SMERNICE
DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE

("Sl. glasnik RS", br. 97/2017 i 19/2023)

UVOD

Farmaceutska industrija u Evropskoj uniji održava visok standard obezbeđenja kvaliteta u razvoju, proizvodnji i kontroli lekova. Postupkom za izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet obezbeđena je usaglašenost lekova sa važećim zahtevima u pogledu bezbednosti, kvaliteta i efikasnosti, koju procenjuju nadležne institucije. Postupkom za izdavanje dozvole za proizvodnju obezbeđeno je da su svi lekovi koji imaju dozvolu za stavljanje u promet na evropskom tržištu proizvedeni/uvezeni od strane proizvođača koji poseduju dozvolu za proizvodnju i koji su redovno inspektovani od strane nadležne institucije, primenom principa Upravljanja rizikom kvaliteta. Dozvola za proizvodnju neophodna je svim proizvođačima lekova na teritoriji Evropske unije, bez obzira da li je lek u prometu u ili van Evropske unije.

Dve direktive koje propisuju principe i smernice dobre proizvođačke prakse za lekove (*GMP*), usvojene su od strane Komisije Evropske unije. Direktiva 2003/94/EC se odnosi na lekove koji se koriste u humanoj medicini, dok se Direktiva 91/412/EEC odnosi na lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini. U skladu sa ovim direktivama objavljene su detaljne Smernice Dobre proizvođačke prakse, koje se koriste prilikom procene dokumentacije za izdavanje dozvole za proizvodnju lekova i kao osnova za inspekciju proizvođača lekova.

Principi Dobre proizvođačke prakse i detaljne smernice se odnose na sve operacije za koje je potrebna dozvola prema članu 40. Direktive 2001/83/EC, članu 44. Direktive 2001/82/EC i članu 13. Direktive 2001/20/EC, koje su izmenjene i dopunjene. Smernice Dobre proizvođačke prakse odnose se i na ostale farmaceutske proizvodne procese, kao što su oni koji se obavljaju u bolnicama.

Države članice EU i industrija su se saglasile da se u proizvodnji lekova koji se koriste u veterinarskoj medicini primenjuju isti zahtevi Smernica dobre proizvođačke prakse koji se primenjuju i u proizvodnji lekova koji se koriste u humanoj medicini. Izvesne razlike u smernicama dobre proizvođačke prakse date su u dva posebna aneksa koji se odnose na lekove koji se koriste u veterinarskoj medicini i imunološke veterinarske lekove.

Smernice Dobre proizvođačke prakse sastoje se od tri dela i posebnih aneksa. Prvi deo daje principe dobre proizvođačke prakse za lekove. Drugi deo daje smernice dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazne supstance u proizvodnji lekova. Treći deo čine dokumenta koja se odnose na dobru proizvođačku praksu i koji pojašnjavaju regulatorna očekivanja.

Poglavlja iz Osnovnih zahteva Prvog dela se zasnivaju na principima koji su definisani u Direktivama 2003/94/EC i 91/412/EEC. Poglavlje 1 "Upravljanje kvalitetom" daje osnovni koncept upravljanja kvalitetom koji se primenjuje u proizvodnji lekova. U svakom sledećem poglavlju dati su principi koji daju kratak pregled ciljeva upravljanja kvalitetom koji se odnose na to poglavlje i deo teksta koji proizvođaču daje dovoljno detalja kako bi bio upoznat sa značajnim principima za njihovo ostvarivanje.

Na osnovu izmenjenog člana 47. i člana 51. Direktive 2001/83/EC, odnosno Direktive 2001/82/EC, koje su izmenjene i dopunjene, Komisija EU je propisala i objavila detaljnu smernicu i principe dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazne supstance u proizvodnji lekova. Drugi deo Smernica dobre proizvođačke prakse je ustanovljen na osnovu *ICH* smernice, koja je objavljena kao *ICH Q7a* "Smernica o aktivnim farmaceutskim sastojcima". Drugi deo Smernica Dobre proizvođačke prakse se primenjuje za humane i veterinarske lekove.

Osnovnim zahtevima dobre proizvođačke prakse, predstavljenim u Prvom delu i Drugom delu, dodati su posebni aneksi u kojima su dati detaljni zahtevi u vezi sa specifičnim područjima primene. Za neke proizvodne procese, primenjuju se istovremeno različiti aneksi (npr. aneks o sterilnim proizvodima i aneks o radiofarmaceutskim i/ili biološkim proizvodima).

Rečnik nekih termina koji se koriste u Smernicama Dobre proizvođačke prakse nalazi se posle aneksa a neki od aneksa sadrže svoj rečnik.

Smernice Dobre proizvođačke prakse ne obuhvataju aspekte bezbednosti osoblja zaposlenog u proizvodnji. Bezbednost zaposlenih je od izuzetnog značaja u proizvodnji nekih lekova kao što su visoko reaktivni, biološki i radioaktivni lekovi. Ova pitanja se posebno razmatraju u drugim propisima Evropske zajednice ili u nacionalnim propisima.

Smernice Dobre proizvođačke prakse podrazumevaju da su, od strane nosioca dozvole za proizvodnju, zahtevi iz dozvole za stavljanje leka u promet koji se odnose na bezbednost, kvalitet i efikasnost, sistematski inkorporirani u sve proizvodne, kontrolne i postupke puštanja serije leka u promet.

Proizvodnja lekova se u toku dugog perioda obavlja u skladu sa Smernicama Dobre proizvođačke prakse, tako da ona nije regulisana CEN/ISO standardima. Prilikom pripreme ove smernice uzeti su u obzir CEN/ISO standardi, ali ne i terminologija koja se u njima koristi. Prepoznato je da postoje i druge prihvatljive metode, pored onih koje su opisane u ovim smernicama Dobre proizvođačke prakse, kojima se mogu dostići principi upravljanja kvalitetom. Ovim smernicama se ne sprečava razvoj novih pristupa ili novih tehnologija koje su validirane i koje obezbeđuju zadovoljavajući nivo upravljanja kvalitetom, a koji je najmanje ekvivalentan onom koji se zahteva Smernicom.

Smernice Dobre proizvođačke prakse se redovno ažuriraju kako bi odražavale kontinuirano unapređenje najboljih praksi u oblasti kvaliteta. Izmene su javno dostupne na internet stranici Evropske Komisije.

Važeća je poslednja ažurirana verzija smernica, objavljena na internet stranici Evropske Komisije (*EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*).

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Prvi deo

OSNOVNI ZAHTEVI ZA PROIZVODNJU LEKOVA

Poglavlje 1
FARMACEUTSKI SISTEM KVALITETA

Principi

Nosilac dozvole za proizvodnju lekova (u daljem tekstu: proizvođač lekova) mora da obavlja proizvodnju na način kojim je obezbeđeno da lekovi kvalitetom odgovaraju predviđenoj nameni, zahtevima dozvole za stavljanje leka u promet ili odobrenja za sprovođenje kliničkog ispitivanja i da u pogledu bezbednosti, kvaliteta i efikasnosti ne predstavljaju opasnost po zdravlje pacijenata. Za ispunjenje svih zahteva kvaliteta odgovorno je najviše rukovodstvo kompanije, a u njihovoj realizaciji aktivno učestvuje osoblje iz različitih organizacionih delova i različitog nivoa odgovornosti, kao i svi dobavljači i distributeri koji sarađuju sa proizvođačem lekova. Da bi zahtevi kvaliteta bili ispunjeni, mora da postoji sveobuhvatno isplaniran i implementiran Farmaceutski sistem kvaliteta koji obuhvata Dobru proizvođačku praksu (*GMP*) i Upravljanje rizikom kvaliteta. Farmaceutski sistem kvaliteta treba da bude u potpunosti dokumentovan, a njegova efektivnost treba redovno da se prati. Svi segmenti Farmaceutskog sistema kvaliteta treba da raspolažu odgovarajućim, kompetentnim osobljem, odgovarajućim i dovoljnim prostorom i opremom. Postoje i dodatne zakonske obaveze za proizvođača lekova i Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet (*QP*).

Osnovni koncepti Upravljanja kvalitetom, dobre proizvođačke prakse i Upravljanja rizikom kvaliteta međusobno su povezani. Oni su ovde opisani tako da se naglašavaju njihovi međusobni odnosi, kao i njihov fundamentalni značaj u proizvodnji i kontroli kvaliteta lekova.

Farmaceutski sistem kvaliteta[1]

1.1 Upravljanje kvalitetom je širok koncept koji obuhvata sve značajne elemente koji pojedinačno ili zajedno utiču na kvalitet proizvoda. To je skup svih organizovanih aktivnosti preduzetih u cilju obezbeđenja takvog kvaliteta lekova koji je neophodan za njihovu nameravanu upotrebu, zbog čega podrazumeva primenu dobre proizvođačke prakse.

1.2 Dobra proizvođačka praksa se primenjuje u svim fazama životnog ciklusa leka počevši od proizvodnje leka namenjenog za kliničko ispitivanje, preko transfera tehnologije, komercijalne proizvodnje, do prestanka proizvodnje leka. Međutim, Farmaceutski sistem kvaliteta može da se primenjuje i na fazu farmaceutskog razvoja leka na način opisan u smernici *ICH Q10*, koja iako je opciona, može da olakša inovacije i stalno unapređenje i učvrsti vezu između aktivnosti farmaceutskog razvoja i proizvodnih aktivnosti. Smernica *ICH Q10* može da se koristi kao dodatak sadržaju ovog poglavlja.

1.3 Obim i složenost aktivnosti proizvođača lekova treba da se uzmu u obzir prilikom razmatranja razvoja novog Farmaceutskog sistema kvaliteta ili modifikovanja postojećeg. U dizajn ovog sistema treba ugraditi i odgovarajuće principe upravljanja rizikom, kao i upotrebu odgovarajućih "alata" za upravljanje rizikom. Bez obzira što su neki aspekti Farmaceutskog sistema kvaliteta primenljivi u celoj kompaniji, dok su neki specifični za određeno mesto proizvodnje, efektivnost ovog sistema se po pravilu dokazuje na određenom mestu proizvodnje.

1.4 Farmaceutski sistem kvaliteta koji je odgovarajući za proizvodnju lekova treba da obezbedi:

i) da se realizacija proizvoda postiže dizajnom, planiranjem, implementacijom, održavanjem i kontinuiranim unapređenjem sistema koji omogućava doslednu isporuku proizvoda odgovarajućeg kvaliteta;

ii) da je znanje o procesu i proizvodu implementirano kroz sve faze njegovog životnog ciklusa;

iii) da su faza dizajna i razvoja leka u saglasnosti sa zahtevima dobre proizvođačke prakse (*GMP*);

iv) da su postupci proizvodnje i kontrole kvaliteta jasno definisani uz odgovarajuću primenu Smernica dobre proizvođačke prakse;

v) da su odgovornosti rukovodstva jasno utvrđene;

vi) da su izvršene pripreme za proizvodnju, nabavku i upotrebu ispravnih polaznih supstanci i materijala za pakovanje, da se vrši odabir i monitoring dobavljača i da se potvrđuje da je svaka isporuka izvršena od odobrenog dobavljača, odnosno proizvođača;

vii) da je obezbeđeno upravljanje poverenim aktivnostima;

viii) da je uspostavljeno i da se održava efektivan monitoring i sistem kontrole performansi procesa i kvaliteta proizvoda;

ix) da se rezultati monitoringa procesa i proizvoda uzimaju u obzir prilikom puštanja serije leka u promet, prilikom istrage odstupanja, kao i prilikom predlaganja preventivnih mera za sprečavanje ponavljanja odstupanja u budućnosti;

x) da su obavljene sve neophodne kontrole kvaliteta međuproizvoda, procesne kontrole i validacije;

xi) da je kontinuirano unapređenje olakšano implementacijom unapređenja kvaliteta odgovarajućim za postojeći nivo znanja o procesima i proizvodu;

xii) da se prospektivno procenjuju planirane izmene i da se vrši njihovo odobravanje pre sprovođenja, kao i da se one prijavljuju nadležnim organima/institucijama kada je to potrebno;

xiii) da se posle svake izmene vrši procena radi potvrđivanja postizanja ciljeva kvaliteta, kao i potvrđivanja da nije došlo do nenamernog štetnog uticaja na kvalitet leka;

xiv) da je primenjen odgovarajući nivo analize osnovnog uzroka prilikom istrage odstupanja, sumnje u defekt kvaliteta proizvoda i u drugim slučajevima, a što se postiže primenom principa Upravljanja rizikom kvaliteta. U slučaju kada ne može da se utvrdi stvarni uzrok, treba da se identifikuje i navede najverovatniji uzrok. Kada postoji sumnja da je ljudska greška mogla da bude, ili jeste, stvarni uzrok odstupanja, to mora da se potvrdi vodeći računa da se ne previde eventualne procesne, proceduralne ili sistemske greške. Odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mere (*CAPA*) treba da se isplaniraju i preduzmu u skladu sa rezultatom istrage. Efektivnost ovih mera se prati i procenjuje u skladu sa principima Upravljanja rizikom kvaliteta;

xv) da se lekovi ne prodaju niti isporučuju pre nego što Kvalifikovano lice (*QP*) potvrdi da je svaka serija leka proizvedena i kontrolisana u skladu sa zahtevima dozvole za stavljanje u promet i svim drugim zahtevima koji se odnose na proizvodnju, kontrolu kvaliteta i puštanje serije leka u promet;

xvi) da postoje odgovarajući uslovi koji obezbeđuju, koliko god je moguće, da skladištenje, distribucija i rukovanje lekovima ne utiču na promenu njihovog kvaliteta u toku predviđenog roka upotrebe;

xvii) da se primenjuju procedure za interne provere i/ili provere kvaliteta na osnovu kojih se redovno procenjuje efektivnost i primenljivost Farmaceutskog sistema kvaliteta.

1.5 Najviše rukovodstvo ima krajnju odgovornost za obezbeđenje odgovarajućeg Farmaceutskog sistema kvaliteta za koji treba da obezbedi odgovarajuće resurse, kao i unapred određena i saopštena zaduženja i odgovornosti zaposlenih koja su implementirana u celoj kompaniji. Vodeća uloga najvišeg rukovodstva treba da obezbedi podršku i posvećenost svih zaposlenih u okviru kompanije za održavanje Farmaceutskog sistema kvaliteta.

1.6 Potrebno je da rukovodstvo vrši periodično preispitivanje funkcionisanja Farmaceutskog sistema kvaliteta, uz učešće najvišeg rukovodstva, kako bi se identifikovale mogućnosti za kontinuirano unapređenje procesa, proizvoda i samog sistema.

1.7 Farmaceutski sistem kvaliteta treba da bude definisan i dokumentovan. Poslovnik o kvalitetu ili drugi ekvivalentan dokument treba da sadrži detaljan opis sistema upravljanja kvalitetom uključujući i odgovornosti rukovodstva.

---

[1] *U članu 6. Direktive 2003/94/EC i 91/412/EEC propisan je zahtev proizvođačima da uspostave i implementiraju efektivan farmaceutski sistem obezbeđenja kvaliteta. Izraz Farmaceutski sistem kvaliteta se u ovom poglavlju koristi radi doslednosti sa terminologijom iz smernice ICH Q10. Za potrebe ovog poglavlja ovi termini se mogu smatrati međusobno zamenljivim.*

Dobra proizvođačka praksa za lekove (GMP)

1.8 Dobra proizvođačka praksa (*GMP*) je onaj deo Upravljanja kvalitetom koji obezbeđuje da se proizvodi dosledno proizvode i kontrolišu u skladu sa standardima kvaliteta odgovarajućim za njihovu nameravanu upotrebu i zahtevima dozvole za stavljanje leka u promet, odobrenja za sprovođenje kliničkog ispitivanja ili specifikacijom proizvoda. Dobra proizvođačka praksa se odnosi i na proizvodnju i na kontrolu kvaliteta. Osnovni zahtevi dobre proizvođačke prakse su:

i) da su svi proizvodni postupci jasno definisani, sistematski proveravani na osnovu stečenog iskustva, da obezbeđuju doslednu proizvodnju lekova zahtevanog kvaliteta prema specifikaciji;

ii) da su kritične faze proizvodnog procesa i značajne izmene procesa validirane;

iii) da su obezbeđeni svi neophodni uslovi za primenu dobre proizvođačke prakse, uključujući i:

- odgovarajuće kvalifikovano i obučeno osoblje;

- odgovarajuće objekte i prostor;

- odgovarajuću opremu i održavanje;

- ispravne polazne supstance, materijal za pakovanje i etikete;

- odobrene procedure i uputstva u skladu sa Farmaceutskim sistemom kvaliteta;

- odgovarajući način i uslove čuvanja i transporta;

iv) da su uputstva i procedure napisani instruktivnim, jasnim i nedvosmislenim jezikom i prilagođeni postojećim uslovima u konkretnim proizvodnim objektima;

v) da je osoblje obučeno za korektno sprovođenje procedura;

vi) da se u toku proizvodnog procesa vode zapisi, ručno i/ili elektronski, kojima se potvrđuje da su sve faze, definisane procedurama i uputstvima, u potpunosti izvršene i da kvantitet i kvalitet proizvoda odgovaraju očekivanom;

vii) da je svako značajno odstupanje dokumentovano i istraženo kako bi se utvrdio osnovni uzrok i sprovele odgovarajuće korektivne i preventivne mere;

viii) da se na odgovarajući način vodi dokumentacija o proizvodnji, uključujući i distribuciju, na osnovu koje je moguća sledljivost određene serije leka;

ix) da se distribucija obavlja tako da je rizik za kvalitet lekova tokom distribucije sveden na minimum i da se obavlja u skladu sa Smernicama dobre prakse u distribuciji lekova;

x) da je obezbeđen sistem za povlačenje bilo koje serije leka iz prometa;

xi) da su reklamacije na kvalitet leka u prometu i uzroci nastanka defekta kvaliteta istraženi, kao i da su preduzete odgovarajuće korektivne i preventivne mere.

Kontrola kvaliteta

1.9 Kontrola kvaliteta predstavlja deo dobre proizvođačke prakse koji se odnosi na uzorkovanje, specifikacije i ispitivanja, kao i na organizaciju, dokumentaciju i procedure odobravanja koje obezbeđuju sprovođenje svih neophodnih i relevantnih metoda ispitivanja kvaliteta polaznih supstanci i gotovih lekova pre odobravanja njihove upotrebe, odnosno puštanja u promet. Osnovni zahtevi kontrole kvaliteta su sledeći:

(i) da postoji odgovarajuća oprema, obučeno osoblje i odobrene procedure za uzorkovanje, kontrolu kvaliteta polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih proizvoda, kao i monitoring ambijentalnih uslova kada je to neophodno u svrhu dobre proizvođačke prakse;

(ii) da uzimanje uzoraka polaznih supstanci, pakovnog materijala, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk)* i gotovih proizvoda vrši obučeno osoblje, u skladu sa odobrenim metodama;

(iii) da su metode ispitivanja validirane;

(iv) da se vode zapisi, ručno i/ili elektronski, kojima se potvrđuje da su sve zahtevane procedure za uzorkovanje i ispitivanja stvarno obavljene. Svako odstupanje mora biti u potpunosti zapisano i istraženo;

(v) da gotovi proizvodi sadrže aktivne supstance koje kvalitativno i kvantitativno odgovaraju specifikaciji iz dokumentacije dostavljene za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet ili odobrenja za sprovođenje kliničkog ispitivanja, da su zahtevanog stepena čistoće, da su u odgovarajućem pakovanju i ispravno obeleženi;

(vi) da izveštaji o rezultatima ispitivanja i sertifikati analize polaznih supstanci, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih proizvoda i zvanično odgovaraju specifikacijama. Procena kvaliteta proizvoda obuhvata pregled i procenu relevantne proizvodne dokumentacije i procenu odstupanja od predviđenih procedura;

(vii) da nijedna serija proizvoda nije puštena u promet pre nego što, u skladu sa zahtevima Aneksa 16, Kvalifikovano lice za puštanje serije u promet (*QP*) odobri, odnosno potvrdi da je kvalitet proizvoda u potpunosti usaglašen sa zahtevima važećih dozvola;

(viii) da se, u skladu sa zahtevima Aneksa 19, čuva dovoljan broj referentnih uzoraka polaznih supstanci i gotovih proizvoda kako bi, u slučaju potrebe, bilo moguće da se izvrše ponovna ispitivanja kvaliteta proizvoda, kao i da se proizvodi čuvaju u njihovom originalnom pakovanju.

Pregled kvaliteta proizvoda

1.10 U cilju potvrđivanja doslednosti postojećeg proizvodnog procesa i usaglašenosti kvaliteta polaznih supstanci i gotovih proizvoda sa specifikacijama, potrebno je da se sprovode redovni ili periodični pregledi kvaliteta svih lekova koji imaju dozvolu za stavljanje u promet, uključujući i one koji su namenjeni isključivo za izvoz. Ovakvi pregledi se obično obavljaju i dokumentuju na godišnjem nivou, uzimajući u obzir prethodne preglede, što podrazumeva praćenje trenda i identifikovanje poboljšanja kvaliteta proizvoda i procesa. Oni treba da obuhvate najmanje:

(i) pregled polaznih supstanci i materijala za pakovanje koji se koriste u proizvodnji, naročito onih koji su nabavljeni od novih proizvođača, odnosno dobavljača, a posebno pregled sledljivosti u lancu snabdevanja aktivnih supstanci;

(ii) pregled kritičnih procesnih kontrola i rezultata ispitivanja gotovog proizvoda;

(iii) pregled svih serija proizvoda koje ne odgovaraju utvrđenoj specifikaciji kao i pregled sprovedenih istraga rezultata van specifikacije;

(iv) pregled svih značajnih odstupanja ili neusaglašenosti, odgovarajućih istraga i efektivnost sprovedenih korektivnih i preventivnih mera;

(v) pregled svih izmena procesa ili analitičkih metoda;

(vi) pregled svih varijacija dozvole za stavljanje leka u promet - podnetih, odobrenih, odnosno odbijenih, uključujući i one u registracionim dosijeima za treće zemlje (samo za izvoz);

(vii) pregled rezultata programa praćenja stabilnosti sa prikazom bilo kakvih nepovoljnih trendova;

(viii) pregled svih povraćaja, reklamacija i povlačenja proizvoda iz prometa zbog neodgovarajućeg kvaliteta, kao i pravovremeno sprovedenih istraga;

(ix) pregled adekvatnosti prethodno sprovedenih korektivnih mera u vezi sa proizvodnim procesom ili opremom;

(x) za nove dozvole za stavljanje leka u promet i varijacije dozvola za stavljanje leka u promet, pregled ispunjavanja obaveza vezanih za kvalitet leka posle puštanja u promet;

(xi) pregled statusa kvalifikacije relevantne opreme i pomoćnih sistema za proizvodnju npr. *HVAC*, sistemi za vodu, komprimovane gasove i dr.;

(xii) pregled svih ugovora o poverenim aktivnostima, kako je definisano u Poglavlju 7, u cilju potvrđivanja njihove ažuriranosti.

1.11 Proizvođač i nosilac dozvole za stavljanje leka u promet, ako nije u pitanju isto pravno lice, treba da analiziraju rezultate ovih pregleda i da izvrše procenu da li je potrebno da se preduzmu korektivne ili preventivne mere, ili da se izvrši bilo kakva revalidacija, u skladu sa Farmaceutskim sistemom kvaliteta. Treba da postoje procedure za kontinuirano upravljanje i izveštavanje o korektivnim i preventivnim merama, a efektivnost tih mera treba da se proveri tokom internih provera. Pregledi kvaliteta proizvoda mogu da budu grupisani prema vrsti proizvoda ili farmaceutskim oblicima (npr. čvrsti, tečni farmaceutski oblici, sterilni proizvodi itd.).

U slučaju da nosilac dozvole za stavljanje leka u promet nije istovremeno i proizvođač tog leka, između njih treba da postoji zaključen ugovor koji utvrđuje odgovornost svake od ugovornih strana u pripremi pregleda kvaliteta proizvoda.

Upravljanje rizikom kvaliteta

1.12 Upravljanje rizikom kvaliteta je sistematski proces koji obuhvata procenu, kontrolu, komunikaciju i izveštavanje o rizicima za kvalitet leka. Upravljanje rizikom kvaliteta može da se primenjuje proaktivno i retrospektivno.

1.13 Principi upravljanja rizikom kvaliteta su sledeći:

i) da se procena rizika zasniva na naučnim saznanjima i stečenom iskustvu u vezi sa procesom, kao i da je krajnji cilj povezan sa zaštitom pacijenata;

ii) da je nivo preduzetih aktivnosti, postupanja po proceduri i dokumentovanja procesa upravljanja rizikom kvaliteta srazmeran nivou rizika.

Primeri procesa i primene upravljanja rizikom kvaliteta dati su u Smernici *ICH Q9*.

