie poważnego naruszenia zgodnie z wymaganiem zawartym w art. 52 rozporządzenia nr 536/2014.

Postępowanie w przypadku wady jakościowej należy przeprowadzić zgodnie z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Wnioski z postępowania wyjaśniającego powinny być omówione niezwłocznie między wytwórcą i sponsorem (jeżeli są to różne podmioty) z udziałem Osoby Wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za

badanie kliniczne, aby można było ocenić wszelkie możliwe wpływy reklamacji na badanie kliniczne, rozwój produktu oraz na uczestników badania.

11. Wycofania i zwroty

11.1. Wycofania

Procedury odbioru wycofanych badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru powinny być zgodne z art. 14 rozporządzenia 2017/1569 i uzgadniane przez sponsora we współpracy z wytwórcą, jeżeli są to różne podmioty. Wytwórca, badacz i sponsor lub przedstawiciel sponsora powinni znać swoje obowiązki związane z procedurami odbioru badanych produktów leczniczych, które powinny być zgodne z wymaganiami określonymi w rozdziale 8 załącznika nr 2 do rozporządzenia.

Aby ułatwić wycofanie, należy posiadać szczegółowy spis wysyłek wykonanych przez wytwórcę.

11.2. Zwroty

Zwrócone badane produkty lecznicze powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, kontrolowanym obszarze. Należy przechowywać dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów.

11.3. Niszczenie

Wytwórca lub przedstawiciel sponsora powinien niszczyć badane produkty lecznicze wyłącznie po uzyskaniu pisemnej zgody sponsora. Uzgodnienia dotyczące niszczenia badanych produktów leczniczych muszą być opisane w protokole. Wszystkie ustalenia między sponsorem a wytwórcą powinny być w tym zakresie określone w umowie między nimi.

Zniszczenie niewykorzystanych badanych produktów leczniczych odbywa się wyłącznie po uzgodnieniu ilości dostarczonych, wykorzystanych i odebranych produktów oraz po ich zbadaniu w stopniu, który umożliwia wyjaśnienie wszelkich rozbieżności, i po akceptacji uzgodnień przez wytwórcę i sponsora.

Należy przechowywać zapisy dotyczące operacji niszczenia, w tym opatrzony datą certyfikat zniszczenia lub dowód zniszczenia dostarczony sponsorowi. Dokumenty te jednoznacznie identyfikują lub umożliwiają prześledzenie zmian numerów serii i zmian danych uczestników oraz wskazują rzeczywiste ilości zniszczonych produktów.