Poglavlje 2
OSOBLJE

Principi

Ispravna proizvodnja lekova zavisi od osoblja. Za izvođenje svih zadataka za koje je odgovoran, proizvođač lekova mora da obezbedi dovoljno kvalifikovanog osoblja. Individualna odgovornost treba da bude dokumentovana i jasno shvaćena od strane svakog pojedinca. Celokupno osoblje treba da bude upoznato sa principima dobre proizvođačke prakse koji se na njih odnose i podvrgnuto početnoj i kontinuiranoj obuci, uključujući i uputstva o higijeni, u skladu sa njihovim potrebama.

Opšti deo

2.1 Proizvođač treba da raspolaže dovoljnim brojem osoblja sa neophodnom kvalifikacijom i iskustvom. Najviše rukovodstvo treba da definiše i obezbedi odgovarajuće resurse (osoblje, finansijske resurse, polazne materijale, prostor i opremu) za implementaciju i održavanje sistema upravljanja kvalitetom i za kontinuirano unapređenje njegove efektivnosti. Odgovornost svakog pojedinca ne sme da bude toliko sveobuhvatna da predstavlja rizik po kvalitet.

2.2 Proizvođač mora da ima organizacionu šemu u kojoj su naznačeni međusobni odnosi u upravljačkoj hijerarhiji lica odgovornog za proizvodnju, lica odgovornog za kontrolu kvaliteta, lica odgovornog za obezbeđenje kvaliteta ili za kvalitet kada je to primenljivo u skladu sa tačkom 2.5, kao i Kvalifikovanog lica odgovornog za puštanje serije leka u promet (*QP*).

2.3 Osobe na odgovornim pozicijama moraju da imaju definisane odgovornosti navedene u pisanoj formi, u opisu radnog mesta i odgovarajuće ovlašćenje za sprovođenje svojih odgovornosti. Njihove dužnosti mogu biti prenete samo onim imenovanim zamenicima koji imaju odgovarajuću kvalifikaciju. Ne sme da bude praznina ili neobjašnjivih preklapanja u odgovornostima osoblja zaduženog za primenu dobre proizvođačke prakse.

2.4 Najviše rukovodstvo ima krajnju odgovornost da obezbedi postojanje efektivnog sistema upravljanja kvalitetom kako bi se ostvarili *ciljevi kvaliteta,* kao i da obezbedi da su zaduženja, odgovornosti i ovlašćenja zaposlenih unapred određeni, saopšteni i da se sprovode u celoj kompaniji. Najviše rukovodstvo treba da uspostavi politiku kvaliteta koja opisuje sveobuhvatne namere i pravac kompanije u vezi sa kvalitetom i da kroz učešće u periodičnom preispitivanju, kontinuirano obezbeđuje pogodnost i efektivnost sistema upravljanja kvalitetom i usaglašenost sa dobrom proizvođačkom praksom.

Ključno osoblje

2.5 Najviše rukovodstvo treba da imenuje ključne osobe i to: lice odgovorno za proizvodnju, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta, a u slučaju da ni jedna od tih osoba nije odgovorna za zaduženja predviđena važećim propisima za odgovornu osobu za puštanje serije leka u promet koja su navedena u članu 51. Direktive 2001/83/EC[2], tada se imenuje i dovoljan broj, a najmanje jedno Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje serije leka u promet (*QP*). Na ključnim pozicijama može da radi samo osoblje sa punim radnim vremenom. Lice odgovorno za proizvodnju i lice odgovorno za kontrolu kvaliteta moraju da budu nezavisni jedan od drugog. U velikim organizacijama zaduženja predviđena tačkama 2.7, 2.8 i 2.9 ovog poglavlja, mogu da se prenesu na druge osobe. Osim toga, u zavisnosti od veličine i organizacione strukture kompanije,

potrebno je da se imenuje i lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta ili lice odgovorno za kvalitet. Kada je imenovano i ovo lice, obično su neke od odgovornosti navedenih u tačkama 2.7, 2.8 i 2.9 ovog poglavlja, podeljene između ovog lica i lica odgovornog za proizvodnju, odnosno lica odgovornog za kontrolu kvaliteta, a najviše rukovodstvo treba da obezbedi da su njihove dužnosti, odgovornosti i ovlašćenja definisani.

2.6 Dužnosti Kvalifikovanog lica odgovornog za puštanje serije leka u promet (date u članu 51. Direktive 2001/83/EC) mogu da se rezimiraju na sledeće:

a) za lekove proizvedene u zemlji članici Evropske unije, *QP* mora da potvrdi da je svaka serija leka proizvedena i ispitana, odnosno kontrolisana u skladu sa važećim zakonom u toj državi članici i u skladu sa zahtevima dozvole za stavljanje u promet;[3]

b) u slučaju kada se lek uvozi iz treće zemlje (zemlje koja nije članica EU), bez obzira da li je lek proizveden u zemlji članici Evropske unije, *QP* mora da obezbedi da se u zemlji članici EU izvrši kompletno kvalitativno laboratorijsko ispitivanje svake uvezene serije tog leka, kvantitavno ispitivanje najmanje svih aktivnih supstanci, kao i svako drugo ispitivanje neophodno da se potvrdi da je kvalitet leka u skladu sa zahtevima dozvole za stavljanje u promet. *QP* mora da potvrdi u sertifikatu ili ekvivalentnom dokumentu, kako su operacije sprovedene i pre puštanja u promet, da svaka proizvedena serija ispunjava zahteve iz člana 51. Direktive 2001/83/EC.

Lica odgovorna za ove dužnosti moraju da zadovolje propisane zahteve u pogledu kvalifikacija koji su dati u članu 49. Direktive 2001/83/EC[4] i moraju da budu stalno i u kontinuitetu na raspolaganju nosiocu dozvole za proizvodnju lekova u cilju izvršenja svojih odgovornosti. Odgovornosti *QP* se mogu preneti samo na drugo(a) Kvalifikovano lice(a).

Detaljnije o ulozi *QP* dato je u Aneksu 16.

---

[2] *Član 55. Direktive 2001/82/EC*

[3] *Na osnovu člana 51. Direktive 2001/83/EC, serije lekova za koje je izvršena kontrola kvaliteta u nekoj od zemalja članica EU i koje poseduju izveštaj o izvršenoj kontroli kvaliteta potpisan od strane QP, ne moraju ponovo da se kontrolišu pre stavljanja u promet u drugim zemljama članicama Evropske Zajednice*

[4] *Član 51. Direktive 2001/82/EC*

2.7 Rukovodilac proizvodnje generalno ima sledeće odgovornosti:

i) da u cilju postizanja zahtevanog kvaliteta leka obezbedi proizvodnju i skladištenje proizvoda u skladu sa zahtevima odgovarajuće dokumentacije;

ii) da odobri uputstva koja se odnose na proizvodne postupke i da obezbedi njihovu doslednu primenu;

iii) da obezbedi da je proizvodna dokumentacija analizirana i potpisana od strane ovlašćenog lica;

iv) da obezbedi kvalifikacije i održavanje prostorija i opreme za proizvodnju;

v) da obezbedi da se izvrše odgovarajuće validacije;

vi) da obezbedi da je zahtevana početna i kontinuirana obuka proizvodnog osoblja izvršena i da je prilagođena potrebama.

2.8 Rukovodilac kontrole kvaliteta generalno ima sledeće odgovornosti:

i) da odobri ili odbije polazne supstance, materijal za pakovanje, među, polu (*bulk*) ili gotove proizvode;

ii) da obezbedi da se izvrše sva predviđena ispitivanja, kao i da se proceni odgovarajuća dokumentacija o izvršenim ispitivanjima;

iii) da odobri specifikacije, uputstva za uzorkovanje, metode ispitivanja i ostale procedure kontrole kvaliteta;

iv) da odobri i prati rad svakog izvođača ispitivanja pod ugovorom (svaku ugovornu laboratoriju za kontrolu kvaliteta);

v) da obezbedi kvalifikacije i održavanje prostorija i opreme za laboratorijsku kontrolu kvaliteta;

vi) da potvrdi da su izvršene odgovarajuće validacije analitičkih metoda;

vii) da potvrdi da je propisana početna i kontinuirana obuka osoblja izvršena i da je prilagođena potrebama.

Druge dužnosti odeljenja kontrole kvaliteta navedene su u Poglavlju 6.

2.9 Rukovodioci proizvodnje, kontrole kvaliteta kao i lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta ili za kvalitet, kada je imenovano, imaju i zajedničke odgovornosti koje se odnose na kvalitet ili ih mogu zajednički vršiti, a koje se prvenstveno odnose na dizajn, efektivnu implementaciju, praćenje i održavanje sistema upravljanja kvalitetom. Te obaveze mogu obuhvatati sledeće:

i) odobravanje pisanih procedura i uputstava, uključujući i njihove izmene;

ii) monitoring i kontrolu ambijentalnih uslova proizvodnje;

iii) higijenu u fabrici;

iv) validaciju procesa;

v) obuke osoblja;

vi) odobravanje i monitoring dobavljača svih polaznih materijala;

vii) odobravanje i monitoring ugovornih proizvođača i davaoca usluga u vezi sa poverenim *GMP* aktivnostima;

viii) određivanje i monitoring uslova čuvanja polaznih materijala i gotovih proizvoda;

ix) čuvanje zapisa, izveštaja i dokumentacije;

x) praćenje usaglašenosti sa zahtevima dobre proizvođačke prakse;

xi) provere, ispitivanja i uzorkovanja u cilju praćenja svih činioca koji mogu da utiču na kvalitet proizvoda;

xii) učešće u periodičnom preispitivanju performansi procesa, kvaliteta proizvoda i sistema upravljanja kvalitetom, od strane najvišeg rukovodstva, kao i zalaganje za stalno unapređenje;

xiii) obezbeđivanje blagovremenog i efektivnog izveštavanja u slučaju kada se kvalitet dovodi u pitanje, do odgovarajućih nivoa rukovodstva.

Obuka

2.10 Proizvođač treba da obezbedi obuku celokupnom osoblju koje svoje dužnosti obavlja u proizvodnim, skladišnim i prostorijama laboratorija za kontrolu kvaliteta (uključujući i tehničko osoblje, osoblje zaduženo za održavanje i čišćenje), kao i za sve ostale čiji rad može uticati na kvalitet proizvoda.

2.11 Pored osnovne teorijske i praktične obuke o sistemu upravljanja kvalitetom i Dobroj proizvođačkoj praksi, novozaposleno osoblje treba da završi i obuku vezanu za zaduženja za koja su odgovorni. Takođe, potrebno je da se obezbedi i kontinuirana obuka, a periodično treba da se vrši provera njene praktične usvojenosti. Program obuke treba da bude definisan i odobren ili od rukovodioca proizvodnje ili od rukovodioca kontrole kvaliteta. Treba da se vode zapisi o obuci.

2.12 Osoblju koje radi u proizvodnim prostorima u kojima postoji opasnost od kontaminacije, npr. u čistim prostorima ili prostorima u kojima se radi sa visoko aktivnim, toksičnim, zaraznim ili senzibilizirajućim materijalima, treba da se obezbedi posebna obuka.

2.13 Preporučljivo je da se, ukoliko je to moguće, posetioci ili osoblje koje nije prošlo obuku, ne uvode u prostorije za proizvodnju i kontrolu kvaliteta. U slučaju da to nije moguće, oni prethodno treba da budu informisani o ličnoj higijeni i propisanoj zaštitnoj odeći. Ove osobe treba da budu strogo nadgledane.

2.14 Farmaceutski sistem kvaliteta i sve mere koje mogu da unaprede njegovo razumevanje i sprovođenje, treba da budu potpuno razjašnjeni u toku obuke.

Lična higijena

2.15 Detaljan program higijene treba da bude uspostavljen i prilagođen različitim zahtevima unutar fabrike. Programom treba da budu obuhvaćene procedure koje se odnose na zdravlje, pravila higijene i oblačenje osoblja. Ove procedure treba da budu shvaćene i veoma precizno izvršavane od strane osoblja koje svoje radne obaveze izvršava u proizvodnim i prostorijama kontrole kvaliteta. Program higijene treba da bude predstavljen od strane rukovodilaca i detaljno objašnjen tokom obuke.

2.16 Svi zaposleni, pre zapošljavanja, treba da budu podvrgnuti lekarskom pregledu. Proizvođač mora da postavi odgovarajuće zdravstvene zahteve koji mogu bitno uticati na kvalitet proizvoda. Nakon prvog lekarskog pregleda, preglede treba obavljati periodično, u skladu sa potrebama radnog mesta i ličnog zdravlja.

2.17 Treba da se preduzmu praktične mere kojima se garantuje da u procesu proizvodnje lekova nisu angažovane osobe sa nekom infektivnom bolešću ili osobe koje imaju rane na otkrivenim delovima tela.

2.18 Svaka osoba koja ulazi u proizvodni prostor treba da nosi zaštitnu odeću koja odgovara radnim postupcima koje ta osoba obavlja.

2.19 U proizvodnom i skladišnom prostoru treba da se zabrani jelo, piće, žvakanje ili pušenje, odnosno držanje hrane, pića, pribora za pušenje ili ličnih lekova. Svaki nehigijenski postupak u proizvodnom prostoru ili u bilo kom delu u kom može štetno da utiče na proizvod, treba da bude zabranjen.

2.20 Treba da se izbegava direktan kontakt između ruku operatera i neupakovanog proizvoda, kao i svakog dela opreme koji dolazi u kontakt sa proizvodom.

2.21 Zaposleni treba da budu obučeni da koriste uređaje za pranje ruku.

2.22 Posebni zahtevi za proizvodnju specifičnih grupa proizvoda, kao na primer sterilnih proizvoda, dati su u aneksima.

Konsultanti

2.23 Konsultanti treba da imaju odgovarajuće obrazovanje, obuku i iskustvo, ili kombinaciju navedenog, da bi bili angažovani za pružanje savetodavnih usluga proizvođaču lekova.

Treba da se vodi zapis u kome se navodi ime, adresa, kvalifikacije i vrsta savetodavne usluge za koju je angažovan svaki od konsultanata.

Poglavlje 3
PROSTORIJE I OPREMA

Princip

Prostorije i oprema moraju da budu smešteni, dizajnirani, konstruisani, prilagođeni i održavani u skladu sa zahtevima proizvodnih postupaka. Njihov raspored i konstrukcija moraju da budu prilagođeni potrebi minimiziranja rizika od greške i obezbeđenju efektivnog čišćenja i održavanja u cilju sprečavanja unakrsne kontaminacije, nakupljanja prašine i prljavštine, kao i svakog mogućeg štetnog uticaja na kvalitet proizvoda.

Prostorije

Opšti deo

3.1 Prostorije treba da budu smeštene u takvoj sredini koja je, uzimajući u obzir i mere zaštite proizvodnog procesa, najmanje rizična u pogledu kontaminacije polaznih materijala ili gotovih proizvoda.

3.2 Prostorije treba da budu pravilno održavane, tako da popravke i održavanje ne predstavljaju nikakvu opasnost po kvalitet proizvoda. Prostorije treba da budu čišćene i dezinfikovane prema detaljno propisanim procedurama.

3.3 Osvetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija treba da budu odgovarajući i bez štetnog, direktnog ili indirektnog uticaja, kako na lekove u toku njihove proizvodnje i skladištenja, tako i na ispravno funkcionisanje opreme.

3.4 Prostorije treba da budu projektovane i opremljene na način koji maksimalno sprečava ulazak insekata ili drugih štetočina.

3.5 Treba predvideti sve neophodne mere kojima bi se zabranio ulaz neovlašćenim osobama. U prostorije za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta ne treba neovlašćeno da ulaze osobe koje u njima ne rade.

Proizvodni prostor

3.6 U cilju sprečavanja unakrsne kontaminacije dizajn prostorija i aktivnosti koje se u njima obavljaju treba da budu odgovarajući za sve proizvode. Mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije treba da budu srazmerne mogućim rizicima. Za procenu i kontrolu rizika primenjuju se načela Upravljanja rizikom kvaliteta.

U zavisnosti od nivoa rizika, za neke proizvode treba da se obezbede namenske prostorije i oprema za proizvodnju i/ili pakovanje, u cilju kontrole rizika.

Namenske, odvojene prostorije za proizvodnju treba da se obezbede u slučaju kada sam proizvod predstavlja rizik iz jednog od sledećih razloga:

i) rizik ne može uspešno da se kontroliše poznatim operacionim i/ili tehničkim merama;

ii) na osnovu naučnih podataka iz toksikoloških procena rizik nije moguće kontrolisati (npr. alergijski potencijal visoko senzibilizirajućih supstanci kao što su beta laktami), ili

iii) limiti relevantnih rezidua, izvedeni na osnovu toksikološke procene, ne mogu da se na zadovoljavajući način odrede validiranim analitičkim metodama.

Detaljnije uputstvo dato je u Poglavlju 5 i Aneksima 2, 3, 4, 5 i 6.

3.7 Prostorije treba da su raspoređene na način koji omogućava proizvodnju u prostorima logično povezanim u skladu sa redosledom proizvodnih postupaka i potrebnim stepenom čistoće.

3.8 Prilagođenost prostorija za proizvodnju i skladištenje međuproizvoda treba da omogući logičan raspored opreme i dopremanje polaznih supstanci na način koji minimizira rizik od zamene različitih aktivnih supstanci ili njihovih sastojaka, da bi se izbegla unakrsna kontaminacija i minimizirao rizik od propusta ili pogrešne primene bilo kog postupka u proizvodnji ili procesnoj kontroli.

3.9 Tamo gde su polazne supstance i materijal za pakovanje, međuproizvodi ili poluproizvodi (*bulk*) izloženi ambijentalnim uslovima, unutrašnje površine (zidovi, pod i plafon) treba da budu glatke, bez oštećenja i otvorenih pukotina, bez sitnih čestica i takve da omogućavaju lako i efektivno čišćenje i, u slučaju potrebe, dezinfekciju.

3.10 Cevi, osvetljenje, ventilacija i druge prateće instalacije treba da budu dizajnirane i smeštene tako da nema udubljenja koja su teška za čišćenje. Ako je moguće, oni treba da budu dostupni za održavanje sa spoljašnje strane proizvodnog prostora.

3.11 Slivnik treba da bude odgovarajućih dimenzija i sa zaštićenim odvodom. Otvorene kanale treba izbegavati gde god je to moguće, ali ako su oni neophodni treba da budu plitki kako bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija.

3.12 Proizvodni prostor treba da bude opremljen efektivnom i odgovarajućom ventilacijom i opremom za kontrolu protoka vazduha (uključujući i kontrolu temperature, a gde je to neophodno, i vlažnosti i filtracije), kako za proizvode kojima se rukuje, tako i za postupke koji se u prostoru sprovode, kao i za spoljašnju sredinu.

3.13 Razmeravanje polaznih supstanci treba da se obavlja u posebnim prostorijama za merenje, prilagođenim ovom proizvodnom postupku.

3.14 U slučajevima kada dolazi do stvaranja prašine (npr. tokom uzorkovanja, razmeravanja, mešanja i drugih proizvodnih postupaka, kao i pakovanja praškastih proizvoda) treba da se preduzmu posebne mere kako bi se izbegla unakrsna kontaminacija i olakšalo čišćenje.

3.15 Prostorije za pakovanje lekova treba da budu dizajnirane i raspoređene tako da se izbegnu zabune ili unakrsna kontaminacija.

3.16 Proizvodni prostor treba da bude dobro osvetljen, posebno tamo gde se obavlja vizuelna kontrola na liniji.

3.17 Procesna kontrola može da se se vrši u proizvodnom prostoru na način koji nije rizičan za proizvodnju.

Prostori za skladištenje

3.18 Prostori za skladištenje treba da budu dovoljnog kapaciteta kako bi se omogućilo propisno skladištenje različitih kategorija materijala i proizvoda: polaznih supstanci, materijala za pakovanje, međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih proizvoda, proizvoda u karantinu, odobrenih, odbijenih, vraćenih ili proizvoda povučenih iz prometa.

3.19 Prostori za skladištenje treba da budu projektovani ili prilagođeni tako da su obezbeđeni odgovarajući uslovi čuvanja i skladištenja. Treba da budu čisti, suvi, a temperaturu treba održavati u okviru prihvatljivog opsega. Tamo gde se zahtevaju posebni uslovi čuvanja proizvoda (npr. temperatura, vlažnost), oni treba da se obezbede, kontrolišu i prate.

3.20 U prijemnom prostoru i prostoru za otpremanje, polazni materijali i proizvodi treba da se zaštite od vremenskih uslova. Prostori za prijem treba da budu dizajnirani i opremljeni na način koji omogućava čišćenje kontejnera sa polaznim supstancama pre skladištenja, ako je to potrebno.

3.21 Tamo gde je karantin obezbeđen skladištenjem u odvojenom prostoru, taj prostor mora da bude jasno označen, a pristup dozvoljen samo ovlašćenim osobama. Bilo koji drugi sistem koji zamenjuje fizički karantin treba da obezbeđuje istu sigurnost.

3.22 Za uzorkovanje polaznih supstanci treba da se obezbedi odvojen prostor. U slučaju kada se uzorkovanje obavlja u delu prostora za skladištenje, potrebno je da se obavlja na način kojim se izbegava kontaminacija ili unakrsna kontaminacija.

3.23 Za skladištenje polaznih supstanci ili gotovih proizvoda koji su odbijeni, vraćeni ili lekova povučenih iz prometa potrebno je da se obezbede odvojeni prostori.

3.24 Visoko aktivne polazne supstance ili gotovi proizvodi treba da budu skladišteni u bezbednom i obezbeđenom prostoru.

3.25 Štampani materijal za pakovanje smatra se kritičnim i posebna pažnja treba da se obrati na bezbedno i sigurno skladištenje ovih materijala, kako ne bi došlo do zamene.

Prostorije kontrole kvaliteta

3.26 Laboratorije za kontrolu kvaliteta treba da budu odvojene od proizvodnih prostora. Ovo je posebno važno za laboratorije za kontrolu bioloških i mikrobioloških proizvoda i radioizotopa, koje takođe treba da budu međusobno odvojene.

3.27 Laboratorije za kontrolu kvaliteta treba da budu dizajnirane tako da odgovaraju operacijama koje će se u njima obavljati. Treba da se obezbedi dovoljno prostora kako bi se izbegla zamena i unakrsna kontaminacija. One treba da raspolažu odgovarajućim prostorom za čuvanje uzoraka i dokumentacije.

3.28 Radi zaštite osetljivih instrumenata od vibracija, električnih interferencija, vlažnosti itd. za njih treba predvideti odvojene prostorije.

3.29 Neophodno je da se obezbede posebni uslovi u laboratorijama u kojima se radi sa supstancama kao što su biološki ili radioaktivni uzorci.

Pomoćne prostorije

3.30 Pomoćne prostorije i prostorije za odmor treba da budu odvojene od drugih prostorija.

3.31 Garderobe, prostorije za pranje i toaleti treba da budu pristupačni i prilagođeni broju korisnika. Toaleti ne treba da budu u direktnoj komunikaciji sa proizvodnim prostorom ili prostorom za skladištenje.

3.32 Radionice za održavanje treba da budu, ukoliko je moguće, odvojene od proizvodnih prostora. U slučaju da su delovi opreme i alat smešteni u prostorijama za proizvodnju, oni treba da se čuvaju u za to namenjenom prostoru ili ormarima.

3.33 Prostorije za životinje treba da budu izolovane od ostalih prostorija, sa odvojenim ulazom i ventilacijom.

Oprema

3.34 Oprema za proizvodnju treba da bude projektovana, smeštena i održavana na način koji odgovara njenoj nameni.

3.35 Postupci popravki i održavanja ne smeju da predstavljaju opasnost po kvalitet proizvoda.

3.36 Proizvodna oprema treba da bude dizajnirana na način koji omogućava njeno lako i potpuno čišćenje. Oprema treba da se čisti prema detaljnoj, pisanoj proceduri i čuva isključivo u čistom i suvom stanju.

3.37 Oprema za pranje i čišćenje treba da se odabere i koristi tako da ne predstavlja uzrok kontaminacije.

3.38 Oprema treba da bude instalirana na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije.

3.39 Oprema za proizvodnju ne sme da predstavlja opasnost po proizvod. Delovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom ne smeju da budu reaktivni, odnosno apsorptivni u meri koja može da utiče na kvalitet proizvoda i tako predstavlja opasnost po proizvod.

3.40 Za proizvodne i kontrolne postupke treba da se obezbede vage i drugi merni instrumenti odgovarajućeg opsega i preciznosti.

3.41 Instrumenti za različita merenja, vage i instrumenti za beleženje i kontrolu kvaliteta treba da budu kalibrisani i kontrolisani odgovarajućim metodama u definisanim vremenskim intervalima. O izvršenim kalibracijama treba da se vode odgovarajući zapisi.

3.42 Fiksirani cevovodi treba da budu jasno obeleženi sa naznakom sadržaja, i po mogućstvu, smerom protoka.

3.43 Cevi za destilovanu vodu, dejonizovanu vodu ako je primenljivo, kao i za druge vrste vode, treba da se sanitizuju prema pisanoj proceduri koja detaljno utvrđuje akcione limite mikrobiološke kontaminacije i mere koje treba da se preduzmu u slučaju prekoračenja.

3.44 Neispravna oprema treba da bude, ako je moguće, izmeštena iz proizvodnih i prostorija za kontrolu kvaliteta ili bar jasno obeležena kao oštećena i neispravna.

Poglavlje 4
DOKUMENTACIJA

Princip

Valjana dokumentacija predstavlja osnovu sistema upravljanja kvalitetom i ključni je faktor za funkcionisanje u skladu sa zahtevima dobre proizvođačke prakse. Razne vrste dokumenata i prenosnih medijuma koji se koriste treba da budu detaljno opisani u Sistemu upravljanja kvalitetom proizvođača lekova. Dokumentacija može da se vodi na različite načine, uključujući papirnu, elektronsku formu ili fotografski. Osnovni cilj podrške sistema dokumentacijom je da se uspostave, kontrolišu, prate i zapisuju sve aktivnosti koje, direktno ili indirektno, mogu da utiču na kvalitet lekova. Sistem upravljanja kvalitetom treba da sadrži dovoljno detaljna uputstva kako bi se jasno razumeli postavljeni zahtevi i obezbedilo neophodno vođenje zapisa o različitim procesima i procena bilo kakvih zapažanja, tako da postupanje u skladu sa zahtevom može da se pokaže.

Postoje dve osnovne vrste dokumenata koji se koriste za upravljanje i evidentiranje usaglašenosti sa Dobrom proizvođačkom praksom: instrukcije (uputstva, zahtevi) i zapisi/izveštaji. U zavisnosti od vrste dokumenta treba da se primenjuje dobra praksa u vođenju dokumentacije.

Potrebno je da se uspostavi odgovarajuća kontrola, kako bi se obezbedila tačnost, celovitost, dostupnost i čitljivost dokumenata. Uputstva treba da budu bez grešaka i dostupna u pisanoj formi. Pojam "pisano" znači napisano ili dokumentovano na medijumu sa koga podaci mogu da se prevedu u čitljivu formu.

Potrebna GMP dokumentacija (po vrsti):

Glavna dokumentacija mesta proizvodnje (*Site Master File*): dokument koji opisuje aktivnosti proizvođača lekova vezane za Dobru proizvođačku praksu.

Dokumentacija tipa instrukcija (uputstva ili zahtevi):

Specifikacije: detaljno opisuju zahteve kojima treba da odgovaraju proizvod ili polazne supstance i materijali koji se koriste ili dobijaju u toku proizvodnje. One služe kao osnova za procenu kvaliteta.

Proizvodne formule, uputstva za proizvodnju, pakovanje i ispitivanje: detaljno opisuju sve polazne materijale, opremu uključujući i kompjuterizovane sisteme (ako su u primeni) koji će se koristiti, kao i detaljna uputstva za proizvodnju, pakovanje, uzorkovanje i ispitivanje. Potrebno je da se navedu procesne kontrole i procesne analitičke tehnologije (*PAT*) koje će se koristiti, uključujući i kriterijume prihvatljivosti.

Procedure (poznatije kao Standardne operativne procedure - *SOP*): daju uputstva za obavljanje pojedinih operacija, odnosno aktivnosti.

Protokoli: daju uputstva za obavljanje određenih posebnih aktivnosti.

Ugovori: ugovori zaključeni između davaoca i primaoca ugovora za poverene aktivnosti.

Dokumentacija tipa zapisa, odnosno izveštaja je sledeća:

Zapisi obezbeđuju dokaze o raznim aktivnostima koje su izvršene u skladu sa uputstvima npr. postupci, događaji, istrage, i u slučaju proizvedenih serija omogućavaju uvid u istorijat svake serije leka uključujući i njenu distribuciju. Zapisi podrazumevaju i izvorne podatke koji služe za generisanje drugih zapisa. Za elektronske zapise korisnici treba da definišu koji podaci će se koristiti kao izvorni. Najmanje svi podaci na osnovu kojih se donose odluke o kvalitetu leka treba da se definišu kao izvorni.

Sertifikati analiza: sadrže pregled rezultata ispitivanja uzorka proizvoda ili polaznih materijala[5], kao i procenu usaglašenosti sa navedenom specifikacijom.

Izveštaji: dokumenti o sprovođenju određenih provera, projekata ili istraga, zajedno sa rezultatima, zaključcima i preporukama.

---

[5] *Alternativno, izdavanje sertifikata može, delimično ili u potpunosti, da se bazira na proceni podataka prikupljenih u toku procesa proizvodnje serije leka (rezimirani izveštaji i izveštaji o izuzecima) iz podataka procesne analitičke tehnologije (PAT) za seriju, parametara ili mernih podataka po odobrenoj dokumentaciji dozvole za stavljanje leka u promet.*

Izrada i kontrolisanje dokumentacije

4.1 Sve vrste dokumenata koje se koriste treba da budu definisane i treba ih se pridržavati. Zahtevi treba podjednako da odgovaraju svim vrstama dokumenata. Složeni sistemi treba da se razumeju, dobro dokumentuju, validiraju i treba da se uspostave odgovarajuće kontrole. Mnogi dokumenti (uputstva i/ili zapisi) mogu da se vode na dva načina npr. neki delovi dokumenta u elektronskoj, a ostali u papirnoj formi. Veza sa glavnim dokumentima kao i mere kontrolisanja glavnih dokumenta, odobrene

kopije, rukovanje podacima i zapisima treba da budu navedeni kako za one koji se vode i u elektronskoj i papirnoj formi, tako i za one koji se vode na samo jedan od ova dva načina. Potrebno je da se uspostavi odgovarajuća kontrola za elektronska dokumenta, kao što su obrasci, forme i glavni dokumenti. Treba da se uspostave odgovarajuće kontrole kojima se obezbeđuje celovitost zapisa tokom perioda njihovog čuvanja.

4.2 Dokumenta treba da budu pažljivo dizajnirana, pripremljena, pregledana i dostavljana. Ona treba da budu usaglašena sa važećim specifikacijama proizvoda, kao i odgovarajućim delovima iz dokumentacije podnete nadležnoj instituciji uz zahtev za dobijanje dozvole za proizvodnju i dozvole za stavljanje leka u promet. Reprodukovanje radnih dokumenata sa originala ne sme da dovede do greške.

4.3 Dokumenta koja sadrže uputstva treba da budu odobrena, potpisana i datirana od strane odgovornih i ovlašćenih osoba. Dokumenta treba da imaju nedvosmislen sadržaj i da budu obeležena na jedinstven način. Datum stupanja na snagu treba da bude definisan.

4.4 Dokumenta koja sadrže uputstva treba da budu raspoređena na uredan način i laka za proveru. Stil i jezik kojim su napisana dokumenta treba da odgovara njihovoj nameni. Standardne operativne procedure, radna uputstva i metode treba da budu napisani u obavezujućem imperativnom stilu.

4.5 Dokumenta u okviru sistema upravljanja kvalitetom treba da budu redovno pregledana i ažurirana.

4.6 Dokumenta ne treba da budu pisana rukom, a u slučajevima kada je potrebno unošenje podataka u dokumenta, treba da se predvidi dovoljno prostora za unošenje podataka.

Dobra dokumentaciona praksa

4.7 Ručno unošenje podataka u dokumentima treba da se izvrši na jasan, čitak, neizbrisiv način.

4.8 Zapisi treba da se vode ili popune u vreme kada se radnja obavlja i na takav način da mogu da se prate sve značajne aktivnosti vezane za proizvodnju leka.

4.9 Svaka ispravka podataka unetih u dokument treba da budu potpisana i datirana; ispravka treba da se uradi na takav način da je moguće čitanje prvobitnih podataka. Ako je primenljivo, treba da bude naveden i razlog ispravke.

Čuvanje dokumenata

4.10 Treba jasno da se definiše koji zapis se odnosi na koju proizvodnu aktivnost i gde se nalazi taj zapis. Mora da se uspostavi, a po potrebi i da se validira, kontrola bezbednosti dokumenata, kako bi se obezbedila njihova celovitost tokom perioda čuvanja.

4.11 Treba da se uspostave posebni zahtevi za dokumentaciju o seriji leka koja mora da se čuva najmanje godinu dana nakon isteka roka upotrebe gotovog proizvoda, ili najmanje pet godina od izdavanja odobrenja za puštanje u promet od strane *QP*, ako je to duži period. U slučaju lekova namenjenih za kliničko ispitivanje, dokumentacija o seriji proizvoda mora da se čuva najmanje pet godina od završetka ili zvaničnog prekida poslednjeg kliničkog ispitivanja u kome se koristila ta serija leka. Zahtevi u pogledu čuvanja dokumentacije mogu da budu navedeni i u drugim propisima koji se odnose na specifične proizvode (npr. lekovi za napredne terapije), a u kojima može da bude određen duži period čuvanja određenih dokumenata.

4.12 Za druge vrste dokumenata period čuvanja zavisi od aktivnosti na koje se dokumenta odnose. Kritična dokumentacija, uključujući i izvorne podatke (npr. podaci koji se odnose na izvršene validacije i stabilnost), a koja čini sastavni deo dokumentacije za izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet, treba da se čuva do kraja roka na koji je dozvola izdata. Može se smatrati prihvatljivim da se arhiviraju ona dokumenta (npr. izvorni podaci u vezi sa izvršenim validacijama i izveštaji ispitivanja stabilnosti) koja su u potpunosti zamenjena novim podacima. Opravdanje za ovakvo postupanje treba da bude dokumentovano, a treba da se uzme u obzir i propisano vreme čuvanja za dokumentaciju o seriji proizvoda; npr. u slučaju podataka o validaciji procesa, prateći izvorni podaci treba da se čuvaju najmanje do roka do kada treba da se čuvaju zapisi koji se odnose na sve validacione serije.

U nastavku su dati primeri potrebnih dokumenata. U sistemu upravljanja kvalitetom treba da budu opisani svi dokumenti neophodni za obezbeđenje kvaliteta proizvoda i bezbednosti pacijenata.

Specifikacije

4.13 Treba da postoje odobrene i datirane specifikacije za polazne supstance, materijale za pakovanje i gotove proizvode.

Specifikacije za polazne supstance i materijale za pakovanje

4.14 Specifikacije za polazne supstance i unutrašnje ili štampane materijale za pakovanje, ako je to primenljivo, treba da sadrže reference, odnosno upućivanje na sledeće:

a) Opis koji obuhvata:

- dodeljeno ime i internu referentnu šifru;

- referencu, odnosno upućivanje na monografiju iz farmakopeje, ako postoji;

- odobrene dobavljače i, ako je primenljivo, originalnog proizvođača;

- uzorak štampanog materijala;

b) uputstva za uzorkovanje i ispitivanje;

c) kvalitativne i kvantitativne zahteve sa limitima prihvatljivosti;

d) uslove čuvanja i mere predostrožnosti;

e) maksimalno vreme skladištenja pre ponovnog ispitivanja.

Specifikacije za međuproizvode i poluproizvode (bulk)

4.15 Specifikacije za međuproizvode i poluproizvode (*bulk*) treba da budu dostupne za kritične faze postupka proizvodnje ili ako su oni kupljeni ili isporučeni. Ove specifikacije treba da budu slične specifikacijama za polazne materijale ili gotove proizvode, ako je primenljivo.

Specifikacije za gotove proizvode

4.16 Specifikacije za gotove proizvode treba da sadrže referencu ili da upućuju na sledeće:

a) zaštićeno ime proizvoda i referentnu šifru gde je primenljivo;

b) formulu;

c) opis farmaceutskog oblika i podatke o pakovanju;

d) uputstvo za uzorkovanje i ispitivanje;

e) kvalitativne i kvantitativne zahteve sa limitima prihvatljivosti;

f) uslove čuvanja i posebne mere predostrožnosti pri rukovanju, kad je to primenljivo;

g) rok upotrebe.

Proizvodna formula i uputstva za proizvodnju

Za svaki proizvod i svaku veličinu serije koja se proizvodi treba da postoje zvanično odobrena proizvodna formula i uputstva za proizvodnju.

4.17 Proizvodna formula treba da sadrži:

a) naziv proizvoda, sa šifrom proizvoda koji se odnosi na njegovu specifikaciju;

b) opis farmaceutskog oblika, jačinu proizvoda i veličinu serije;

c) kvantitativni sastav, odnosno spisak svih polaznih supstanci i materijala sa količinom, određenim nazivom i šifrom jedinstvenom za taj materijal. Potrebno je da se navedu i sve supstance koje mogu da nestanu u toku procesa proizvodnje;

d) proračun očekivanog finalnog prinosa sa prihvatljivim odstupanjima (rasturom) i odgovarajuće prinose međuproizvoda, kada je to primenljivo.

4.18 Uputstva za proizvodnju treba da sadrže:

a) mesto proizvodnje i osnovnu opremu koja se koristi;

b) metode ili referencu, odnosno upućivanje na metode koje će se koristiti za pripremu osetljive opreme (npr. čišćenje, sklapanje, kalibracija, sterilizacija);

c) provere koje treba da se izvrše da bi se obezbedilo da su oprema i radna mesta očišćeni od prethodno proizvedenog proizvoda, dokumenata i materijala koji nisu potrebni za planirani proces, kao i da je oprema čista i pogodna za upotrebu;

d) detaljna uputstva za proizvodnju korak po korak [(npr. provera polaznih supstanci, prethodne pripreme, redosled dodavanja supstanci, kritični procesni parametri (vreme mešanja, temperatura i sl.)];

e) uputstvo za sve procesne kontrole, sa limitima;

f) kad je neophodno, zahteve za skladištenje proizvoda u *bulk*-u, uključujući neophodne kontejnere, obeležavanje i specijalne uslove čuvanja;

g) sve posebne mere predostrožnosti kojih se treba pridržavati.

Uputstva za pakovanje

4.19 Za svaki proizvod, veličinu i tip pakovanja treba da postoji odobreno uputstvo za pakovanje. Ono treba da sadrži referencu ili da upućuje na sledeće:

a) naziv proizvoda; uključujući i broj serije *bulk*-a i gotovog proizvoda;

b) opis farmaceutskog oblika i jačinu gde je to primenljivo;

c) veličinu pakovanja predstavljenu brojem, jediničnom masom ili zapreminom proizvoda u finalnom pakovanju;

d) kompletan spisak svih neophodnih materijala za pakovanje, uključujući količine, dimenzije i tipove, sa šifrom ili referencom, odnosno upućivanjem na specifikaciju svakog pojedinačnog materijala za pakovanje;

e) kad je odgovarajuće, uzorak ili kopiju odgovarajućeg štampanog materijala za pakovanje i uzorak na kome je naznačeno gde treba staviti podatke o broju serije i roku upotrebe proizvoda;

f) provere koje treba da se izvrše da bi se obezbedilo da su oprema i radna mesta očišćeni od prethodno proizvedenog proizvoda, dokumenata i materijala koji nisu potrebni za planirani proces, kao i da je oprema čista i pogodna za upotrebu;

g) posebne mere predostrožnosti kojih se treba pridržavati, uključujući pažljivu proveru prostora i opreme pre početka pakovanja radi kontrole postupka čišćenja;

h) opis postupaka pakovanja, uključujući i sve značajne pomoćne operacije i opremu koja će da se koristi;

i) detalje o procesnoj kontroli sa uputstvom za uzorkovanje i dozvoljene granične vrednosti.

Evidencija o proizvodnji serije leka

4.20 Evidencija o proizvodnji serije leka treba da se vodi za svaku proizvedenu seriju. Ona treba da se zasniva na odgovarajućim delovima važeće odobrene proizvodne formule i uputstava za proizvodnju i treba da sadrži sledeće podatke:

a) naziv i broj serije proizvoda;

b) datum i vreme početka proizvodnje, značajnih međufaza i završetka proizvodnje;

c) potpis ili paraf izvršioca svih značajnih koraka u procesu i, gde je odgovarajuće, osobe koja je proverila svaki od tih koraka;

d) broj serije i/ili analitički kontrolni broj, kao i količinu svake polazne supstance koja je izmerena (uključujući broj serije i količinu svake dodate supstance koja je u postupku prerade);

e) sve bitne proizvodne operacije ili događaje i glavnu opremu koja se koristi;

f) podatke o procesnoj kontroli, potpis ili paraf osobe koja je izvršila kontrolu i dobijene rezultate;

g) dobijeni prinos proizvoda u različitim i relevantnim fazama proizvodnje;

h) detaljnu belešku o posebnim problemima nastalim u toku proizvodnje, potpisanim odobrenjem za svako odstupanje od proizvodne formule i uputstava za proizvodnju;

i) odobrenje od strane lica odgovornog za proces proizvodnje.

Napomena: U slučaju kada se validirani proces kontinuirano prati i kontroliše, onda automatski prikupljeni izveštaji mogu da se ograniče na rezimirane izveštaje o usaglašenosti i izveštaje o odstupanjima, odnosno izveštaje o rezultatima van specifikacije (*OOS*)

Evidencija o pakovanju serije leka

4.21 Evidencija o pakovanju serije leka treba da se vodi za svaku proizvedenu seriju leka ili njen deo. Ona treba da bude zasnovana na odgovarajućim delovima uputstva za pakovanje.

Evidencija o pakovanju serije leka treba da sadrži sledeće podatke:

a) naziv i broj serije proizvoda;

b) datum(e) i vreme(na) izvođenja pojedinih operacija pakovanja;

c) potpis ili paraf operatera koji je izvršio svaki značajan korak u procesu i gde je potrebno, osobe koja je proverila svaki od tih koraka;

d) zapise o proverama identiteta i usaglašenosti sa uputstvom za pakovanje uključujući i rezultate procesne kontrole;

e) detalje o izvršenim operacijama pakovanja, uključujući i podatke o korišćenoj opremi i linijama za pakovanje;

f) uvek kada je to moguće, uzorak štampanog materijala za pakovanje, uključujući i uzorak sa odštampanim serijskim brojem i rokom upotrebe proizvoda i svim dodatno odštampanim podacima;

g) detaljnu belešku o posebnim problemima tokom pakovanja ili neočekivanim događajima, sa potpisanim odobrenjem za svako odstupanje od proizvodne formule i uputstva za proizvodnju;

h) količinu i referentni broj ili identifikaciju za sve štampane materijale za pakovanje i *bulk* proizvode koji su naručeni, upotrebljeni, uništeni ili vraćeni u skladište i količinu dobijenog proizvoda, u cilju obračuna utrošenih količina u odnosu na specifikovane. U slučaju kada se primenjuju opsežne elektronske kontrole tokom pakovanja, može da se potvrdi da nije neophodno navoditi ove podatke u Evidenciji o pakovanju serije leka;

i) odobrenje od strane lica odgovornog za proces pakovanja.

Procedure i zapisi

Prijem

4.22 Treba da postoji pisana procedura i zapis o svakom prijemu svake isporuke polaznih supstanci (uključujući međuproizvode, proizvode u *bulk*-u i gotove proizvode) i unutrašnjeg, spoljnjeg i štampanog materijala za pakovanje.

4.23 Zapis o prijemu treba da sadrži:

a) naziv isporučenog materijala sa dostavnice i kontejnera;

b) interni naziv i/ili šifru materijala, ako je različit od a);

c) datum prijema;

d) naziv isporučioca i naziv proizvođača;

e) broj serije ili referentni broj određen od strane proizvođača;

f) ukupnu primljenu količinu i broj primljenih kontejnera;

g) dodeljeni kontrolni broj nakon prijema;

h) sve značajne napomene.

4.24 Treba da postoji odgovarajuća pisana procedura za interno obeležavanje, karantin i skladištenje polaznih supstanci, materijala za pakovanje i drugih materijala.

Uzorkovanje

4.25 Treba da postoje pisane procedure za uzorkovanje, koje opisuju metode i opremu koja će se koristiti, količinu uzorka koju treba uzeti i sve mere predostrožnosti kojih se treba pridržavati u cilju izbegavanja kontaminacije materijala ili ugrožavanja kvaliteta.

Ispitivanje

4.26 Treba da postoje pisane procedure za ispitivanje svih polaznih meterijala i proizvoda u različitim fazama proizvodnje, sa opisom metoda i opreme koja će se koristiti. O izvršenim ispitivanjima treba da se vode zapisi.

Ostalo

4.27 Treba da postoje pisane procedure za odobravanje i odbijanje polaznih materijala i proizvoda, a posebno za puštanje u promet serija gotovih proizvoda od strane Kvalifikovanog(ih) lica. Svi zapisi treba da budu dostupni Kvalifikovanom licu (*QP*). Treba da se uspostavi sistem za ukazivanje na posebna zapažanja i sve izmene kritičnih podataka.

4.28 Treba da se vode zapisi o distribuciji svake serije proizvoda (leka) kako bi, u slučaju potrebe, povlačenje serije bilo olakšano.

4.29 Treba u pisanoj formi da postoje politike, procedure, protokoli, izveštaji i pripadajući zapisi o preduzetim merama ili izvedenim zaključcima, kad je to neophodno, za:

- validaciju i kvalifikaciju procesa, opreme i sistema;

- sklapanje opreme i kalibraciju;

- transfer tehnologije;

- održavanje, čišćenje i sanitizaciju;

- osoblje, uključujući listu deponovanih potpisa, podatke o obuci za rad i obuci o Dobroj proizvođačkoj praksi, presvlačenju, zaštitnoj odeći i higijeni, kao i načinu potvrđivanja efektivnosti obuke;

- monitoring ambijentalnih uslova;

- kontrolu štetočina;

- reklamacije;

- povlačenja lekova iz prometa;

- povraćaj lekova iz prometa;

- kontrolu izmena;

- istrage odstupanja i neusaglašenosti;

- interne provere kvaliteta/provere usaglašenosti sa Dobrom proizvođačkom praksom;

- rezimirane zapise, kada je to primereno (npr. pregled kvaliteta proizvoda);

- proveru (*audit*) dobavljača.

4.30 Treba da postoje jasna uputstva za upotrebu glavne opreme za proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

4.31 Dnevnici treba da se vode za veća ili kritična analitička ispitivanja, proizvodnu opremu, kao i za proizvodne prostore. U dnevnicima se hronološki zapisuje svaka upotreba proizvodnih prostorija, opreme/metoda, podaci o kalibracijama, održavanju, čišćenju ili popravkama, uključujući datume i ime osobe(a) koja je to izvršila.

4.32 Treba da se vodi popis dokumenata Sistema upravljanja kvalitetom.

Poglavlje 5
PROIZVODNJA

Princip

Sve proizvodne operacije obavljaju se prema jasno definisanim procedurama; moraju da budu u skladu sa principima dobre proizvođačke prakse, kako bi dobijeni proizvod bio zahtevanog kvaliteta i u skladu sa dozvolom za proizvodnju i dozvolom za stavljanje leka u promet.

Opšti deo

5.1 Samo obučeno i kompetentno osoblje može da obavlja proizvodnju i vrši nadzor.

5.2 Svako rukovanje materijalima i proizvodima, kao što su prijem, smeštanje u karantin, uzorkovanje, skladištenje, obeležavanje, izdavanje, izrada, pakovanje i distribucija, treba da se vrši u skladu sa pisanim procedurama ili uputstvima što, po potrebi, treba i dokumentovati.

5.3 Svi ulazni materijali treba da budu provereni kako bi se potvrdilo da pošiljka odgovara narudžbini. Po potrebi primljeni kontejneri treba da se očiste i obeleže na propisan način.

5.4 Sva oštećenja kontejnera i drugi nedostaci, koji mogu štetno da utiču na kvalitet polaznih supstanci, treba da budu istražena, dokumentovana, o čemu se izveštaj dostavlja odeljenju kontrole kvaliteta.

5.5 Svi polazni materijali i gotovi proizvodi, nakon prijema ili završetka proizvodnje, treba da budu fizički ili administrativno smešteni u karantin sve do odobravanja njihove upotrebe ili distribucije.

5.6 Sa kupljenim međuproizvodima i poluproizvodima (*bulk*) pri prijemu treba postupati kao da su polazni materijali.

5.7 Sve polazne supstance i proizvodi treba da se čuvaju u odgovarajućim uslovima, predviđenim od strane proizvođača, i da se skladište na način koji omogućava razdvajanje serija i rotaciju zaliha.

5.8 Potrebno je da se izvrši provera prinosa i obračun utrošenih količina kako bi se potvrdilo da nema odstupanja od prihvatljivih granica.

5.9 Proizvodnja različitih proizvoda ne treba da se obavlja istovremeno ili uzastopno u istoj prostoriji, izuzev u slučaju kada ne postoji opasnost od mešanja ili unakrsne kontaminacije.

5.10 U svakoj fazi proizvodnje proizvodi i materijali treba da budu zaštićeni od mikrobiološke i drugih vrsta kontaminacije.

5.11 U toku rada sa praškastim polaznim supstancama i proizvodima, treba da se preduzmu posebne mere opreza u cilju sprečavanja nastanka i širenja praha. Ovo se posebno odnosi na rad sa visokoaktivnim ili senzibilizirajućim supstancama.

5.12 U toku proizvodnje, svi materijali, kontejneri sa poluproizvodima (*bulk*), glavni delovi opreme i, ako je primenljivo, prostorije koje se koriste, treba da budu obeleženi ili na drugi način označeni šifrom i nazivom proizvoda ili materijala koji ulaze u proces proizvodnje, jačinom (kad je neophodno) i brojem serije. Tamo gde je primenljivo, oznaka treba da sadrži i podatak o fazi proizvodnje.

5.13 Oznake za kontejnere, opremu i prostorije treba da budu nedvosmislene, jasne i u formatu koji je proizvođač predvideo. Pored pisanog obeležavanja, dodatna upotreba boja za označavanje različitih statusa (npr. u karantinu, odobreno, odbijeno, čisto) može da bude od velike pomoći.

5.14 Potrebno je da se vrši provera ispravnosti cevovoda (vodova) i drugih delova opreme, koji se koriste za transport proizvoda iz jedne u drugu prostoriju.

5.15 Koliko god je moguće treba da se izbegavaju sva odstupanja od pisanih uputstava ili procedura. Ako do odstupanja ipak dođe, ona treba da budu pismeno odobrena od strane za to odgovorne osobe, uz uključivanje odeljenja kontrole kvaliteta, kad je to odgovarajuće.

5.16 Pristup proizvodnim prostorijama treba da se dozvoli samo ovlašćenim zaposlenim licima.

Prevencija unakrsne kontaminacije u proizvodnji

5.17 Po pravilu, u prostorijama i sa opremom predviđenom za proizvodnju lekova treba izbegavati proizvodnju nemedicinskih proizvoda ali, kada je to opravdano, može da bude dozvoljeno kada mogu da se primene mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije lekova, a koje su opisane u Poglavlju 3 ove smernice. Proizvodnja i/ili skladištenje otrova, kao što su pesticidi (osim kada se oni upotrebljavaju za proizvodnju lekova) i herbicidi, ne treba da se obavlja u prostorijama koje se koriste za proizvodnju i skladištenje lekova.

5.18 Treba da se spreči kontaminacija polaznih supstanci i proizvoda drugim supstancama ili proizvodima. Treba da se proceni rizik od slučajne unakrsne kontaminacije do koje može da dođe usled nekontrolisanog oslobađanja prašine, gasova, isparenja, aerosola, genetskog materijala ili organizama iz aktivnih supstanci, drugih polaznih materijala i proizvoda u procesu, ostataka na opremi i sa odeće zaposlenih. Značaj ovog rizika zavisi od tipa kontaminacije i proizvoda koji je kontaminiran. Proizvodi kod kojih unakrsna kontaminacija može da ima najveći značaj su oni koji se primenjuju injekciono i oni koji se daju u toku dužeg vremenskog perioda. Međutim, kontaminacija bilo kog leka predstavlja rizik za bezbednost pacijenta koji zavisi od prirode i obima kontaminacije.

5.19 Unakrsna kontaminacija treba da se spreči odgovarajućim dizajnom prostorija i opreme, kao što je opisano u Poglavlju 3. Kontrola rizika od unakrsne kontaminacije treba da bude podržana posvećivanjem pažnje dizajnu procesa i sprovođenju svih relevantnih tehničkih ili organizacionih mera, uključujući efektivne i ponovljive postupke čišćenja.

5.20 Proces upravljanja rizikom kvaliteta, koji uključuje procenu jačine i toksikološku procenu, treba da se primeni za procenu i kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije proizvoda koji su proizvedeni. Potrebno je uzeti u obzir i sledeće faktore: dizajn i namenu pogona/opreme, tokove kretanja osoblja i materijala, mikrobiološku kontrolu, fizičko-hemijske karakteristike aktivnih supstanci, karakteristike procesa, postupak čišćenja i analitičke sposobnosti za određivanje relevantnih limita utvrđenih prilikom procene proizvoda. Rezultat procesa upravljanja rizikom kvaliteta treba da bude osnov za određivanje da li i u kojoj meri prostorije i oprema za proizvodnju treba da budu namenski za određeni proizvod ili grupu proizvoda. Ovo može da se odnosi na delove opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom i koji treba da budu namenski, ili na celokupan proizvodni pogon koji treba da bude namenski. U slučaju kada je to opravdano, prihvatljivo je obavljanje proizvodnih aktivnosti u odvojenim, izolovanim proizvodnim prostorima unutar pogona u kome se proizvodi više proizvoda.

5.21 Rezultat procesa upravljanja rizikom kvaliteta treba da bude osnov za određivanje obima tehničkih i organizacionih mera potrebnih za kontrolu rizika od unakrsne kontaminacije. One obuhvataju, ali nisu ograničene na sledeće:

Tehničke mere:

i) namenski proizvodni pogon (prostor i oprema);

ii) proizvodnja u odvojenim proizvodnim prostorijama sa odvojenom opremom za proizvodnju i posebnim sistemom za grejanje, ventilaciju i hlađenje (*HVAC*). Takođe, poželjno je da određeni pomoćni sistemi budu izolovani od onih koji se koriste u drugim prostorijama;

iii) dizajn proizvodnog procesa, prostora i opreme kako bi se minimizirala mogućnost unakrsne kontaminacije tokom proizvodnje, održavanja i čišćenja;

iv) upotreba "zatvorenih sistema" za proizvodnju i prenos materijala/proizvoda od jednog do drugog dela opreme;

v) primena sistema fizičkih barijera, uključujući izolatore, kao mere izolacije;

vi) kontrolisano uklanjanje praha u neposrednoj blizini izvora kontaminacije, npr. pomoću lokalizovane ekstrakcije vazduha;

vii) namenska oprema, namenski delovi opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom, ili namenski delovi opreme koji se teško čiste (npr. filteri), kao i namenski alat za održavanje;

viii) primena tehnologije za jednokratnu upotrebu;

ix) upotreba opreme koja je dizajnirana tako da se lako čisti;

x) odgovarajuća primena vazdušnih propusnika i kaskade pritisaka u cilju sprečavanja potencijalne čestične kontaminacije unutar određenog prostora;

xi) minimizacija rizika od kontaminacije prouzrokovane recirkulacijom ili ponovnim ulaskom neprečišćenog ili nedovoljno prečišćenog vazduha;

xii) primena automatizovanih sistema čišćenja na mestu *("in place")*, čija je efektivnost validirana;

xiii) odvajanje opreme za pranje i sušenje, kao i prostora za čuvanje čiste opreme u okviru zajedničkih prostorija za pranje opreme.

Organizacione mere:

i) namenski proizvodni pogon ili proizvodnja u odvojenim (izolovanim) proizvodnim prostorima na bazi kampanjske, vremenski razdvojene proizvodnje (namenska u određenom vremenskom periodu), posle kojih sledi postupak čišćenja čija je efektivnost validirana;

ii) držanje zaštitne odeće u prostoru u kome se proizvode proizvodi sa posebnim rizikom od unakrsne kontaminacije;

iii) u slučaju proizvoda koji predstavljaju veći rizik**,** potvrđivanje čišćenja posle svake proizvodne kampanje treba smatrati kao način detekcije kojim se podržava efektivnost pristupa upravljanja rizikom kvaliteta;

iv) u zavisnosti od rizika kontaminacije, potvrđivanje čistoće površina koje ne dolaze u kontakt sa proizvodom i praćenje čistoće vazduha unutar proizvodnog i okolnih prostora, kako bi se dokazala efektivnost kontrolnih mera protiv čestične kontaminacije putem vazduha ili kontaminacije koja se mehanički prenosi;

v) primena posebnih mera za rukovanje otpadom, vodom koja je kontaminirana prilikom pranja i zaprljanom radnom odećom;

vi) evidentiranje prosipanja, slučajnih nezgoda i odstupanja od procedura;

vii) izbor takvog postupka čišćenja prostora i opreme koji sam po sebi ne predstavlja rizik od kontaminacije;

viii) izrada detaljnih zapisa o procesu čišćenja kojima se dokazuje da je čišćenje obavljeno u skladu sa odobrenom procedurom, kao i upotreba etiketa o statusu čistoće prostora i opreme;

ix) kampanjska upotreba zajedničkih prostorija za pranje opreme;

x) nadzor radnog ponašanja osoblja kako bi se obezbedila efektivnost obuke i poštovanje relevantnih proceduralnih kontrola.

5.22 Mere zaštite od unakrsne kontaminacije i njihova efektivnost treba da se periodično proverava na osnovu utvrđenih procedura.

Validacija

5.23 Studije validacije treba da pojačaju Dobru proizvođačku praksu i treba da se sprovode prema definisanim procedurama. Rezultate i zaključke ovih studija treba zapisati.

5.24 Prilikom uvođenja svake nove proizvodne formulacije ili proizvodnog postupka, treba da se utvrde mere za proveru njihove pogodnosti za rutinsku proizvodnju. Treba da se dokaže da određeni proces, upotrebom specifikovanih polaznih supstanci i opreme, uvek daje proizvod zahtevanog kvaliteta.

5.25 Bitne izmene u procesu proizvodnje, uključujući sve promene opreme ili polaznih materijala, koje mogu da utiču na kvalitet proizvoda, odnosno na ponovljivost procesa, treba da budu validirane.

5.26 Treba da se vrši periodična, kritička revalidacija procesa, odnosno proizvodnih postupaka, radi potvrđivanja postizanja očekivanih rezultata.

Polazni materijali

5.27 Izbor, kvalifikacija, odobravanje i praćenje dobavljača, odnosno proizvođača polaznih materijala, kao i nabavka i prijem polaznih materijala treba da budu dokumentovani u okviru Farmaceutskog sistema kvaliteta. Obim nadzora treba da bude proporcionalan riziku koji predstavljaju pojedini polazni materijali, uzimajući u obzir njihovo poreklo, proces njihove proizvodnje, složenost lanca snabdevanja, kao i krajnju upotrebu leka koji će se proizvoditi od tih polaznih materijala. Treba da postoje dokazi o odobravanju svakog dobavljača/materijala. Zaposleni koji su uključeni u ove aktivnosti treba da imaju ažurne informacije o dobavljačima, lancu snabdevanja i pratećim povezanim rizicima. Kad god je to moguće, polazne materijale treba nabavljati direktno od proizvođača polaznog materijala.

5.28 Zahtevi u pogledu kvaliteta polaznih materijala koje je postavio proizvođač, treba da se razmotre i usaglase sa dobavljačima. Odgovarajući aspekti proizvodnje, ispitivanja i kontrole, uključujući i zahteve u pogledu rukovanja, obeležavanja, pakovanja i distribucije, reklamacija, povlačenja iz prometa i odbijanje, treba da budu dokumentovani u zaključenom ugovoru o kvalitetu ili specifikaciji.

5.29 Za odobravanje i održavanje statusa dobavljača aktivnih supstanci i pomoćnih supstanci (ekscipijenasa) neophodno je sledeće:

Aktivne supstance[6]

Treba da se uspostavi sledljivost u lancu snabdevanja aktivnih supstanci, a prateći rizici, od sirovina za proizvodnju aktivnih supstanci do gotovog proizvoda - leka, treba da se zvanično procenjuju i periodično proveravaju. Treba da se preduzimaju određene mere za smanjenje rizika za kvalitet aktivne supstance.

Zapisi o lancu snabdevanja i sledljivost svake aktivne supstance (uključujući i sirovine za proizvodnju aktivne supstance) treba da budu dostupni i da se čuvaju kod proizvođača ili uvoznika aktivne supstance koji se nalazi na teritoriji *EEA*.

Treba da se vrši provere (*audit*) proizvođača i distributera aktivnih supstanci u cilju potvrđivanja usaglašenosti sa zahtevima dobre proizvođačke prakse za aktivne supstance i dobre prakse u distribuciji aktivnih supstanci. Proizvođač lekova utvrđuje usaglašenost sa navedenim dobrim praksama, bilo na osnovu lične provere ili provere koju je u njegovo ime izvršilo drugo lice sa kojim je proizvođač zaključio ugovor. U slučaju veterinarskih lekova provere se obavljaju na osnovu procene rizika.

Trajanje i obim provere (*audit*) treba da budu odgovarajući kako bi se u potpunosti i precizno utvrdila usaglašenost sa Dobrom proizvođačkom praksom, a naročito u pogledu moguće unakrsne kontaminacije drugim materijalima koji se proizvode na istom mestu proizvodnje. U izveštaju provere (*audit*) treba da se navede sve što je bilo predmet provere, kompletan nalaz stanja, kao i sve neusaglašenosti koje su utvrđene. Takođe, navode se i sve potrebne korektivne i preventivne mere.

Kontrolne i ponovljene provere (*audit*) treba da se sprovedu u intervalima definisanim na osnovu upravljanja rizikom kvaliteta, kako bi se osiguralo održavanje standarda i nastavila nabavka aktivne supstance preko odobrenog lanca nabavke.

---

[6] *U članu 46. b Direktive 2001/83/EC dati su specifični zahtevi za uvoz aktivnih supstanci koje će se koristiti za proizvodnju humanih lekova*

Pomoćne supstance (ekscipijensi)

Pomoćne supstance i njihovi dobavljači treba da se kontrolišu u skladu sa rezultatima formalizovane procene rizika kvaliteta koja odgovara "Smernicama za formalizovanu procenu rizika za određivanje odgovarajuće dobre proizvođačke prakse za pomoćne supstance koje se upotrebljavaju u proizvodnji lekova za humanu upotrebu" Evropske Komisije.

5.30 Kod svakog prijema polaznih materijala treba da se proveri celovitost pakovanja, uključujući i zapečaćenost kontejnera ako je primenljivo, kao i usaglašenost podataka sa narudžbenice, dostavnice i etiketa dobavljača sa podacima koje je proizvođaču lekova dostavio odobreni proizvođač i dobavljač polaznog materijala. Provere koje se vrše prilikom prijema svake isporuke treba da se dokumentuju.

5.31 Ukoliko se isporučeni polazni materijal sastoji od više različitih serija, svaka serija mora pojedinačno da se razmatra u procesu uzorkovanja, ispitivanja i odobravanja za upotrebu.

5.32 Polazni materijali u skladištima treba da budu obeleženi na odgovarajući način (videti tačku 5.13). Etiketa treba da sadrži najmanje sledeće informacije:

i) dodeljeno ime i internu referentnu šifru, gde je to primenljivo;

ii) kontrolni broj dodeljen nakon prijema;

iii) kad je primenljivo, status (npr. u karantinu, na ispitivanju, odobren, odbijen);

iv) kada je primenljivo, datum isteka roka upotrebe ili datum kada je neophodno ponovno ispitivanje kvaliteta.

Ukoliko je u primeni potpuno kompjuterizovan sistem skladištenja, ne moraju sve navedene informacije da budu na etiketi.

5.33 Treba da se uspostavi odgovarajuća procedura ili mere za potvrdu sadržaja svakog kontejnera polaznih supstanci. Kontejneri sa poluproizvodima (*bulk*) iz kojih su uzorci uzeti treba da budu obeleženi (videti Poglavlje 6).

5.34 Za proizvodnju lekova treba da se upotrebljavaju samo polazni materijali čiju je upotrebu odobrila kontrola kvaliteta i čiji je rok upotrebe ispravan.

5.35 Proizvođači lekova su odgovorni za kontrolu kvaliteta polaznog materijala[7] u skladu sa odobrenom dokumentacijom dozvole za stavljanje leka u promet. Proizvođači lekova mogu da koriste kompletne ili delimične rezultate ispitivanja od odobrenog proizvađača polaznog materijala, ali najmanje, u skladu sa Aneksom 8, moraju samostalno da izvrše testove identifikacije sadržaja[8] svake primljene serije.

---

[7] *Sličan pristup treba primenjivati za pakovni materijal, kako je navedeno u tački 5.45*

[8] *Identifikacija sadržaja polaznih materijala treba da se vrši u skladu sa metodama i specifikacijama iz dokumentacije dozvole za stavljanje leka u promet*

5.36 Obrazloženje za poveravanje poslova kontrole kvaliteta polaznog materijala treba da bude opravdano i dokumentovano, a sledeći zahtevi treba da budu ispunjeni:

i) Posebna pažnja treba da se obrati na kontrolu distribucije (transport, promet na veliko, skladištenje i isporuka) kako bi se održale karakteristike kvaliteta polaznih materijala i obezbedilo da rezultati ispitivanja i dalje odgovaraju isporučenom polaznom materijalu;

ii) Proizvođač leka treba, lično ili preko trećeg lica, da vrši provere (*audit*) kod davaoca usluga ispitivanja i to u vremenskim intervalima određenim na osnovu rizika na mestu ugovorne kontrole kvaliteta (uključujući i uzorkovanje) polaznog materijala, u cilju obezbeđivanja usaglašenosti sa Dobrom proizvođačkom praksom, specifikacijama i analitičkim metodama opisanim u dokumentaciji dozvole za stavljanje leka u promet;

iii) Sertifikat analize proizvođača/dobavljača polaznog materijala treba da bude potpisan od strane ovlašćenog lica odgovarajućih kvalifikacija i iskustva. Potpisom se potvrđuje da je svaka serija polaznog materijala kontrolisana prema zahtevima specifikacije, osim ako posebno nije dostavljena ovakva potvrda;

iv) Proizvođač leka treba da ima odgovarajuće iskustvo u poslovanju sa proizvođačem polaznog materijala (uključujući i iskustvo u poslovanju preko dobavljača), što podrazumeva i pregled kvaliteta svih prethodno isporučenih serija polaznog materijala i istorijat usaglašenosti kvaliteta pre redukovanja obima kontrole kvaliteta koju vrši proizvođač lekova.

Svaka značajna promena u proizvodnji i kontroli kvaliteta treba da se razmotri;

v) Proizvođač leka treba takođe (u sopstvenoj ili ugovornoj laboratoriji kontrole kvaliteta) da izvrši kompletnu kontrolu kvaliteta polaznog materijala u odgovarajućim vremenskim intervalima koji su određeni na osnovu analize rizika i da te rezultate uporedi sa rezultatima iz sertifikata analize proizvođača ili dobavljača polaznog materijala kako bi se proverila njihova pouzdanost. U slučaju da se utvrdi bilo kakvo neslaganje rezultata, proizvođač lekova treba da sprovede istragu neusaglašenosti i da preduzme odgovarajuće mere. Prihvatanje sertifikata analize proizvođača ili dobavljača polaznog materijala treba da se prekine do završetka sprovođenja tih mera.

5.37 Polazne supstance mogu da odmere i izdaju samo ovlašćene osobe, na osnovu pisanog uputstva, kako bi se obezbedilo da odgovarajuća polazna supstanca bude tačno odmerena u čist i odgovarajuće obeležen kontejner.

5.38 Masa ili zapremina svake izdate polazne supstance treba da se nezavisno proveri i o tome treba da se napravi zapis.

5.39 Polazni materijali izdati za proizvodnju jedne serije proizvoda, treba da se drže na jednom mestu i obeleže na odgovarajući način.

Proizvodni procesi: međuproizvodi i poluproizvodi (bulk)

5.40 Pre početka svakog procesa proizvodnje treba da se preduzmu mere koje će obezbediti da radna mesta i oprema budu čisti i bez polaznih materijala, proizvoda, ostataka proizvoda ili dokumentacije koja nije potrebna za trenutnu proizvodnju.

5.41 Međuproizvodi i poluproizvodi (*bulk*) treba da se čuvaju pod odgovarajućim uslovima.

5.42 Kritični procesi treba da budu validirani (videti odeljak "validacija" iz ovog poglavlja).

5.43 Procesna kontrola, odnosno sva neophodna ispitivanja parametara u toku procesa proizvodnje i kontrola ambijentalnih uslova treba da se sprovedu i dokumentuju.

5.44 Svako značajno odstupanje od očekivanog prinosa, treba da bude dokumentovano i ispitano.

Materijal za pakovanje

5.45 Izboru, kvalifikaciji, odobravanju i održavanju dobavljača unutrašnjeg i štampanog materijala za pakovanje treba da se posveti slična pažnja kao u slučaju polaznih supstanci.

5.46 Posebna pažnja treba da se obrati na štampani materijal za pakovanje. On treba da se čuva pod odgovarajućim, bezbednim uslovima kako bi se sprečio neovlašćen pristup. Sečene etikete i drugi štampani materijal u rasutom stanju treba da se čuva i transportuje u odvojenim zatvorenim kontejnerima kako bi se izbegla zamena. Materijal za pakovanje može da se izda za upotrebu samo od strane ovlašćene osobe, na osnovu odobrene i dokumentovane procedure.

5.47 Svakoj isporuci ili seriji unutrašnjeg ili štampanog materijala za pakovanje treba da se dodeli posebna referentna šifra ili identifikaciona oznaka.

5.48 Zastarelo ili neupotrebljeno unutrašnje pakovanje ili štampani materijal za pakovanje treba da se unište, o čemu treba da se vode zapisi.

Proces pakovanja

5.49 Prilikom pripreme procesa pakovanja, posebna pažnja treba da se posveti smanjenju rizika od unakrsne kontaminacije, zabune ili zamene. Različiti proizvodi ne treba da se pakuju jedan u blizini drugog, osim ako između postoji fizička barijera.

5.50 Pre početka procesa pakovanja treba da se preduzmu mere kako bi se obezbedilo da su radni prostor, linija za pakovanje, mašina za štampanje podataka i ostala oprema čisti i da nema proizvoda, prethodno korišćenih polaznih materijala ili dokumentacije koji nisu potrebni za taj proces pakovanja. Čistoća linije za pakovanje treba da se proveri na osnovu odgovarajuće kontrolne liste.

5.51 Naziv i broj serije proizvoda koji se pakuje, treba da bude naznačen na svakom mestu za pakovanje, odnosno liniji za pakovanje.

5.52 Svi proizvodi i materijali za pakovanje koji se koriste, treba da budu provereni nakon dostavljanja odeljenju za pakovanje u pogledu količine, identiteta i usaglašenosti sa uputstvom za pakovanje proizvoda.

5.53 Kontejneri za punjenje treba da budu čisti pre punjenja. Treba da se posveti pažnja sprečavanju kontaminacije i uklanjanju kontaminanata, kao što su staklo i čestice metala.

5.54 Nakon punjenja i zatvaranja kontejnera, njihovo obeležavanje treba da se izvrši što je pre moguće. Ako to nije moguće, treba da se primene odgovarajuće procedure kako bi se sprečila zabuna ili pogrešno obeležavanje proizvoda.

5.55 Ispravnost podataka za štampu (na primer broj serije, rok upotrebe), koji treba da se štampaju odvojeno ili u toku pakovanja, treba da se proveri i o tome vodi zapis. Posebna pažnja treba da se posveti ručnom štampanju, koje treba da se proverava u odgovarajućim intervalima.

5.56 Posebna pažnja treba da se obrati pri upotrebi sečenih etiketa i u slučajevima kada se dodatno štampanje obavlja van linije. Etikete u rolnama su mnogo podesnije za upotrebu, jer se na taj način izbegava moguća zamena.

5.57 Kontrola ispravnosti elektronskog čitača bar-koda, brojača etiketa i slične opreme, treba redovno da se vrši.

5.58 Štampani i utisnuti podaci na materijalu za pakovanje treba da budu uočljivi i otporni na izbleđivanje i brisanje.

5.59 Kontrola proizvoda u toku procesa pakovanja treba da obuhvati, najmanje kontrolu sledećih parametara:

i) opšti izgled pakovanja;

ii) kompletnost pakovanja;

iii) da li je upotrebljen odgovarajući proizvod i materijal za pakovanje;

iv) da li su ispravni podaci koji su dodatno štampani;

v) da li je ispravan rad linijskih monitora.

Uzorci uzeti sa linije za pakovanje ne treba da se vraćaju na pakovanje.

5.60 Proizvodi koji su bili uključeni u neočekivani događaj mogu ponovo da se vrate na proces pakovanja nakon specijalno obavljenog nadzora, istrage neočekivanog događaja i odobrenja od strane odgovorne osobe. Treba da postoji detaljan zapis o ovakvom događaju.

5.61 Treba da se istraži i na odgovarajući način obrazloži svako značajno ili neočekivano neslaganje količina uočeno tokom poređenja broja proizvedenih jedinica gotovog proizvoda sa brojem jedinica poluproizvoda (*bulk*) i štampanog materijala za pakovanje.

5.62 Nakon završetka procesa pakovanja, neiskorišćeni materijal za pakovanje već označen brojem serije, treba da bude uništen, a uništavanje dokumentovano. U slučaju povraćaja neiskorišćenog štampanog materijala u skladište, povraćaj treba da se izvrši prema dokumentovanoj proceduri.

Gotovi proizvodi

5.63 Do puštanja serije leka u promet, gotovi proizvodi treba da se čuvaju u karantinu, pod uslovima utvrđenim od strane proizvođača.

5.64 Procena kvaliteta gotovih proizvoda i odgovarajuće dokumentacije pre odobravanja za puštanje proizvoda u promet data je u Poglavlju 6 (Kontrola kvaliteta).

5.65 Nakon odobravanja za puštanje serije leka u promet, gotov proizvod treba da se čuva u skladištu kao upotrebljiva zaliha, pod uslovima utvrđenim od strane proizvođača.

Odbijeni, prerađeni i vraćeni materijali

5.66 Odbijeni materijali i proizvodi treba da budu vidljivo obeleženi kao takvi i da se čuvaju odvojeno u za to predviđenom prostoru za koji je ograničen pristup. Oni treba ili da se vrate dobavljaču, odnosno proizvođaču ili, kad je to primenljivo, prerade ili unište. Bilo koja preduzeta aktivnost treba da bude odobrena i zabeležena od strane za to odgovorne osobe.

5.67 Vraćanje u proces proizvodnje već odbijenog proizvoda vrši se samo u izuzetnim slučajevima. To je dozvoljeno samo u slučaju ako kvalitet gotovog proizvoda nije ugrožen, ukoliko su zahtevi iz specifikacije ispunjeni i ako se to obavlja u saglasnosti sa definisanom i odobrenom procedurom nakon procene mogućeg rizika. O ponovnom puštanju u proces proizvodnje treba da postoji zapis.

5.68 Regenerisanje celokupne ili dela serije koja po kvalitetu odgovara seriji istog proizvoda u određenoj fazi proizvodnje treba prethodno da bude odobreno. Ovo regenerisanje treba da se izvrši prema definisanoj proceduri, nakon procene mogućih rizika, uključujući i mogući uticaj na predviđeni rok upotrebe. Treba da postoji zapis o regenerisanju serije.

5.69 Potreba za dodatnim ispitivanjima svakog gotovog proizvoda koji je bio u postupku prerade ili proizvoda u koji je ugrađena regenerisana serija, treba da se razmotri od strane odeljenja kontrole kvaliteta.

5.70 Proizvod vraćen iz prometa, a koji je bio van kontrole proizvođača, treba da bude uništen, osim ako je kvalitet tog proizvoda nesumnjivo zadovoljavajući, u kom slučaju može da se razmotri njegovo ponovno stavljanje u promet, ponovo obeležavanje ili regenerisanje u sledeću seriju, samo ako je odeljenje kontrole kvaliteta izvršilo kritičku procenu u skladu sa pisanom procedurom. Prilikom ovakve procene treba da se uzme u obzir priroda proizvoda, posebni uslovi čuvanja, stanje i istorijat proizvoda, kao i vreme koje je proteklo od trenutka kada je pušten u promet. U slučaju kada postoji bilo kakva sumnja u kvalitet proizvoda, on se ne sme ponovo pustiti u promet odnosno ponovo upotrebiti, ali je dozvoljeno obavljanje osnovnih hemijskih postupaka u cilju regenerisanja aktivnih supstanci. Svaka preduzeta aktivnost treba da bude dokumentovana na odgovarajući način.

Nestašica leka zbog problema, odnosno ograničenja u proizvodnji

5.71 Proizvođač leka treba da obavesti nosioca dozvole za stavljanje leka u promet o problemima, odnosno ograničenjima u proizvodnji zbog kojih može da dođe do poremećaja u snabdevanju tim lekom. Ovo obaveštenje treba da bude dostavljeno blagovremeno kako bi nosilac dozvole za stavljanje leka u promet mogao da obavesti nadležne institucije o problemu u snabdevanju tim lekom, u skladu sa zahtevima nacionalne regulative.

Poglavlje 6
KONTROLA KVALITETA

Princip

Ovo poglavlje treba da se čita zajedno sa svim relevantnim poglavljima smernice dobre proizvođačke prakse.

Osnovne aktivnosti kontrole kvaliteta su uzorkovanje, specifikacije i ispitivanje, kao i postupci organizacije, dokumentovanja i odobravanja kojima se potvrđuje da su sva neophodna i relevantna ispitivanja obavljena i da polazne supstance i gotovi proizvodi nisu upotrebljeni za proizvodnju, odnosno pušteni u prodaju ili promet, pre nego što je utvrđeno da je njihov kvalitet odgovarajući. Kontrola kvaliteta ne obuhvata samo laboratorijska ispitivanja, već mora da bude uključena u donošenje svih odluka koje se odnose na kvalitet proizvoda. Nezavisnost kontrole kvaliteta od proizvodnje osnovni je preduslov za dobro funkcionisanje kontrole kvaliteta.

Opšti deo

6.1 Svaki nosilac dozvole za proizvodnju lekova treba da ima Odeljenje Kontrole kvaliteta. Kontrola kvaliteta treba da bude potpuno nezavisna od svih drugih službi, i pod rukovodstvom osobe sa odgovarajućom kvalifikacijom i iskustvom, koja na raspolaganju ima jednu ili više kontrolnih laboratorija. Za efektivno i pouzdano obavljanje svih ispitivanja kontrole kvaliteta obezbeđuju se svi potrebni resursi.

6.2 Osnovna zaduženja rukovodioca kontrole kvaliteta navedeni su u Poglavlju 2. Odeljenje Kontrole kvaliteta obavlja i druge aktivnosti, kao što su npr. uspostavljanje, validacija i implementacija svih procedura u vezi sa kontrolom kvaliteta, nadgledanje kontrole referentnih i/ili kontrolnih uzoraka gotovih proizvoda i polaznih supstanci kada je to primenljivo, obezbeđivanje ispravnog obeležavanja pakovanja materijala i proizvoda, obezbeđivanje praćenja stabilnosti proizvoda, učešće u istrazi reklamacija koje se odnose na kvalitet proizvoda itd. Sve aktivnosti kontrole kvaliteta treba da se obavljaju u skladu sa pisanim procedurama i, kad je to neophodno, da budu zabeležene u odgovarajućim zapisima.

6.3 Procena kvaliteta gotovog proizvoda treba da obuhvati sve značajne faktore, uključujući uslove proizvodnje, rezultate procesne kontrole, pregled dokumentacije o proizvodnji (uključujući i pakovanje), usaglašenost sa specifikacijom gotovog proizvoda kao i kontrolu finalnog pakovanja gotovog proizvoda.

6.4 Osobe zaposlene u kontroli kvaliteta treba da imaju pristup odeljenjima za proizvodnju radi uzorkovanja i ispitivanja, kad je to neophodno.

Dobra kontrolna laboratorijska praksa

6.5 Prostorije i oprema kontrolnih laboratorija treba da odgovaraju opštim i specifičnim zahtevima za kontrolu kvaliteta koji su dati u Poglavlju 3. Da bi se izbegla slučajna unakrsna kontaminacija, laboratorijska oprema ne treba da se rutinski premešta između prostora visokog rizika. Naročito mikrobiološka laboratorija treba da bude organizovana tako da se rizik od unakrsne kontaminacije minimizira.

6.6 Zaposleni, prostorije i oprema u laboratoriji treba da budu prilagođeni zahtevima koji zavise od prirode i obima proizvodnje. Korišćenje ugovornih laboratorija u skladu sa principima datim u Poglavlju 7, odnosno ugovorna kontrola kvaliteta može da bude prihvatljiva iz određenih razloga, ali to treba da bude navedeno u zapisima o kontroli kvaliteta.

Dokumentacija

6.7 Laboratorijska dokumentacija treba da odgovara zahtevima datim u Poglavlju 4. Značajan deo ove dokumentacije odnosi se na ispitivanje kvaliteta i sledeći dokumenti treba da budu na raspolaganju odeljenju kontrole kvaliteta:

i) specifikacije;

ii) procedure koje opisuju uzorkovanje, ispitivanje, zapise (uključujući analitičke radne liste i/ili laboratorijske sveske), vođenje zapisa i verifikaciju;

iii) procedure i zapisi o kalibraciji/kvalifikaciji instrumenata i održavanju opreme;

iv) procedure za istragu rezultata van specifikacije (*OOS*) i rezultata van trenda (*OOT*);

v) izveštaji analitičkog ispitivanja i/ili sertifikati analize;

vi) podaci o monitoringu ambijentalnih uslova (voda, vazduh i ostali pomoćni sistemi), kad se zahtevaju;

vii) zapisi o validaciji analitičkih metoda, kad je primenljivo.

6.8 Sva dokumentacija kontrole kvaliteta koja se odnosi na Evidenciju o proizvodnji serije leka treba da se čuva kako je navedeno u Poglavlju 4 ove smernice.

6.9 Za neke podatke (npr. rezultati analitičkih ispitivanja, obračun prinosa, kontrola ambijentalnih uslova itd.) preporučuje se vođenje zapisa na takav način koji omogućava procenu trenda. Svaki rezultat van trenda ili van specifikacije treba da bude istražen.

6.10 Pored informacija koje su sastavni deo Evidencije o proizvodnji serije leka i drugi izvorni podaci kao što su laboratorijska sveska i/ili zapisi treba da se čuvaju i budu uvek dostupni.

Uzorkovanje

6.11 Uzimanje uzoraka treba da se obavi i o tome vodi zapis u skladu sa odobrenom pisanom procedurom koja opisuje:

i) postupak uzorkovanja;

ii) opremu koja se koristi;

iii) količinu uzorka koju treba uzeti;

iv) uputstvo za svaku neophodnu podelu uzorka;

v) tip i kvalitet kontejnera za uzorke;

vi) način obeležavanja uzorkovanih kontejnera;

vii) svaku posebnu meru predostrožnosti koju treba poštovati, posebno one koje se odnose na uzorkovanje sterilnog ili opasnog materijala;

viii) uslove čuvanja;

ix) uputstvo za čišćenje i održavanje opreme za uzorkovanje.

6.12 Uzorci treba da budu reprezentativni za seriju polazne supstance ili proizvoda od kojih su uzorkovani. Radi praćenja najkritičnijih faza procesa proizvodnje (npr. početak ili kraj procesa) mogu se uzeti i drugi uzorci. Izbor plana uzorkovanja mora da bude obrazložen na odgovarajući način i zasnovan na pristupu upravljanja rizikom.

6.13 Kontejneri za uzorke treba da imaju etiketu sa označenim sadržajem, brojem serije, datumom uzorkovanja, kao i brojem kontejnera iz koga je uzorak uzet. Njima treba da se rukuje na takav način da se minimizira mogućnost rizika od zamene, kao i da se uzorci zaštite od neodgovarajućih uslova tokom čuvanja.

6.14 Detaljna uputstva o kontrolnim i referentnim uzorcima data su u Aneksu 19.

Ispitivanja

6.15 Analitičke metode ispitivanja treba da budu validirane. Laboratorija koja primenjuje analitičku metodu za koju nije sama izvršila inicijalnu, odnosno originalnu validaciju, treba da preispita validnost metode ispitivanja. Sve metode ispitivanja prikazane u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtev za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet treba da se kasnije sprovode rutinski, u skladu sa odobrenim metodama.

6.16 Dobijeni rezultati treba da se zabeleže. Rezultati parametara koji predstavljaju karakteristike kvaliteta ili se smatraju kritičnim treba da se proveravaju i da se prati njihov trend kako bi se garantovalo da su dobijeni rezultati dosledni. Sve proračune treba kritički ispitati.

6.17 O izvršenim ispitivanjima treba da se vode zapisi koji sadrže najmanje sledeće podatke:

i) naziv materijala ili proizvoda i gde je primenljivo i farmaceutski oblik;

ii) broj serije i naziv proizvođača i/ili dobavljača;

iii) referencu, odnosno upućivanje na odgovarajuću specifikaciju i metodu ispitivanja;

iv) rezultate ispitivanja, uključujući primedbe i proračune, i reference, odnosno upućivanje na sve sertifikate analize;

v) datum ispitivanja;

vi) potpis ili paraf osobe koja je obavila ispitivanja;

vii) potpis ili paraf osobe koja je verifikovala ispitivanje i proračune;

viii) jasnu odluku o odobravanju ili odbijanju (ili drugu odluku o statusu materijala ili proizvoda) i potpis, sa datumom, imenovane odgovorne osobe;

ix) referencu, odnosno upućivanje na opremu koja je korišćena.

6.18 Sva ispitivanja u procesu proizvodnje (procesna kontrola), uključujući i ona koja se obavljaju od strane zaposlenih u proizvodnji, treba da se izvrše po metodama ispitivanja odobrenim od strane kontrole kvaliteta i rezultati zabeleže.

6.19 Posebna pažnja treba da se obrati na kvalitet laboratorijskih reagenasa, rastvore, laboratorijske staklene posude, referentne standarde i hranljive podloge. Oni treba da se pripreme u skladu sa pisanim procedurama.

6.20 Referentni standardi treba da odgovaraju njihovoj nameni. Treba da budu jasno navedene i dokumentovane njihova kvalifikacija i sertifikacija za tu namenu. Kada postoje farmakopejski referentni standardi zvanično priznatog porekla, oni se prvenstveno upotrebljavaju kao primarni referentni standardi, osim ako drugačije nije u potpunosti opravdano (upotreba sekundarnih standarda je dozvoljena ako je njihova sledljivost do primarnog standarda dokazana i dokumentovana). Ove farmakopejske materijale treba koristiti za namenu koja je navedena u monografiji, ako nije drugačije odobreno od strane nacionalne nadležne institucije.

6.21 Laboratorijski reagensi, rastvori, referentni standardi i podloge treba da budu obeleženi datumom pripreme i datumom početka njihove upotrebe i potpisom osobe koja ih je pripremila. Datum isteka roka upotrebe reagenasa i hranljivih podloga treba da bude naznačen na etiketi, kao i posebni uslovi čuvanja. Za volumetrijske rastvore potrebno je da se naznači i poslednji datum standardizacije i važeći faktor.

6.22 Datum prijema svih materijala koji se koriste u metodama ispitivanja (npr. reagensi, rastvori i referentni standardi) treba da bude naznačen na kontejneru. Treba se pridržavati uputstva za njihovu upotrebu i čuvanje. U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje identifikacije i/ili druga ispitivanja polaznih supstanci za pripremu reagenasa nakon prijema ili pre upotrebe.

6.23 Hranljive podloge se pripremaju u skladu sa preporukom proizvođača, osim kada je drugačije naučno dokazano. Svojstva svih hranljivih podloga treba da se provere pre njihove upotrebe.

6.24 Upotrebljene mikrobiološke podloge i sojevi treba da se dekontaminiraju u skladu sa standardnom procedurom i da se sa njima rukuje tako da se spreči unakrsna kontaminacija i zadržavanje ostataka. Treba da se odredi, dokumentuje i naučno opravda rok upotrebe mikrobioloških podloga u upotrebi.

6.25 Životinje koje se koriste za ispitivanja polaznih materijala ili proizvoda, treba da se na odgovarajući način čuvaju u karantinu pre upotrebe. Način čuvanja i kontrole treba da obezbedi njihovu pogodnost za nameravanu upotrebu. Potrebno je da budu adekvatno identifikovani i da se vode odgovarajući zapisi koje prikazuju istorijat njihove upotrebe.

Program kontinuiranog praćenja stabilnosti

6.26 Posle puštanja u promet treba da se prati stabilnost proizvoda po odgovarajućem kontinuiranom programu, koji omogućava otkrivanje bilo kakvog problema u vezi sa stabilnošću proizvoda u pakovanju u kome je pušteno u promet (npr. promena nivoa nečistoća, oslobađanje aktivne supstance itd.).

6.27 Svrha programa kontinuiranog praćenja stabilnosti je praćenje proizvoda u toku roka upotrebe, odnosno da se dokaže da proizvod ostaje ili da se može očekivati da ostaje u okviru granica specifikacije, ako se čuva pod deklarisanim uslovima čuvanja.

6.28 Program kontinuiranog praćenja stabilnosti se uglavnom odnosi na proizvode u njihovom finalnom pakovanju u kome se puštaju u promet, ali može da se primeni i na poluproizvode (*bulk*). Na primer, ako se poluproizvod (*bulk)* čuva u toku dužeg vremenskog perioda pre postupka pakovanja i/ili otpremanja sa mesta proizvodnje do mesta pakovanja, potrebno je da se ispita uticaj ambijentalnih uslova čuvanja na stabilnost gotovog proizvoda. Dodatno, potrebno je da se razmotri i uticaj na intermedijere/međuproizvode koji se čuvaju i koriste nakon dužeg vremenskog perioda. Stabilnost rekonstituisanog proizvoda treba da se ispita tokom razvoja proizvoda i nije potrebno kontinuirano praćenje njegove stabilnosti. Međutim, kada je relevantno, može da se prati i stabilnost rekonstituisanog proizvoda.

6.29 Program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da bude opisan u pisanom protokolu, u skladu sa opštim zahtevima Poglavlja 4, a rezultati prikazani u obliku izveštaja. Oprema koja se koristi za kontinuirano praćenje stabilnosti (pre svega komore za praćenje stabilnosti) treba da bude kvalifikovana i održavana u skladu sa opštim zahtevima Poglavlja 3 i Aneksa 15.

6.30 Protokol za kontinuirano praćenje stabilnosti treba da obuhvati vreme do kraja roka upotrebe proizvoda, i treba da sadrži najmanje sledeće podatke:

i) broj serije(a) proizvoda posebno za svaku jačinu i različite veličine serija, ako je primenljivo;

ii) odgovarajuće fizičke, hemijske, mikrobiološke i biološke metode ispitivanja;

iii) kriterijume prihvatljivosti;

iv) reference, odnosno upućivanje na metode ispitivanja;

v) opis sistema zatvaranja kontejnera;

vi) termine ispitivanja (vremenske intervale ispitivanja);

vii) opis uslova čuvanja (treba koristiti uslove predviđene *ICH/VICH* smernicama za dugoročna ispitivanja stabilnosti, u skladu sa obeležavanjem proizvoda);

viii) ostale parametre specifične za određeni lek.

6.31 Protokol za kontinuirano praćenje stabilnosti može da se razlikuje od inicijalnog protokola za dugoročno ispitivanje stabilnosti koji je predat u sastavu dokumentacije za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet ukoliko je opravdano i dokumentovano u protokolu (npr. učestalost ispitivanja, ili u slučaju usklađivanja sa *ICH/VICH* preporukama).

6.32 Broj serija i učestalost ispitivanja treba da obezbede dovoljan broj podataka za procenu trenda. Ukoliko ne postoji opravdanje za drugačiji pristup, u program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da se uključi najmanje jedna proizvedena serija leka godišnje, u svakoj pojedinačnoj jačini i svakom tipu primarnog pakovanja (osim ako u određenoj godini lek nije proizveden). Za proizvode kod kojih program kontinuiranog praćenja stabilnosti zahteva ispitivanje na životinjama i ne postoje alternativne validirane metode, učestalost ispitivanja može da se određuje na osnovu analize kojom se procenjuje odnos rizika i koristi (*risk-benefit*). Ukoliko je to naučno opravdano u protokolu, može da se primeni princip grupisanja *(bracketing)* i sortiranja (*matrixing*).

6.33 U određenim situacijama, u program kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da se uključe i dodatne serije. Na primer, ispitivanje stabilnosti u toku roka upotrebe treba da se izvrši nakon svake značajne promene ili značajnih odstupanja procesa ili pakovanja. Takođe, za uključivanje u program treba da se uzmu u obzir i svi postupci prerade, dorade ili regenerisanja.

6.34 Rezultati kontinuiranog praćenja stabilnosti treba da budu dostupni ključnom osoblju, a naročito Kvalifikovanom licu za puštanje serije leka u promet. Ukoliko se kontinuirano praćenje stabilnosti vrši van mesta proizvodnje poluproizvoda (*bulk*) ili gotovog proizvoda, treba da postoji pisani ugovor između ugovornih strana. Nadležnim institucijama treba na mestu proizvodnje da budu dostupni na uvid rezultati kontinuiranog ispitivanja stabilnosti.

6.35 Odstupanje od specifikacije ili pojava neuobičajenog trenda, treba da budu istraženi, a potvrđeno odstupanje rezultata od specifikacije ili pojava negativnog trenda koji utiču na serije leka u prometu, prijavljeni nadležnoj instituciji. Mogući uticaj na kvalitet serija leka u prometu treba da se razmotri u skladu sa Poglavljem 8 ove smernice i u konsultaciji sa nadležnim institucijama.

6.36 Sažetak svih prikupljenih podataka, uključujući i sve u međuvremenu izvedene zaključke o programu praćenja stabilnosti leka, treba da bude u pisanoj formi i ažuriran. Ovaj sažetak treba da bude predmet periodičnog pregleda.

Transfer analitičkih metoda

6.37 Pre transfera analitičke metode, laboratorija iz koje se vrši transfer treba da potvrdi da analitička metoda odgovara onoj koja je opisana u dokumentaciji dozvole za stavljanje leka u promet ili relevantnoj tehničkoj dokumentaciji. Treba da se pregleda inicijalna, odnosno originalna validacija analitičke metode u cilju provere usaglašenosti sa zahtevima *ICH/VICH* smernice. Pre transfera analitičke metode treba da se izvrši i dokumentuje analiza razlika u cilju utvrđivanja potrebe za dodatnom validacijom.

6.38 Transfer analitičkih metoda iz jedne laboratorije (laboratorija koja prenosi) u drugu laboratoriju (laboratorija koja prima), treba da bude opisan u detaljnom protokolu.

6.39 Protokol transfera analitičke metode treba da sadrži najmanje sledeće parametre:

i) identifikovanje ispitivanja koje će se vršiti i relevantne analitičke metode koja se prenosi;

ii) identifikovanje dodatnih zahteva u pogledu obuke;

iii) identifikovanje standarda i uzoraka koji će se ispitivati;

v) identifikovanje svih posebnih uslova transporta i čuvanja materijala koji će se ispitivati;

vi) kriterijumi prihvatljivosti koji su zasnovani na važećoj validaciji metode i koji su u skladu sa zahtevima smernica *ICH/VICH*.

6.40 Odstupanja od protokola treba da se istraže pre završetka procesa tehničkog transfera. Izveštaj o tehničkom transferu treba da dokumentuje uporedni ishod procesa i da identifikuje oblasti koje zahtevaju neophodne revalidacije analitičke metode, ako je to primenljivo.

6.41 U slučaju transfera određenih analitičkih metoda (npr. *NIR* - bliska infracrvena spektroskopija), potrebno je upućivanje na posebne zahteve opisane u drugim evropskim smernicama.

Poglavlje 7
POVERENE AKTIVNOSTI

Princip

Bilo koja aktivnost koja je obuhvaćena Smernicama dobre proizvođačke prakse, a čije je obavljanje povereno, treba da bude definisana na odgovarajući način, dogovorena i kontrolisana kako bi se izbegli nesporazumi koji mogu da dovedu do nezadovoljavajućeg kvaliteta proizvoda ili rada. Mora da postoji pisani ugovor između davaoca i primaoca ugovora kojim su jasno definisane obaveze svake ugovorne strane. U Sistemu upravljanja kvalitetom davaoca ugovora jasno mora da bude naveden način na koji Kvalifikovano lice pušta svaku seriju proizvoda u promet izvršavajući sve zakonske i ugovorne obaveze pod punom odgovornošću.

Napomena:

Ovo poglavlje govori o odgovornostima proizvođača u odnosu na nadležne institucije zemalja članica EU, a vezano za dobijanje dozvole za proizvodnju i dozvole za stavljanje leka u promet. Ovim se ne želi ni na koji način uticati na odgovornost primaoca i davaoca ugovora prema korisnicima, što je predmet drugih zakona EU i nacionalnih zakona.

Opšti deo

7.1 Treba da postoji zaključen pisani ugovor kojim su obuhvaćene poverene aktivnosti, proizvodi ili procesi na koje se poverene aktivnosti odnose, sa svim tehničkim detaljima ugovora.

7.2 Svi dogovori o poverenim aktivnostima, uključujući i sve predložene izmene tehničkih ili drugih detalja ugovora, treba da budu u skladu sa važećim propisima i dozvolom za stavljanje leka u promet, kada je to primenljivo.

7.3 U slučaju kada proizvođač leka nije istovremeno i nosilac dozvole za stavljanje leka u promet, između njih treba da postoji zaključen odgovarajući ugovor koji sadrži principe opisane u ovom poglavlju.

Davalac ugovora

7.4 Farmaceutski sistem kvaliteta davaoca ugovora treba da obuhvati kontrolu i procenu svih poverenih aktivnosti. Davalac ugovora je u krajnjem odgovoran da obezbedi kontrolu poverenih aktivnosti. Ovi procesi treba da obuhvataju principe upravljanja rizikom kvaliteta i posebno da sadrže:

7.5 Pre poveravanja aktivnosti davalac ugovora treba da izvrši procenu zakonitosti poslovanja primaoca ugovora, njegove podobnosti i kompetentnosti za uspešno izvršenje ugovorenih poslova. Davalac ugovor ja odgovoran i da su odredbe ugovora u saglasnosti sa principima ove smernice.

7.6 Davalac ugovora treba primaocu ugovora da obezbedi sve informacije neophodne za izvršavanje ugovorenih poslova u skladu sa važećim propisima i dokumentacijom dostavljenom uz zahtev za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet. Davalac ugovora treba da obezbedi da je primalac potpuno obavešten o svim problemima u vezi sa proizvodom ili postupcima koji mogu štetno da utiču na prostor, opremu, zaposlene, ostale polazne materijale ili druge proizvode.

7.7 Davalac ugovora treba da prati i kontroliše poverene aktivnosti koje obavlja primalac ugovora i da utvrdi potrebu za neophodnim poboljšanjima.

7.8 Davalac ugovora je odgovoran za pregled i procenu zapisa i rezultata u vezi sa poverenim aktivnostima. Takođe, davalac ugovora treba, lično ili na osnovu izjave Kvalifikovanog lica (*QP*) primaoca ugovora, da obezbedi da se sa svim polaznim materijalima ili proizvodima koje mu je isporučio primalac ugovora postupalo u skladu sa Smernicama dobre proizvođačke prakse i dozvolom za stavljanje leka u promet.

Primalac ugovora

7.9 Primalac ugovora mora da ima odgovarajuće prostorije, opremu, znanje i iskustvo za korektno izvršenje aktivnosti predviđenih ugovorom.

7.10 Primalac ugovora treba da garantuje da svi proizvodi, polazni materijali i podaci koji su mu dostavljeni, odgovaraju njihovoj predviđenoj nameni.

7.11 Primalac ugovora ne treba da prenese trećoj strani ni jedan od poslova koji su mu povereni po ugovoru, bez prethodne procene i saglasnosti davaoca ugovora. Dogovori između primaoca ugovora i bilo koje treće strane treba da obezbede da su podaci i rezultati podugovorenih aktivnosti, uključujući i podatke o proceni podobnosti treće strane, dostupni na isti način kao i između prvobitnih ugovornih strana.

7.12 Primalac ugovora ne treba da vrši neodobrene izmene koje nisu predmet ugovora, a koje mogu štetno da utiču na kvalitet ugovorenih aktivnosti.

7.13 Primalac ugovora treba da zna da su sve ugovorene aktivnosti, uključujući i ugovornu kontrolu kvaliteta, predmet inspekcije nadležnih organa.

Ugovor

7.14 Ugovor, u pisanoj formi, zaključen između davaoca i primaoca treba da precizira njihove pojedinačne odgovornosti, kao i razmenu informacija koje se odnose na poverene aktivnosti. Tehnički aspekti ugovora treba da budu napisani od strane kompetentne osobe sa odgovarajućim znanjem o poverenoj aktivnosti i Smernicama dobre proizvođačke prakse. Svi ugovori o poverenim aktivnostima moraju da budu u skladu sa važećim propisima i dokumentacijom dostavljenom uz zahtev za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet i odobreni od obe strane.

7.15 U ugovoru treba da budu jasno definisane odgovornosti ugovornih strana za svaki korak poverene aktivnosti, npr. upravljanje znanjem, transfer tehnologije, lanac distribucije, podugovaranje, kvalitet i nabavka materijala, kontrola kvaliteta i odobravanje za upotrebu polaznih materijala, proizvodnja i kontrola kvaliteta leka (uključujući i procesne kontrole, uzorkovanje i ispitivanje uzoraka).

7.16 Svi zapisi i dokumentacija u vezi poverenih aktivnosti (npr. dokumentacija o proizvodnji, kontroli kvaliteta i distribuciji leka), kao i referentni uzorci treba da se čuvaju kod davaoca usluga ili da mu budu dostupni. Dokumentacija neophodna za procenu kvaliteta leka u slučaju reklamacija, sumnje u defekt kvaliteta leka ili za potrebe istrage u slučaju sumnje u pojavu falsifikovanog leka, mora da bude dostupna i definisana u relevantnoj proceduri davaoca ugovora.

7.17 Ugovor treba da omogući davaocu ugovora da izvrši proveru ugovorenih aktivnosti koje obavlja primalac ugovora ili zajednički dogovoreni podugovarači.

Poglavlje 8
REKLAMACIJE, DEFEKTI KVALITETA I POVLAČENJE LEKA IZ PROMETA

Princip

U cilju zaštite zdravlja ljudi i životinja, treba da se uspostavi sistem i odgovarajuće procedure u skladu sa kojima se vode zapisi, vrše procene, istrage i pregled reklamacija, uključujući i potencijalne defekte kvaliteta, na osnovu kojih se, ako je to potrebno, efektivno i brzo iz prometa povlače lekovi za primenu u humanoj ili veterinarskoj medicini, kao i lekovi namenjeni za kliničko ispitivanje. Prilikom istrage i procene defekata kvaliteta, kao i u procesu donošenja odluke o povlačenju leka iz prometa, određivanja korektivnih i preventivnih mera i drugih mera za smanjenje rizika, treba da se primene principi upravljanja rizikom kvaliteta. Principi upravljanja rizikom kvaliteta dati su u Poglavlju 1.

Nadležne institucije treba da budu blagovremeno obaveštene o utvrđenom defektu kvaliteta leka (greška u proizvodnji leka, neodgovarajući kvalitet leka, otkrivanje falsifikovanog leka, neusaglašenost sa dozvolom za stavljanje leka u promet ili specifikacijom proizvoda, ili neki drugi ozbiljan problem u vezi sa kvalitetom), odnosno leka namenjenog za kliničko ispitivanje, zbog koga može da se povuče lek iz prometa ili može da dođe do poremećaja u snabdevanju lekom. Kada se za lek koji je u prometu utvrdi da nije u skladu sa dozvolom za stavljanje u promet, ne postoji zahtev da se o tome obaveste nadležne institucije ukoliko stepen neusaglašenosti odgovara ograničenjima navedenim u Aneksu 16 u pogledu postupanja kod neplaniranih odstupanja.

U slučaju poverenih aktivnosti, zaključeni ugovor treba da definiše ulogu i odgovornosti proizvođača leka, nosioca dozvole za stavljanje leka u promet i/ili sponzora, kao i svih trećih relevantnih strana, u vezi procene, donošenja odluke, dostavljanja informacija i sprovođenja mera za smanjenje rizika od neusaglašenog proizvoda. smernice u vezi ugovora date su u Poglavlju 7. Ti ugovori treba da obuhvate i način na koji se kontaktiraju odgovorne osobe za postupanje u slučaju defekta kvaliteta i povlačenja leka iz prometa svake od ugovornih strana.

Osoblje i organizacija

8.1 Za upravljanje istragom u slučaju reklamacija i defekta kvaliteta, kao i donošenje odluke o merama koje je potrebno preduzeti u slučaju potencijalnog rizika, treba da se odredi osoblje sa odgovarajućom obukom i iskustvom. Ove osobe treba da budu nezavisne od službi prodaje i marketinga, osim ako drugačije nije opravdano. Ako ni jedna od ovih osoba nije Kvalifikovano lice odgovorno za puštanje u promet predmetne serije ili serija leka, *QP* treba zvanično i blagovremeno da bude obavešteno o svim istragama, merama za smanjenje rizika i povlačenju iz prometa.

8.2 Treba da postoji dovoljno osoblja i resursa za odgovarajuće postupanje, procenu, istrage i pregled reklamacija i defekta kvaliteta, kao i za sprovođenje svih mera za smanjenje rizika. Treba da postoji i dovoljno obučenog osoblja i resursa za upravljanje uzajamnom komunikacijom sa nadležnim institucijama.

8.3 Treba uzeti u obzir učešće multidisciplinarnih timova uključujući i odgovarajuće obučeno osoblje službe za upravljanje kvalitetom.

8.4 U slučaju kada se postupanje sa reklamacijama i defektom kvaliteta upravlja na centralnom nivou u okviru organizacije, treba da se dokumentuju uloge i odgovornosti uključenih strana. Međutim, upravljanje na centralnom nivou ne sme da dovede do kašnjenja u istrazi i upravljanju istragom.

Procedure za postupanje i istragu reklamacija i potencijalnih defekata kvaliteta

8.5 Treba da postoji pisana procedura sa opisanim merama koje treba preduzeti u slučaju prijave reklamacije. Svaka reklamacija treba da bude dokumentovana i procenjena kako bi se utvrdilo da li predstavlja potencijalni defekt kvaliteta ili je druge prirode.

8.6 Posebna pažnja treba da se posveti utvrđivanju da li se reklamacija ili sumnja u defekt kvaliteta odnosi na falsifikovanje.

8.7 Reklamacije koje ne ukazuju na potencijalni defekt kvaliteta treba da se dokumentuju na odgovarajući način i proslede timu ili osobi zaduženoj za istragu i postupanje sa reklamacija te vrste (npr. prijave sumnje na neželjena dejstva leka).

8.8 Treba da postoje procedure za olakšavanje postupanja po zahtevu za ispitivanje kvaliteta serije leka, kao podrška za istragu prijavljenog neželjenog dejstva.

8.9 Kada se pokrene istraga defekta kvaliteta, treba da postoji procedura koja obuhvata najmanje sledeće:

i) opis prijavljenog defekta kvaliteta;

ii) određivanje klase defekta kvaliteta. U tom cilju može da se izvrši provera ili kontrola kvaliteta referentnih i/ili rezervnih uzoraka, a u nekim slučajevima treba da se izvrši pregled dokumentacije o proizvodnji serije leka, dokumentacije o kontroli kvaliteta serije leka, kao i zapisa o distribuciji (naročito za proizvode osetljive na temperaturu);

iii) potrebu da se traži uzorak ili povraćaj iz prometa proizvoda na koji se odnosi reklamacija, a kada je uzorak dostupan, potrebu da se izvrši odgovarajuća procena;

iv) procenu rizika koji predstavlja defekt kvaliteta, na osnovu ozbiljnosti i klase defekta kvaliteta;

v) proces donošenja odluke koji će se koristiti u vezi sa potencijalnom potrebom za preduzimanje mera za smanjenje rizika u lancu distribucije, kao što su povlačenje leka ili njegove serije iz prometa ili druge mere;

vi) procenu uticaja povlačenja leka iz prometa na dostupnost leka pacijentima/za životinje na bilo kom zahvaćenom tržištu, kao i potrebu obaveštavanja nadležnih institucija o takvom uticaju;

vii) dostavljanje obaveštenja unutar i van kompanije o defektu kvaliteta i sprovedenoj istrazi;

viii) utvrđivanje potencijalnog osnovnog uzroka defekta kvaliteta;

ix) potrebu da se utvrde i sprovedu odgovarajuće korektivne i preventivne mere (*CAPA*), kao i za procenu efektivnosti tih mera.

Istraga i donošenje odluke

8.10 Sve informacije o mogućem defektu kvaliteta treba da budu dokumentovane, uključujući sve izvorne podatke. Opravdanost i obim svih prijavljenih defekata kvaliteta treba da budu dokumentovani i procenjeni u skladu sa principima upravljanja rizikom kvaliteta, kao podrška za donošenje odluke o obimu istrage i merama koje je potrebno preduzeti.

8.11 Ako se otkrije ili se sumnja u neispravnost jedne serije proizvoda, potrebno je proveriti i druge serija tog leka, a u nekim slučajevima i druge lekove, kako bi se utvrdilo da li su i one neispravne. Posebno treba ispitati one serije leka koje sadrže delove neispravne serije ili neispravne komponente.

8.12 Istraga defekta kvaliteta treba da obuhvati i pregled prethodnih izveštaja o defektu kvaliteta ili druge relevantne informacije koje mogu da ukažu na specifične ili probleme koji se ponavljaju, a koji zahtevaju pažnju i eventualno dalje regulatorne mere.

8.13 Sve odluke donete u toku i posle istrage defekta kvaliteta treba da odgovaraju nivou rizika koji defekt kvaliteta predstavlja, kao i ozbiljnosti svake neusaglašenosti sa zahtevima dozvole za stavljanje leka u promet/specifikacije proizvoda ili Smernicama dobre proizvođačke prakse. Odluke treba da budu donete na vreme, kako bi se sačuvala bezbednost pacijenata/životinja, kao i da su srazmerne nivou rizika.

8.14 Iako u ranim fazama istrage nisu uvek dostupne sveobuhvatne informacije o prirodi i obimu defekta kvaliteta, neophodno je da procesi donošenja odluka obezbede preduzimanje odgovarajućih mera za smanjenje rizika u odgovarajućem trenutku tokom te istrage. Sve odluke i mere preduzete u vezi sa defektom kvaliteta treba da budu dokumentovane.

8.15 Proizvođač lekova treba o defektu kvaliteta blagovremeno da obavesti nosioca dozvole za stavljanje leka u promet/sponzora i sve nadležne institucije u slučaju kada defekt kvaliteta može da prouzrokuje povlačenje leka iz prometa ili poremećaj u snabdevanju.

Analiza osnovnog uzroka i korektivne i preventivne mere

8.16 Tokom istrage defekta kvaliteta potrebno je primeniti odgovarajući nivo analize osnovnog uzroka. U slučajevima kada ne može da se utvrdi pravi uzrok (uzroci) nastanka defekta kvaliteta, pažnja treba da se usmeri na utvrđivanje najverovatnijeg osnovnog uzroka.

8.17 U slučaju kada se sumnja ili je dokazano da je ljudska greška uzrok defekta kvaliteta, to treba da bude obrazloženo vodeći računa da se ne previde procesne, proceduralne ili sistemske greške ili problemi, ako postoje.

8.18 Treba da se definišu i preduzmu odgovarajuće korektivne i preventivne mere (*CAPA*) u vezi sa defektom kvaliteta. Efektivnost ovih mera treba da se prati i procenjuje.

8.19 Potrebno je da se vrši pregled zapisa o defektu kvaliteta i redovno da se vrši analiza trenda u slučaju svake pojave specifičnih ili problema koji se ponavljaju, a koji zahtevaju pažnju.

Povlačenje proizvoda iz prometa i druge mere za smanjenje rizika

8.20 Treba da se uspostave pisane procedure koje se redovno pregledaju i ažuriraju po potrebi, kako bi se preduzele bilo koje aktivnosti povlačenja leka iz prometa ili sprovele druge mere za smanjenje rizika.

8.21 Posle puštanja serije leka u promet, svaki povraćaj iz prometa zbog defekta kvaliteta treba da se posmatra i u vezi sa njim postupa kao da je u pitanju povlačenje iz prometa (ova odredba se ne primenjuje u slučaju povraćaja ili vraćanja iz prometa uzoraka leka radi istrage defekta kvaliteta).

8.22 Treba da se obezbedi mogućnost trenutnog započinjanja postupka povlačenja leka u bilo koje vreme. U određenim slučajevima postupak povlačenja leka iz prometa treba da se pokrene u cilju zaštite zdravlja ljudi ili životinja, pre utvrđivanja uzroka i klase defekta kvaliteta.

8.23 Zapisi o distribuciji serije/proizvoda treba da budu lako dostupni osobama odgovornim za sprovođenje postupka povlačenja i da sadrže dovoljno informacija o veleprodajama i kupcima kojima se lek direktno isporučuje (adrese, brojevi telefona/faksa u radno vreme i van radnog vremena, isporučene serije i količine), uključujući i podatke o izvezenim proizvodima i dostavljenim uzorcima.

8.24 U slučaju lekova namenjenih za kliničko ispitivanje, treba da budu poznata sva mesta ispitivanja i navedene zemlje i destinacije u kojima se nalaze mesta ispitivanja. Kada se klinički ispituju lekovi za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet, proizvođač leka treba, u saradnji sa sponzorom, da obavesti nosioca dozvole za stavljanje leka u promet o svakom defektu kvaliteta koji može da se dovede u vezu sa lekom za koji je izdata dozvola. Kada je potrebno hitno povlačenje leka sponzor treba da sprovede proceduru za hitno otkrivanje identiteta leka (dešifrovanje). Sponzor treba da obezbedi da se tokom ove procedure otkriva identitet maskiranog proizvoda u onoj meri u kojoj je to potrebno.

8.25 Nakon konsultacija sa nadležnim institucijama, treba da se razmotri do kog nivoa u lancu distribucije će se vršiti povlačenje leka, uzimajući u obzir potencijalni rizik za zdravlje ljudi ili životinja i svaki uticaj koji predloženo povlačenje leka može da ima. Nadležne institucije treba obavestiti i u slučajevima kada se predlaže povlačenje iz prometa serije leka kojoj je istekao rok upotrebe (u slučaju lekova sa kratkim rokom upotrebe).

8.26 O nameri povlačenja leka iz prometa treba unapred da budu obaveštene sve nadležne institucije zemalja u kojima je proizvod distribuiran. Za ozbiljne slučajeve (npr. slučajevi koji mogu ozbiljno da utiču na zdravlje pacijenata ili životinja), hitne mere za smanjenje rizika (kao što je povlačenje leka iz prometa) mogu da se preduzmu pre obaveštavanja nadležnih institucija. Kad god je moguće, pre sprovođenja, treba da se pokuša da se kontaktiraju nadležne institucije i sa njima uspostavi dogovor.

8.27 Treba razmotriti da li predložena mera povlačenja leka iz prometa može na različite načine da utiče na razna tržišta, a kada je to slučaj, potrebno je, u dogovoru sa nadležnim institucijama, preduzeti odgovarajuće mere za smanjenje rizika specifične za svako tržište. U zavisnosti od terapijskih indikacija, treba da se razmotri rizik od nestašice određenog leka za koji ne postoji terapijska alternativa, i to pre donošenja takve odluke za smanjenje rizika kao što je povlačenje leka iz prometa. Svaka odluka da se ne preduzme mera za smanjenje rizika u slučaju kada je ona potrebna, treba prethodno da bude dogovorena sa nadležnim institucijama.

8.28 Do donošenja odluke o daljem tretmanu, lekovi povučeni iz prometa treba da se obeleže na odgovarajući način i čuvaju odvojeno u obezbeđenom i za to predviđenom prostoru. Zvaničan raspored svih povučenih serija lekova treba da bude dokumentovan. Obrazloženje za donošenje odluke o eventualnoj doradi/preradi lekova povučenih iz prometa treba da bude dokumentovano i razmotreno sa nadležnim institucijama. U slučaju razmatranja mogućnosti za stavljanje u promet serije leka koja je dorađena/prerađena, treba da se razmotri preostali rok upotrebe te serije leka.

8.29 Postupak povlačenja leka iz prometa treba da se dokumentuje u svim fazama do njegovog završetka, a završni izveštaj, u pisanoj formi, treba da obuhvati i obračun distribuiranih količina i količina leka povučenih iz prometa.

8.30 Efektivnost postupka povlačenje leka iz prometa treba periodično da se proverava u cilju potvrđivanja da je on i dalje odgovarajući i sveobuhvatan. Ova provera treba da obuhvati situacije u toku i van radnog vremena, a treba razmotriti i potrebu da se izvrši simulacija postupka povlačenja iz prometa u cilju provere njegove efektivnosti. Provera efektivnosti postupka povlačenja treba da bude dokumentovana i obrazložena.

8.31 Osim povlačenja iz prometa, mogu da se razmotre i druge mere za smanjenje potencijalnog rizika u slučaju defekta kvaliteta. Takve mere mogu da obuhvataju dostavljanje pisanog upozorenja zdravstvenim radnicima o upotrebi serije leka za koju postoji mogućnost da je neispravna. Ovakve mere za smanjenje rizika treba, za svaki pojedinačan slučaj, da se razmotre sa nadležnim institucijama.

Poglavlje 9
INTERNE PROVERE

Princip

Interne provere treba da se vrše radi praćenja primene i usaglašenosti sa principima dobre proizvođačke prakse, kao i radi predlaganja neophodnih korektivnih mera.

9.1 U cilju potvrđivanja usaglašenosti sa principima obezbeđenja kvaliteta, potrebno je periodično, po unapred definisanom planu, proveravati osoblje, prostorije, opremu, dokumentaciju, proizvodnju, kontrolu kvaliteta, distribuciju lekova, rešavanje reklamacija i povlačenje lekova iz prometa i interne provere.

9.2 Interne provere, nezavisno i detaljno, treba da obavlja kompetentna osoba(e) zaposlena kod proizvođača lekova. Nezavisne provere izvršene od strane spoljnih eksperata mogu takođe da budu korisne.

9.3 O svim internim proverama treba da se vodi zapis. Izveštaj treba da sadrži sva zapažanja uočena tokom provere, kao i predloge korektivnih mera. Takođe, treba da se vode zapisi o naknadno preduzetim merama.

Aneks 1
PROIZVODNJA STERILNIH LEKOVA

1. Područje primene

Proizvodnja sterilnih proizvoda pokriva širok spektar vrsta sterilnih proizvoda (aktivna supstanca, pomoćna supstanca, primarni pakovni materijal/kontaktna ambalaža i gotovi proizvodi), veličine pakovanja (od jednodoznih pakovanja do višedoznih pakovanja), procesa (od visoko automatizovanih sistema do ručnih procesa) i tehnologija (npr. biotehnologija, klasični sistemi za proizvodnju malih molekula i zatvoreni sistemi). Ovaj Aneks daje opšte smernice koje treba primenjivati u projektovanju i kontroli pogona, opreme, sistema i procedura, koji se koriste za proizvodnju svih sterilnih proizvoda primenom principa upravljanja rizikom kvaliteta (QRM), kako bi se sprečila kontaminacija finalnog proizvoda mikroorganizmima, česticama i endotoksinima/pirogenima.

Upravljanje rizikom kvaliteta (QRM) treba u celosti da se primenjuje, tako da se neće pominjati u određenim odeljcima, odnosno tačkama ovog Aneksa. Ukoliko su navedena određena ograničenja, učestalosti ili rasponi, neophodno ih je smatrati minimalnim zahtevom. Oni su navedeni zbog istorijskog regulatornog iskustva sa problemima koji su identifikovani, a koji su uticali na bezbednost pacijenata.

Svrha Aneksa je da obezbedi smernice za proizvodnju sterilnih proizvoda. Međutim, neki od principa i smernica, kao što su strategija kontrole kontaminacije, dizajn proizvodnih prostorija, klasifikacija čistih soba, kvalifikacija, validacija, praćenje/monitoring, i oblačenje osoblja, mogu da se koriste i kao podrška proizvodnji nesterilnih proizvoda, npr. za određene tečne forme, kreme, masti i biološke poluproizvode niskog biološkog opterećenja, kod kojih se kontrola i smanjenje kontaminacije mikrobima, česticama i endotoksinima/pirogenima smatraju važnim. U slučaju kada proizvođač odluči da primenjuje smernice ovog Aneksa na nesterilne proizvode, neophodno je da jasno dokumentuje primenjene principe i potvrdi neophodnost dokazivanja usklađenosti sa ovim principima.

2. Princip

2.1. Proizvodnja sterilnih proizvoda podleže posebnim zahtevima u cilju minimizacije rizika od mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima. Neophodno je razmotriti sledeće ključne oblasti:

i. Proizvodne prostorije, oprema i proces treba da budu adekvatno projektovani, kvalifikovani i/ili validirani i, ukoliko je primenljivo, podvrgnuti kontinuiranoj verifikaciji u skladu sa relevantnim poglavljima Smernica Dobre proizvođačke prakse (GMP). Neophodno je razmotriti primenu odgovarajućih tehnologija (npr. sistem barijera za ograničavanje pristupa (RABS), izolatori, robotski sistemi, brze/alternativne metode i sistemi za kontinuirano praćenje), kako bi se povećala zaštita proizvoda od potencijalne mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima od stranih izvora kao što su osoblje, materijali i neposredno okruženje i pomoglo u brzoj identifikaciji potencijalnih zagađivača u okruženju i proizvodu.

ii. Osoblje treba da ima adekvatne kvalifikacije i iskustvo, obuku i ponašanje sa posebnim fokusom na principe uključene u zaštitu sterilnog proizvoda tokom procesa proizvodnje, pakovanja i distribucije.

iii. Procesi i sistemi za monitoring za proizvodnju sterilnih proizvoda treba da budu projektovani, pušteni u rad, kvalifikovani, praćeni i redovno kontrolisani od strane osoblja sa odgovarajućim znanjem o procesu, mikrobiologiji i održavanju.

iv. Polazni materijali i materijal za pakovanje treba da budu adekvatno kontrolisani i ispitivani kako bi se obezbedilo da u pogledu nivoa prethodnog biološkog opterećenja (bioburden) i endotoksina/pirogena oni budu odgovarajući za upotrebu.

2.2. Upravljanje procesima, opremom, pogonom i proizvodnim aktivnostima treba da bude u skladu sa principima QRM kako bi se na proaktivan način obezbedila identifikacija, naučna procena i kontrola potencijalnih rizika po kvalitet. Ukoliko se koriste alternativni pristupi, oni treba da budu podržani odgovarajućim obrazloženjem, procenom i smanjenjem rizika, i da ispunjavaju svrhu ovog Aneksa.

Prioriteti QRM prvenstveno treba da obuhvate odgovarajući dizajn proizvodnih prostorija, opreme i procesa, zatim implementaciju dobro osmišljenih procedura, i na kraju primenu sistema za monitoring kao elementa koji pokazuje da su dizajn i procedure pravilno implementirani i funkcionišu u skladu sa očekivanjima. Samo monitoring ili ispitivanje ne pružaju obezbeđenje sterilnosti.

2.3. Strategija kontrole kontaminacije (CCS) treba da bude implementirana u svim proizvodnim prostorijama kako bi se definisale sve ključne kontrolne tačke i procenila efikasnost svih kontrola (dizajn, proceduralne, tehničke i organizacione mere) i mera monitoringa koje se primenjuju za upravljanje rizicima po kvalitet i bezbednost leka. Kombinovane strategije u okviru CCS treba da uspostave robusno obezbeđenje sprečavanja kontaminacije. CCS treba da se aktivno preispituje i, ukoliko je potrebno,

ažurira i treba da podstakne kontinuirano poboljšanje metoda proizvodnje i kontrole. Efektivnost CCS treba da bude predmet periodičnog preispitivanja od strane menadžmenta/rukovodstva. Ukoliko su uspostavljeni sistemi kontrole kojima se upravlja na odgovarajući način, njihova zamena nije neophodna, ali oni treba da budu navedeni u CCS i neophodno je da budu jasne interakcije između sistema.

2.4. Kontrola kontaminacije i koraci koji se preduzimaju za minimiziranje rizika od mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima uključuju niz međusobno povezanih događaja i mera. Oni se obično procenjuju, kontrolišu i prate pojedinačno, ali se njihova efektivnost razmatra zajedno.

2.5. Razvoj CCS zahteva detaljno tehničko i znanje procesa. Potencijalni izvori kontaminacije mogu se pripisati mikrobiološkim i ćelijskim ostacima (npr. pirogen, endotoksin), kao i česticama (npr. staklo i druge vidljive i čestice ispod praga vidljivosti).

Elementi koji se razmatraju u okviru CCS treba da uključe (ali nisu ograničeni na):

i. Dizajn pogona i procesa uključujući povezanu dokumentaciju.

ii. Proizvodne prostorije i opremu.

iii. Osoblje.

iv. Pomoćne sisteme.

v. Kontrolu polaznih materijala, uključujući kontrolu u toku procesa.

vi. Kontaktni materijal za pakovanje proizvoda (kontejnere) i zatvarače.

vii. Odobravanje dobavljača, kao što su dobavljači ključnih komponenti, sterilizacija komponenti i sistema za jednokratnu upotrebu (SUS), kao i davaoca ključnih/kritičnih usluga.

viii. Upravljanje poverenim aktivnostima i dostupnost/prenos ključnih informacija između ugovornih strana, npr. ugovorne usluge sterilizacije.

ix. Upravljanje rizikom procesa.

x. Validaciju procesa.

xi. Validaciju postupka sterilizacije.

xii. Preventivno održavanje: održavanje opreme, pomoćnih sistema i proizvodnih prostorija (plansko i neplansko održavanje) u skladu sa standardom kako bi se osiguralo da ne postoji dodatan rizik od kontaminacije.

xiii. Čišćenje i dezinfekciju.

xiv. Sisteme za monitoring, uključujući procenu izvodljivosti uvođenja naučno opravdanih, alternativnih metoda koje optimizuju identifikaciju ambijentalne (enviromental) kontaminacije.

xv. Mehanizme prevencije kao što su: analiza trenda, detaljna istraga, utvrđivanje osnovnog uzroka, korektivne i preventivne mere (CAPA) i potreba za alatima za sveobuhvatnu istragu.

xvi. Kontinuirano poboljšanje na osnovu informacija koje proizilaze iz gore navedenih činjenica.

2.6. CCS treba da uzme u obzir, odnosno da razmotri sve aspekte kontrole kontaminacije na kontinuiranim i periodičnim preispitivanjima koji rezultiraju ažuriranjima u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta, po potrebi. Neophodno je izvršiti procenu izmena postojećeg sistema u odnosu na bilo kakav uticaj na CCS pre i posle implementacije.

2.7. Proizvođač treba da preduzme sve potrebne korake i mere predostrožnosti kako bi obezbedio sterilnost proizvoda koji se proizvode u njegovim pogonima. Za sterilnost ili druge aspekte kvaliteta ne treba isključivo da se oslanja na bilo koji završni proces ili ispitivanje gotovog proizvoda.

3. Farmaceutski sistem kvaliteta (PQS)

3.1. Proizvodnja sterilnih proizvoda je složena aktivnost koja zahteva posebne kontrole i mere za obezbeđivanje kvaliteta proizvedenih proizvoda. Shodno tome, farmaceutski sistem kvaliteta (PQS) proizvođača treba da obuhvati i odgovori na specifične zahteve proizvodnje sterilnih proizvoda i da obezbedi da sve aktivnosti budu efikasno kontrolisane tako da se minimizira rizik od mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima u sterilnim proizvodima. Pored zahteva PQS koji su detaljno navedeni u Poglavlju 1 GMP smernica (Deo I - Osnovni zahtevi za lekove), PQS za proizvodnju sterilnih proizvoda treba da obezbedi i da:

i. Efikasan sistem upravljanja rizikom implementiran u sve oblasti životnog ciklusa proizvoda sa ciljem da se minimizira mikrobiološka kontaminacija i da se obezbedi kvalitet proizvedenih sterilnih proizvoda.

ii. Proizvođač ima dovoljno znanja i stručnosti u vezi sa proizvodima koje proizvodi, kao i opremom koju koristi, inženjerskim i proizvodnim metodama koje utiču na kvalitet proizvoda.

iii. Analiza osnovnog uzroka za neusaglašenosti/propuste procedura, procesa ili opreme sprovodi se na takav način da se rizik za proizvod pravilno identifikuje i razume kako bi se implementirale odgovarajuće korektivne i preventivne mere (CAPA).

iv. Upravljanje rizikom primenjuje se u izradi i održavanju CCS, u cilju identifikacije, procene, smanjenja/eliminisanja (ukoliko je primenljivo) i kontrolu rizika od kontaminacije. Upravljanje rizikom treba da bude dokumentovano i da sadrži obrazloženje za odluke donete u vezi sa smanjenjem rizika i prihvatanjem preostalog rizika.

v. Više rukovodstvo treba da na efikasan način nadgleda stanje kontrole tokom čitavog veka trajanja postrojenja i životnog ciklusa proizvoda. Ishod upravljanja rizikom treba da se preispituje redovno, kao deo kontinuiranog upravljanja kvalitetom, tokom izmena, u slučaju značajnog novog problema i u okviru periodičnog pregleda kvaliteta proizvoda (PQR).

vi. Procesi povezani sa finalizacijom, skladištenjem i transportom sterilnih proizvoda ne treba da ugroze sterilni proizvod. Aspekti koje je potrebno uzeti u obzir uključuju: integritet kontejnera, rizike od kontaminacije i izbegavanje degradacije obezbeđivanjem da se proizvodi čuvaju i da se njima rukuje u skladu sa propisanim uslovima skladištenja.

vii. Osobe odgovorne za sertifikovanje/puštanje u promet sterilnih proizvoda imaju odgovarajući pristup informacijama/podacima o proizvodnji i kvalitetu, i poseduju adekvatno znanje i iskustvo u pogledu proizvodnje sterilnih proizvoda i povezanih ključnih karakteristika kvaliteta, kako bi se tim osobama omogućilo da utvrde da li su sterilni proizvodi proizvedeni u skladu sa prijavljenim specifikacijama i odobrenim postupkom, kao i da li su zahtevanog kvaliteta.

3.2. Sve neusaglašenosti, kao što je neuspešan test sterilnosti, odstupanja ambijentalnog monitoringa ili odstupanja od utvrđenih postupaka treba da budu adekvatno istraženi pre sertifikovanja/puštanja serije u promet. Istragom treba da se utvrdi potencijalni uticaj na proces i kvalitet proizvoda, kao i da li su neki drugi procesi ili serije potencijalno ugroženi. Razlog za uključivanje ili izuzimanje proizvoda ili serije iz predmeta istrage treba da bude jasno opravdan i evidentiran.

4. Proizvodne prostorije

4.1. Proizvodnja sterilnih proizvoda treba da se obavlja u odgovarajućim čistim sobama u koje se ulazi kroz svlačionice koje služe kao propusnici za osoblje i kroz propusnike za opremu i materijal. Čiste sobe i svlačionice treba da se održavaju u skladu sa odgovarajućim standardom čistoće vazduha i snabdevaju vazduhom koji je filtriran kroz filtere odgovarajuće efikasnosti. Kontrole i monitoring treba da budu naučno opravdani i da omogućavaju efikasno procenjivanje stanja ambijentalnih uslova u čistim sobama, propusnicima i transfernim komorama.

4.2. Različite operacije pripreme komponenti, pripreme i punjenja proizvoda treba da se obavljaju uz odgovarajuće tehničke i operativne mere razdvajanja u čistoj sobi ili postrojenju kako bi se sprečilo mešanje i kontaminacija.

4.3. Sistemi barijera za ograničavanje pristupa (RABS) ili izolatori korisni su u obezbeđivanju potrebnih uslova i minimiziranju mikrobiološke kontaminacije povezane sa direktnim intervencijama od strane osoblja u kritičnoj zoni. Njihovu upotrebu treba razmotriti u CCS. Svaki drugi pristup koji je alternativa upotrebi RABS ili izolatora treba da bude opravdan.

4.4. Postoje četiri klase čistoće vazduha čistih soba/zona za proizvodnju sterilnih proizvoda.

A klasa čistoće vazduha: Kritična zona za visokorizične operacije (npr. aseptična proizvodna linija, zona punjenja, posuda za zatvarače, otvoreno primarno pakovanje ili pravljenje aseptičnih priključaka/veza pod zaštitom u okviru prve klase čistoće vazduha). Takve uslove obično obezbeđuje lokalizovana zaštita modela protoka vazduha, kao što su radne jedinice sa jednosmernim tokom vazduha u okviru RABS sistema ili izolatora. Održavanje jednosmernog toka vazduha treba da bude demonstrirano i kvalifikovano u celoj zoni A klase čistoće vazduha. Direktna intervencija operatera (npr. bez zaštite barijere i tehnologije porta za rukavice) u zoni A klase čistoće vazduha treba da bude minimizirana odgovarajućim dizajnom proizvodnih prostorija, opreme, procesa i procedura.

B klasa čistoće vazduha: Za aseptičnu pripremu i punjenje, ovo je okruženje čiste sobe za A klasu čistoće vazduha (ukoliko ne postoji izolator) u kojoj se razlike vazdušnog pritiska kontinuirano prate. Čiste sobe niže klase čistoće vazduha u odnosu na B mogu se uzeti u obzir ukoliko se primenjuje tehnologija izolatora (videti tačku 4.20).

C i D klasa čistoće vazduha: Ovo su odgovarajuće klase čistoće za čiste sobe koje se koriste za obavljanje manje kritičnih faza u proizvodnji sterilnih proizvoda sa aseptičnim punjenjem ili kao okruženje za izolatore. Mogu se koristiti i za pripremu/punjenje proizvoda koji se terminalno sterilišu. (Videti odeljak 8 za specifične detalje o aktivnostima terminalne sterilizacije).

4.5. Sve izložene površine u čistim sobama i kritičnim zonama treba da budu glatke, nepropusne i neoštećene kako bi se smanjilo osipanje ili nakupljanje čestica ili mikroorganizama.

4.6. Da bi se smanjilo nakupljanje prašine i olakšalo čišćenje, ne treba da postoje udubljenja koja je teško efikasno očistiti, tako da je neophodno da izbočine, police, ormari i oprema budu svedeni na minimum. Vrata treba da budu izrađena tako da se izbegnu udubljenja koja se ne mogu očistiti. Klizna vrata mogu biti nepoželjna iz ovog razloga.

4.7. Odabir materijala koji se koriste u čistim sobama, kako u konstrukciji čiste sobe tako i za predmete koji se koriste u ovom prostoru, treba da bude takav da minimizira stvaranje čestica i da omogućava ponovnu primenu sredstava za čišćenje, dezinfekciju i sporocidnih sredstava ukoliko se koriste.

4.8. Plafoni treba da budu izrađeni i zaptiveni tako da sprečavaju kontaminaciju iz prostora iznad njih.

4.9. Sudopere i odvodi treba da budu zabranjeni u prostoru A i B klase čistoće vazduha. U drugim čistim sobama, između mašine ili sudopere i odvoda treba postaviti prekidače vazdušnog opterećenja. Podni odvodi u čistim sobama niže klase čistoće vazduha treba da budu opremljeni sifonima ili vodenim zaptivkama koje sprečavaju povratni tok i trebalo bi da se redovno čiste, dezinfikuju i održavaju.

4.10. Prenos opreme i materijala u, odnosno iz čistih soba i kritičnih zona jedan je od najvećih potencijalnih izvora kontaminacije. Sve aktivnosti koje mogu da ugroze čistoću čistih soba ili kritičnih zona treba da budu procenjene i ako ne mogu da se eliminišu, potrebno je primenjivati odgovarajuće kontrole.

4.11. Transfer materijala, opreme i komponenti u prostoru A ili B klase čistoće vazduha treba da se vrši jednosmerno. Ukoliko je moguće, predmete treba sterilisati i uneti u ove prostore kroz "prolazne" sterilizatore sa dvostrukim krajem (npr. kroz autoklav sa dvostrukim vratima ili pećnicu/tunel za depirogenaciju) koji su instalirani u zidu prostorije. Ukoliko nije moguća sterilizacija predmeta nakon njihovog transfera u ove prostore, neophodno je validirati i primeniti postupak kojim se postiže isti cilj neunošenja kontaminacije (npr. primenom efikasnog postupka dezinfekcije prilikom transfera, sistema za brzi transfer za izolatore ili, za gasovite ili tečne materijale, filter koji zadržava bakterije). Uklanjanje predmeta iz prostora A i B klase čistoće vazduha (npr. materijali, otpad, uzorci za monitoring ambijentalnih uslova) treba da se vrši posebnim jednosmernim procesom. Ukoliko ovo nije moguće, neophodno je razmotriti vremensko odvajanje tokova kretanja (ulazni/izlazni materijal) u skladu sa procedurom, i primeniti kontrole kako bi se izbegla potencijalna kontaminacija predmetima koji se unose.

4.12. Propusnici treba da budu tako dizajnirani i da se upotrebljavaju za kretanje materijala i osoblja između prostora različitih klasa čistoće vazduha tako da se obezbedi fizičko razdvajanje i da se minimizira mikrobiološka i čestična kontaminacija različitih prostora. Ukoliko je to moguće, propusnici koji se koriste za kretanje osoblja treba da budu odvojeni od onih koji se koriste za unos materijala. Ukoliko ovo nije izvodljivo, neophodno je razmotriti vremensko razdvajanje kretanja (osoblje/materijal), u skladu sa procedurom. Efikasno ispiranje propusnika vrši se filtriranim vazduhom kako bi se osiguralo održavanje kvaliteta čistoće vazduha čiste sobe. Propusnik u stanju "mirovanja" treba da bude iste klase čistoće vazduha (zahtevi za žive i ukupne čestice) kao i čista soba u koju propusnik vodi. Poželjna je upotreba posebnih svlačionica za ulazak i izlazak iz prostora B klase čistoće vazduha. Ukoliko ovo nije izvodljivo, trebalo bi razmotriti vremensko razdvajanje aktivnosti (ulazak/izlazak) u skladu sa procedurom. Ukoliko CCS ukazuje da je rizik od kontaminacije visok, neophodno je koristiti posebne svlačionice za ulazak i izlazak iz proizvodnog prostora. Propusnici treba da budu projektovani na sledeći način:

i. Propusnici za osoblje: Prostori više klase čistoće vazduha koji se koriste za ulazak osoblja (npr. iz prostora D klase čistoće vazduha u prostor C klase čistoće vazduha u prostor B klase čistoće vazduha). Prostor za pranje ruku obično treba da bude obezbeđen samo u prvom delu svlačionice i ne bi trebalo da se nalazi u svlačionicama sa direktnim pristupom prostoru B klase čistoće vazduha.

ii. Propusnici za materijal: Koriste se za transfer materijala i opreme.

- Samo materijali i oprema koji su navedeni na odobrenoj listi i za koje je izvršena procena tokom validacije postupka transfera mogu da se unose u prostor A ili B klase čistoće vazduha i to preko propusnika ili transfernih komora. Oprema i materijali (namenjeni za upotrebu u prostoru A klase čistoće vazduha) treba da budu zaštićeni kada prolaze kroz prostor B klase čistoće vazduha. U slučaju kada je neophodno uneti neodobrene predmete, obezbeđenje kvaliteta mora da odobri kao izuzetak, uz primenu i evidentiranje odgovarajuće procene rizika i mere za smanjenje rizika u skladu sa CCS proizvođača, kao i primenu odgovarajućeg programa dezinfekcije i monitoringa.

- Transferne komore treba da budu dizajnirane tako da zaštite ambijentalne uslove više klase čistoće vazduha, na primer efikasnim ispiranjem aktivnim dovodom filtriranog vazduha.

- Kretanje materijala ili opreme iz prostora niže klase čistoće vazduha ili neklasifikovanog prostora u prostor više klase čistoće vazduha treba da bude podržano čišćenjem i dezinfekcijom srazmernim riziku i u skladu sa CCS.

4.13. Ulazna i izlazna vrata propusnika i transfernih komora (za materijal i osoblje) ne smeju da se otvaraju istovremeno. Za propusnike koji vode u prostor A i B klase čistoće vazduha potrebno je koristiti sistem za zaključavanje/ blokiranje (inter-lock), koji onemogućava istovremeno otvaranje ulaznih i izlaznih vrata. Za propusnike koji vode do prostora C i D klase čistoće vazduha, kao minimum zahteva neophodno je uspostaviti sistem vizuelnog i/ili zvučnog upozorenja. Kada je potrebno održavati zonu razdvajanja u okviru propusnika, potrebno je uspostaviti vremenski razmak između zatvaranja i otvaranja vrata sistema za zaključavanje/ blokiranje (inter-lock).

4.14. Čiste sobe treba da budu snabdevene dovodom filtriranog vazduha koji održava pozitivan pritisak i/ili protok vazduha u odnosu na okruženje niže klase čistoće vazduha pod svim radnim uslovima, i neophodno je da se vrši efikasno ispiranje prostora filtriranim vazduhom. Razlika vazdušnog pritiska u odnosu na susedne prostorije različite klase čistoće vazduha treba da bude najmanje 10 paskala (vrednost u skladu sa smernicama). Posebnu pažnju treba posvetiti zaštiti kritične zone. Preporuke u vezi sa dovodom vazduha i pritiscima mogu da se modifikuju kada su u pitanju određeni materijali (npr. patogeni, visoko toksični ili radioaktivni proizvodi ili materijali koji sadrže žive viruse ili bakterije). Modifikacija može uključivati propusnike pod pozitivnim ili negativnim pritiskom koji sprečavaju kontaminaciju okolnog prostora opasnim materijalom. Za neke operacije neophodna je dekontaminacija objekata/pogona (npr. čiste sobe i sistemi grejanja, ventilacije i klimatizacije - HVAC) i prečišćavanje vazduha koji izlazi iz čistog prostora. U slučaju kada usled zadržavanja dolazi do protoka vazduha u kritičnoj zoni, izvor vazduha treba da bude iz prostora iste ili više klase čistoće vazduha.

4.15. Potrebno je da postoji vizuelni prikaz obrazaca/modela toka vazduha u čistim sobama i zonama, kako bi se dokazalo da ne postoji prodor vazduha iz prostora niže klase čistoće u zone prostora više klase čistoće vazduha, i da vazduh ne prolazi iz prostora niže klase čistoće vazduha (kao što je pod) ili preko operatera ili opreme koji mogu preneti kontaminaciju u prostor više klase čistoće vazduha. Ukoliko je potreban vazduh jednosmernog toka, neophodno je sprovesti studije vizuelizacije toka vazduha da bi se utvrdila usklađenost sa ovim zahtevom (videti tač. 4.4 i 4.19). Nakon punjenja, zatvoreni proizvodi se prenose u susednu čistu sobu niže klase čistoće vazduha preko namenskog malog izlaznog mesta (small egress point), a studije vizuelizacije toka vazduha treba da pokažu da vazduh ne ulazi iz čistih soba niže klase čistoće vazduha u prostor V klase čistoće. Ukoliko se pokaže da kretanje vazduha predstavlja rizik za kontaminaciju čistog prostora ili kritične zone, neophodno je implementirati korektivne mere, kao što je unapređenje konstrukcije, odnosno dizajna tog prostora. Studije obrazaca/modela toka vazduha treba da se sprovode u stanju mirovanja i tokom rada (npr. simulacija intervencija operatera). Neophodno je čuvati video zapise obrazaca/modela toka vazduha. Ishod studija vizuelizacije toka vazduha treba da bude dokumentovan i da se uzme u obzir prilikom uspostavljanja programa ambijentalnog monitoringa u pogonu.

4.16. Indikatori razlika u vazdušnom pritisku treba da budu postavljeni između čistih soba i/ili izolatora i njihovog okruženja. Zadate vrednosti vazdušnog pritiska i kritičnost razlika u vazdušnom pritisku treba da se razmatra u okviru CCS. Razlike u vazdušnom pritisku koje su identifikovane kao kritične treba da se kontinuirano prate i evidentiraju. Neophodna je primena sistema upozorenja koji trenutno ukazuje i upozorava operatere na svaki propust u dovodu vazduha ili smanjenje razlika u vazdušnom pritisku (ispod zadatih limita za one koji su identifikovani kao kritični). Signal upozorenja ne treba da bude poništen bez procene već treba da postoji procedura koja opisuje korake koje je potrebno preduzeti kada se javi signal upozorenja. Ukoliko je podešeno odlaganje alarma, to treba da bude procenjeno i opravdano u okviru CCS. Ostale razlike u vazdušnom pritisku treba da se prate i evidentiraju u redovnim intervalima.

4.17. Pogoni treba da budu projektovani tako da dozvoljavaju posmatranje proizvodnih aktivnosti van prostora A i B klase čistoće vazduha (npr. obezbeđivanjem prozora ili daljinskih kamera sa punim pogledom na prostor i procese kako bi se omogućilo posmatranje i nadzor bez ulaska). Ovaj zahtev treba da se razmotri prilikom projektovanja novih pogona ili prilikom renoviranja postojećih pogona.

Tehnologije barijera

4.18. Izolatori ili RABS sistemi, koji su različite tehnologije, i sa njima povezani procesi, treba da budu projektovani tako da obezbede zaštitu kroz odvajanje zona A klase čistoće vazduha od ambijentalnih uslova okolnih čistih soba. Opasnosti usled unošenja ili iznošenja predmeta tokom procesa proizvodnje treba da budu minimizirane i podržane tehnologijama transfera visoke sposobnosti ili validiranim sistemima koji sprečavaju kontaminaciju u značajnoj meri i koji su odgovarajući za relevantnu tehnologiju.

4.19. Dizajn tehnologije i primenjenih procesa treba da obezbedi održavanje odgovarajućih uslova u kritičnoj zoni kako bi izloženi proizvod bio zaštićen tokom rada.

i. Izolatori:

a. Dizajn otvorenih izolatora treba da obezbedi uslove A klase čistoće vazduha sa zaštitom "prvog vazduha" u kritičnoj zoni i jednosmernim tokom vazduha koji struji iznad i dalje od izloženih proizvoda tokom proizvodnog procesa.

b. Dizajn zatvorenih izolatora treba da obezbedi uslove A klase čistoće vazduha sa odgovarajućom zaštitom za izložene proizvode tokom procesa proizvodnje. Tok vazduha ne mora da bude u potpunosti jednosmeran u zatvorenim izolatorima gde se izvode jednostavne operacije. Bilo kakav turbulentan protok vazduha ne treba da poveća rizik od kontaminacije izloženog proizvoda. Ukoliko su zatvoreni izolatori integralni deo proizvodnih linija, potrebno je obezbediti uslove A klase čistoće vazduha sa zaštitom prvom klasom čistoće vazduha u kritičnoj zoni i jednosmernim tokom vazduha koji struji iznad i dalje od izloženih proizvoda tokom proizvodnog procesa.

c. Izolatori negativnog pritiska treba da se koriste samo kada je neophodno zadržavanje proizvoda (npr. radiofarmaceutski proizvodi), zbog čega je potrebno primeniti specijalne mere kontrole rizika kako bi se osiguralo da kritična zona ne bude ugrožena.

ii. RABS:

Dizajn RABS-a treba da obezbedi uslove A klase čistoće vazduha sa jednosmernim protokom i zaštitom "prvog vazduha" u kritičnoj zoni. Neophodno je održavati pozitivan tok vazduha od kritične zone do pratećeg okruženja

4.20. Neposredno okruženje za izolatore ili RABS treba da obezbedi da rizik od prenosa kontaminacije bude minimiziran.

i. Izolatori:

a. Neposredno okruženje za otvorene izolatore obično odgovara najmanje C klasi čistoće vazduha. Neposredno okruženje za zatvorene izolatore odgovara najmanje D klasi čistoće vazduha. Odluka o klasifikaciji okruženja treba da bude zasnovana na proceni rizika i opravdana u CCS.

b. Ključna razmatranja prilikom procene rizika u okviru CCS za izolator treba da obuhvataju (ali ne ograničavaju se na): program biološke dekontaminacije, nivo automatizacije, uticaj manipulacije rukavicama koje potencijalno mogu ugroziti zaštitu kritičnih tačaka procesa prvom klasom čistoće vazduha, uticaj potencijalnog gubitka integriteta barijere/rukavice, primenjene mehanizme transfera i aktivnosti kao što su podešavanje ili održavanje koje može da zahteva otvaranje vrata pre finalne biološke dekontaminacije izolatora. U slučaju identifikacije dodatnih rizika za proces, neophodno je razmotriti potrebu da okruženje bude više klase čistoće vazduha osim ako to nije odgovarajuće opravdano u CCS.

c. Studije obrazaca/modela toka vazduha treba da se sprovedu na "interfejsima" otvorenih izolatora kako bi se pokazalo odsustvo ulaska vazduha.

ii. RABS:

Okruženje za RABS sistem koji se koristi za aseptične procese treba da odgovara najmanje B klasi čistoće vazduha, a studije obrazaca/modela toka vazduha treba da se sprovedu kako bi se pokazalo odsustvo ulaska vazduha tokom intervencija, uključujući otvaranje vrata, ako je primenljivo.

4.21. Neophodno je dokazati da materijali od kojih se prave sistemi rukavica za izolatore i za RABS imaju odgovarajuću mehaničku i hemijsku otpornost. Učestalost zamene rukavica treba da bude definisana u okviru CCS.

i. Izolatori:

a. Test curenja/propuštanja sistema rukavica za izolatore treba da se izvrši primenom metode za koju je dokazano da odgovara zadatku i kritičnosti. Ispitivanje bi trebalo da se sprovodi u određenim intervalima. Ispitivanje integriteta rukavica se obično obavlja sa minimalnom učestalošću na početku i kraju svake serije ili kampanje. Dodatno ispitivanje integriteta rukavica može da bude neophodno u zavisnosti od validirane dužine kampanje.

Monitoring integriteta rukavica treba da uključi vizuelnu proveru prilikom svake upotrebe i nakon svake manipulacije koja može uticati na integritet sistema.

Za manuelne aktivnosti aseptičnog procesa, kada se proizvode pojedinačne jedinice ili male serije, učestalost provere integriteta može da se zasniva na drugim kriterijumima kao što su početak i kraj svakog pojedinačnog procesa.

b. Ispitivanje integriteta/curenja sistema izolatora treba da se vrši u definisanim intervalima.

ii. RABS:

RABS rukavice koje se koriste u prostoru A klase čistoće vazduha treba da se sterilišu pre instaliranja, a sterilizacija ili efektivna biološka dekontaminacija se vrše validiranim metodama pre svake proizvodne kampanje. Ukoliko je rukavica tokom rada izložena ambijentalnim uslovima okruženja, nakon svakog izlaganja neophodno je izvršiti dezinfekciju primenom odobrene metode. Vizuelna provera rukavica vrši se pri svakoj upotrebi a ispitivanje integriteta vrši se periodično.

4.22. Metode dekontaminacije (čišćenje i biološka dekontaminacija, i ukoliko je primenljivo inaktivacija bioloških materijala) treba da budu na odgovarajući način definisane i kontrolisane. Proces čišćenja pre koraka biološke dekontaminacije je od suštinskog značaja; sve zaostale rezidue koji mogu inhibirati efikasnost postupka dekontaminacije. Neophodno je da postoje i dokazi da korišćena sredstva za čišćenje i biološku dekontaminaciju nemaju negativan uticaj na proizvod koji se proizvodi primenom RABS sistema ili izolatora.

i. Za izolatore

Proces biološke dekontaminacije unutrašnjosti izolatora treba da bude automatizovan, validiran i kontrolisan u okviru definisanih parametara ciklusa i treba da uključuje sporocidno sredstvo u odgovarajućem obliku (npr. u gasovitom ili obliku pare). Rukavice treba da budu ispružene na odgovarajući način sa razdvojenim prstima kako bi se obezbedio kontakt sa sredstvom koje se koristi. Primenjene metode (čišćenje i sporocidna biološka dekontaminacija) treba da "očiste" unutrašnje površine i kritičnu zonu izolatora od živih mikroorganizama.

ii. Za RABS

Sporocidna dezinfekcija treba da uključi rutinsku primenu sporocidnih sredstava primenom metode koja je validirana i dokazano deluje na sve delove unutrašnjih površina i obezbeđuje odgovarajuće ambijentalne uslove za aseptični proces.

Kvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore

4.23. Kvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore kao što su radne jedinice sa jednosmernim tokom vazduha (UDAF), RABS i izolatori koji se koriste za proizvodnju sterilnih proizvoda treba da se vrši u skladu sa zahtevanim ambijentalnim karakteristikama. Svaka proizvodna operacija zahteva odgovarajući nivo ambijentalne čistoće u operativnom stanju kako bi se smanjio rizik od kontaminacije proizvoda ili materijala kojima se rukuje. Neophodno je održavati odgovarajući nivo čistoće u stanju "mirovanja" i "rada".

4.24. Kvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore vrši se primenom metodologije u skladu sa zahtevima Aneksa 15. Potrebno je napraviti jasnu razliku između kvalifikacije čistih soba (uključujući klasifikaciju) i operativnog ambijentalnog monitoringa.

4.25. Kvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore je sveobuhvatni proces procene nivoa usklađenosti klasifikovane čiste sobe ili opreme za čiste prostore sa nameravanom upotrebom. Kao deo kvalifikacionih zahteva Aneksa 15, kvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore treba da uključi (ukoliko je relevantno za dizajn/funkcionisanje instalacije):

i. Test propuštanja/test curenja i integriteta instaliranog sistema filtera.

ii. Ispitivanje toka kretanja vazduha - zapremina i brzina.

iii. Ispitivanje razlike pritiska vazduha.

iv. Ispitivanje i vizuelni prikaz pravca strujanja vazduha.

v. Mikrobiološka kontaminacija iz vazduha i sa površina.

vi. Ispitivanje merenja temperature.

vii. Ispitivanje relativne vlažnosti.

viii. Test oporavka.

ix. Test nepropusnosti zatvorenog prostora.

Referenca za kvalifikaciju čistih soba i opreme za čiste prostore dostupna je u seriji standarda ISO 14644.

4.26. Klasifikacija čistih soba deo je kvalifikacije čistih soba i predstavlja način procene nivoa čistoće vazduha u odnosu na specifikaciju za čistu sobu ili opremu za čiste prostore, merenjem ukupne koncentracije čestica. Aktivnosti klasifikacije treba da budu unapred planirane i sprovedene da bi se izbegao bilo kakav uticaj na proces ili kvalitet proizvoda. Na primer, inicijalna klasifikacija vrši se tokom operacija simulacije, a reklasifikacija tokom operacija simulacije ili tokom simulacije aseptičnog procesa (APS).

4.27. Za klasifikaciju čistih soba treba da se izmeri ukupan broj čestica veličine koja je jednaka ili veća od 0,5 i 5 µm. Ovo merenje se vrši u stanju mirovanja i u operacijama simulacije u skladu sa limitima navedenim u tabeli 1.

Tabela 1: Maksimalna dozvoljena ukupna koncentracija čestica za klasifikaciju

Klasa čistoće vazduha	Maksimalni limiti za ukupan broj čestica ≥ 0,5 µm/m^3		Maksimalni limiti za ukupan broj čestica ≥ 5 µm/m^3	
	u mirovanju	u radu	u mirovanju	u radu

A	3 520	3 520	Nije specificirano(a)	Nije specificirano(a)
B	3 520	352 000	Nije specificirano (a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nije unapred određeno(b)	29 300	Nije unapred određeno(b)

(a) Klasifikacija koja uključuje čestice veličine 5 µm može se uzeti u obzir kada je to naznačeno u CCS ili istorijskim trendovima.

(b) Operativni limiti za D klasu čistoće vazduha nisu unapred određeni. Proizvođač treba da odredi operativne limite na osnovu procene rizika i rutinskih podataka, ukoliko je primenljivo.

4.28. Za klasifikaciju čiste sobe, minimalan broj lokacija/mesta za uzorkovanje i njihovo pozicioniranje dostupno je u standardu ISO 14644, deo 1. Za prostor i okruženje u kojem se vrši aseptični proces (prostor A i B klase čistoće vazduha), neophodno je razmotriti dodatne lokacije/mesta za uzorkovanje i proceniti sve kritične zone kao što su mesto/pozicija punjenja i posude sa zatvaračima za kontejnere. Kritične mesta za proces se određuju dokumentovanom procenom rizika i poznavanjem procesa i operacija koje će se obavljati u tom prostoru.

4.29. Klasifikacija čistih soba treba da se izvrši u stanju "u mirovanju" i "u radu".

i. Stanje "u mirovanju" se definiše kao stanje u kome su svi pomoćni sistemi instalirani, uključujući sve operativne HVAC sisteme, sa instaliranom glavnom proizvodnom opremom koja je navedena, ali koja nije u radnom režimu i bez prisustva osoblja u čistoj sobi.

ii. Stanje "u radu" se definiše kao stanje u kome je čista soba kompletno instalirana, HVAC sistem je potpuno operativan, oprema je instalirana i funkcioniše u radnom režimu kako je definisao proizvođač, sa maksimalnim brojem prisutnog osoblja koje obavlja ili simulira rutinski operativni rad.

iii. Ukupni limiti čestica navedeni u Tabeli 1 za stanje "u mirovanju" treba da se postignu nakon perioda "čišćenja" po završetku operacija i aktivnosti raščišćavanja/čišćenja linije. Trajanje perioda "čišćenja" (vrednost u smernicama: iznosi manje od 20 minuta) treba da se odredi tokom kvalifikacije čistih soba, da se dokumentuje i poštuje u postupcima za ponovno uspostavljanje kvalifikovanog stanja čistoće ukoliko je narušeno tokom rada.

4.30. Brzina strujanja vazduha koji se dovodi od sistema jednosmernog toka vazduha treba da bude jasno obrazložena u Protokolu kvalifikacije, uključujući lokaciju za merenje brzine vazduha. Projektovanje, merenje i održavanje brzine vazduha je neophodno kako bi se obezbedilo da odgovarajući jednosmerni protok vazduha obezbeđuje zaštitu proizvoda i otvorenih komponenti na radnoj poziciji (npr. na mestima gde se vrše operacije visokog rizika i gde su proizvod i/ili komponente izloženi). Sistemi jednosmernog toka vazduha treba da obezbeđuju homogenu brzinu vazduha u opsegu od 0,36-0,54 m/s (vrednost iz smernica) na radnoj poziciji, osim ukoliko nije drugačije naučno obrazloženo u CCS. Studije vizuelizacije toka vazduha treba da budu u korelaciji sa merenjem brzine vazduha.

4.31. Nivo mikrobiološke kontaminacije čistih soba treba da bude određen u okviru kvalifikacije čiste sobe. Broj lokacija/mesta za uzorkovanje zasniva se na dokumentovanoj proceni rizika i rezultatima dobijenim tokom klasifikacije čiste sobe, studijama vizuelizacije toka vazduha i poznavanju procesa i operacija koje će se vršiti u tom prostoru. Maksimalni limiti za mikrobiološku kontaminaciju tokom kvalifikacije čiste sobe, za svaku klasu čistoće vazduha, dati su u Tabeli 2. Kvalifikacija uključuje stanja "u mirovanju" i "u radu".

Tabela 2: Maksimalni dozvoljeni nivo mikrobiološke kontaminacije tokom kvalifikacije

Klasa čistoće vazduha	Uzorak vazduha CFU/m³	Taložne ploče (dijametar 90 mm) CFU/4 sata (a)	Kontaktne ploče (dijametar 55 mm) CFU/ploča
A		Bez rasta	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Taložne ploče treba da budu izložene tokom trajanja operacija i da se menjaju po potrebi nakon najviše 4 sata. Vreme izlaganja treba da bude određeno na osnovu studija oporavka i ne treba da se dozvoli isušivanje korišćene hranljive podloge.

Napomena 1: Sve metode naznačene u tabeli za određenu klasu čistoće vazduha treba da se primenjuju za kvalifikaciju prostora relevantne klase čistoće. U slučaju kada se ne koristi metoda prikazana u tabeli, ili se koriste alternativne metode, neophodno je da pristup bude obrazložen na odgovarajući način.

Napomena 2: Limiti su u celom dokumentu izraženi u CFU. Ukoliko se koriste različite ili nove tehnologije za koje se rezultati prikazuju na način koji ne uključuje CFU, proizvođač treba da naučno opravda primenjene limite i da ih poveže sa CFU, ukoliko je moguće.

Napomena 3: Za kvalifikaciju oblačenja osoblja treba da se primenjuju limiti za kontaktne ploče i otiske rukavica navedene u Tabeli 6.

Napomena 4: Metode uzorkovanja ne treba da predstavljaju rizik od kontaminacije za proizvodne operacije.

4.32. Rekvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore treba da se sprovodi periodično, u skladu sa definisanim procedurama. Rekvalifikacija treba da obuhvati najmanje sledeće:

- Klasifikaciju čistih soba (ukupna koncentracija čestica),

- Test integriteta završnih filtera,

- Merenje zapremine protoka vazduha,

- Verifikaciju razlike vazdušnog pritiska između čistih soba,

- Test brzine protoka vazduha (Napomena: Za prostor B, C i D klase čistoće vazduha, ispitivanje brzine protoka vazduha treba da se vrši u skladu sa procenom rizika dokumentovanom u okviru CCS. Međutim, ovo ispitivanje je potrebno za prostore u kojima se vrši punjenje, a koje se snabdevaju vazduhom sa jednosmernim protokom (npr. Prostor u kome se vrši punjenje terminalno sterilisanih proizvoda ili okruženje u odnosu na prostor A klase čistoće vazduha i RABS sistemi). Za klase čistoće vazduha čiji tok nije jednosmeran, test oporavka treba da zameni ispitivanje brzine).

Maksimalni vremenski interval za rekvalifikaciju prostora A i B klase čistoće vazduha je 6 meseci.

Maksimalni vremenski interval za rekvalifikaciju prostora C i D klase čistoće vazduha je 12 meseci.

Odgovarajuća rekvalifikacija koja se sastoji od najmanje napred navedenih testova treba da se sprovodi nakon završetka korektivnih mera koje se sprovede u cilju ispravljanja neusklađenosti stanja opreme ili postrojenja ili nakon izmena opreme, postrojenja ili procesa, po potrebi. Značaj izmene utvrđuje se kroz proces upravljanja izmenama. Primeri izmena koje treba razmotriti uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Prekid kretanja vazduha koji utiče na rad instalacije,

ii. Izmena dizajna čiste sobe ili izmena podešenih operativnih parametara HVAC sistema,

iii. Posebno održavanje koje utiče na funkcionisanje instalacije (npr. izmena završnih filtera).

Dezinfekcija

4.33. Dezinfekcija čistih soba je posebno važna i podrazumeva temeljno čišćenje i dezinfekciju u skladu sa pisanim programom. Da bi dezinfekcija bila efikasna, potrebno je prethodno izvršiti čišćenje kako bi se uklonila površinska kontaminacija. Programi čišćenja treba da omoguće efikasno uklanjanje rezidua dezinfekcionog sredstva. Neophodno je koristiti više od jedne vrste dezinfekcionog sredstva kako bi se obezbedilo da na mestima na kojima imaju različite načine delovanja, njihova kombinovana upotreba bude efikasna protiv bakterija i gljivica. Dezinfekcija treba da uključuju periodičnu upotrebu sporocidnog sredstva. Monitoring se vrši redovno da bi se procenila efikasnost programa dezinfekcije i identifikovale promene u tipovima mikrobiološke flore (npr. organizmi otporni na režim dezinfekcije koji se trenutno primenjuje).

4.34. Postupak dezinfekcije treba da bude validiran. Studije validacije treba da dokažu prikladnost i efikasnost dezinfekcionih sredstava u odnosu na specifičan način na koji se koriste i na vrstu površinskog materijala, ili reprezentativnog materijala ako je opravdano, i treba da podrže rokove upotrebe pripremljenih rastvora dezinfekcionih sredstava koji su u upotrebi.

4.35. Dezinfekciona sredstva i deterdženti koji se koriste u prostoru A i B klase čistoće vazduha treba da budu sterilni pre upotrebe. Za dezinfekciona sredstava koja se koriste u prostoru C i D klase čistoće vazduha takođe može biti postavljen zahtev da budu sterilni, ukoliko je tako definisano u CCS. Kada razblaženje/pripremu dezinfekcionih sredstava i deterdženata vrši proizvođač sterilnog proizvoda, ovo treba uraditi na takav način da se spreči kontaminacija i uz monitoring u cilju sprečavanja mikrobiološke kontaminacije. Razblaženi rastvori dezinfekcionih sredstava i deterdženata se čuvaju u prethodno očišćenim kontejnerima (i sterilisanim, ukoliko je primenljivo) i samo tokom definisanog perioda. Ako se dezinfekciona sredstva i deterdženti isporučuju kao "spreman za upotrebu", rezultati iz Sertifikata analize ili Sertifikata o usaglašenosti mogu biti prihvaćeni pod uslovom da su nabavljeni od dobavljača za koje je uspešno sprovedena odgovarajuća kvalifikacija dobavljača.

4.36. U slučaju kada se za čiste sobe i povezane površine koristi fumigacija ili dezinfekcija parom (npr. vodonik peroksid u obliku pare), neophodno je razumeti i validirati efikasnost sredstva za fumigaciju i disperznog sistema.

5. Oprema

5.1. Pisani, detaljan opis dizajna opreme treba da bude dostupan (uključujući dijagrame procesa i instrumentacije, po potrebi). Ovo treba da bude deo inicijalnog paketa kvalifikacije i treba da se ažurira.

5.2. Zahtevi za monitoring opreme treba da budu definisani u "specifikacijama zahteva korisnika" (URS) tokom početnih faza razvoja, i potvrđeni tokom kvalifikacije. Alarmne situacije u vezi sa procesima i opremom treba da budu identifikovane i procenjene kako bi se odredili trendovi. Učestalost procene alarma treba da bude zasnovana na njihovoj kritičnosti (kritični alarmi preispituju se odmah).

5.3. U meri u kojoj je izvodljivo, oprema, prostor i usluge treba da budu dizajnirani i instalirani tako da se operacije, servisiranje/održavanje i popravke mogu obavljati van čistih soba. Ukoliko servisiranje mora da se obavlja u čistoj sobi, a održavanje zahtevanih standarda čistoće i/ili aseptičnosti nije moguće, neophodno je razmotriti izradu jasno definisanih radnih uputstava/protokola i procedura održavanja sa merama predostrožnosti kao što su ograničavanje pristupa radnom prostoru određenom osoblju. Neophodno je razmotriti i dodatno čišćenje, dezinfekciju i ambijentalni monitoring. Ukoliko je neophodno izvršiti sterilizaciju opreme, to treba uraditi, kad god je moguće, nakon potpune ponovne montaže.

5.4. Proces čišćenja treba da bude validiran da bi se:

i. Uklonili svi rezidui ili ostaci koji bi štetno uticali na efikasnost korišćenog dezinfekcionog sredstva.

ii. Minimizirala hemijska, mikrobiološka i kontaminacija proizvoda česticama tokom procesa i pre dezinfekcije.

5.5. Kod aseptičnih procesa, delovi opreme koji su u direktnom i indirektnom kontaktu sa proizvodom treba da budu sterilisani. Delovi opreme u direktnom kontaktu sa proizvodom su oni kroz koje proizvod prolazi, kao što su igle za punjenje ili pumpe. U indirektnom kontaktu sa proizvodom su delovi opreme koji ne dolaze u kontakt sa proizvodom, ali mogu doći u kontakt sa drugim sterilisanim površinama, čija je sterilnost od ključnog značaja za ukupnu sterilnost proizvoda (npr. sterilisani predmeti kao što su posude i vođice za zatvarače, i sterilisane komponente).

5.6. Sva oprema kao što su sterilizatori, sistemi za vazduh (uključujući filtraciju vazduha) i sistemi za vodu treba da podleže kvalifikaciji, monitoringu i planskom održavanju. Po završetku servisiranja/održavanja opreme, neophodno je odobriti njihovu upotrebu.

5.7. Ukoliko je neophodno sprovesti neplansko održavanje opreme koja je od suštinskog značaja za sterilnost proizvoda, vrši se i evidentira procena potencijalnog uticaja na sterilnost proizvoda.

5.8. Transportna traka/konvejer ne treba da prolazi kroz pregradu između prostora A ili B klase čistoće vazduha i prostora za proizvodnju niže klase čistoće vazduha, osim u slučaju kontinuirane sterilizacije same trake (npr. u tunelu za sterilizaciju).

5.9. Brojači čestica, uključujući cevi za uzorkovanje, treba da budu kvalifikovani. Neophodno je uzeti u obzir preporučene specifikacije proizvođača opreme za prečnik cevi i radijuse savijanja. Cevi za uzorkovanje obično ne treba da budu duže od 1m osim ukoliko to nije opravdano, a broj savijanja treba da bude minimiziran. Za potrebe klasifikacije treba da se koriste prenosni brojači čestica sa kratkim cevima za uzorkovanje. Glave/sonde za izokinetičko uzorkovanje treba da se koriste u sistemima sa jednosmernim tokom vazduha. One treba da budu okrenute na odgovarajući način i pozicionirane što bliže kritičnoj lokaciji kako bi se obezbedilo da uzorci budu reprezentativni.

6. Pomoćni sistemi

6.1. Priroda i obim kontrola koje se primenjuju na pomoćne sisteme, odnosno sisteme za fluide treba da budu srazmerne riziku po kvalitet proizvoda koji je u kontaktu sa fluidom pomoćnog sistema. Uticaj se utvrđuje procenom rizika i dokumentuje u okviru CCS.

6.2. Fluidi pomoćnih sistema većeg rizika obično su:

i. U direktnom kontaktu sa proizvodom npr. voda za pranje i ispiranje, gasovi i para za sterilizaciju,

ii. U kontaktu sa materijalima koji će na kraju postati deo proizvoda,

iii. U kontaktu sa površinama koje dolaze u kontakt sa proizvodom,

iv. Na drugi način direktno utiču na proizvod.

6.3. Dizajn, instalacija, rukovanje, održavanje i monitoring sistema vrši se na način na koji se obezbeđuje očekivano funkcionisanje pomoćnog sistema, odnosno sistema za fluide.

6.4. Rezultati za kritične parametre i kritične karakteristike kvaliteta visokorizičnih pomoćnih sistema podležu redovnoj analizi trenda kako bi se obezbedilo da sposobnosti sistema ostanu odgovarajuće.

6.5. Vođenje evidencije o instalaciji pomoćnih sistema vrši se tokom "životnog veka" (life-cycle) sistema. Takva evidencija sadrži crteže i šematske dijagrame, liste materijala od koga je sistem napravljen i specifikacije sistema. Važne informacije obično uključuju karakteristike kao što su:

i. Smer toka cevovoda, nagibi, prečnik i dužina.

ii. Detaljne informacije o rezervoarima i posudama.

iii. Ventili, filteri, odvodi, tačke uzorkovanja i korisnička mesta.

6.6. Cevi, odvodi i drugi sistemi za fluide ne treba da budu prisutni u čistim sobama. Ako je to neizbežno, onda ih treba postaviti tako da ne stvaraju udubljenja, nezaptivene otvore i površine koje se teško čiste. Instalacija treba da omogući čišćenje i dezinfekciju spoljne površine cevi.

Sistemi za vodu

6.7. Dizajn, konstrukcija, instaliranje, puštanje u rad, kvalifikacija, monitoring i održavanje postrojenja za prečišćavanje vode i sistema za distribuciju vode vrši se na način na kojim se sprečava mikrobiološka kontaminacija i obezbeđuje pouzdan izvor vode odgovarajućeg kvaliteta. Neophodno je preduzeti mere za minimiziranje rizika od širenja čestica, nastanka/širenja kontaminacije mikroorganizmima i endotoksinima/pirogenima (npr. nagib cevi kojim se obezbeđuje potpuna drenaža i izbegavanje mrtvih uglova). Ukoliko sistem sadrži filtere, posebnu pažnju treba posvetiti njihovom monitoringu i održavanju. Proizvedena voda treba da bude u skladu sa važećom monografijom relevantne farmakopeje.

6.8. Sistemi za vodu treba da budu kvalifikovani i validirani tako da održavaju odgovarajuće nivoe fizičke, hemijske i mikrobiološke kontrole, uzimajući u obzir uticaj sezonskih varijacija.

6.9. Protok vode kroz cevi u sistemima za distribuciju vode treba da ostane turbulentan kako bi se minimizirao rizik od prijanjanja mikroorganizama unutar sistema i kasnijeg stvaranja biofilma. Brzina protoka utvrđuje se u toku kvalifikacije i rutinski se prati.

6.10. Voda za injekcije (WFI) proizvodi se od vode koja ispunjava zahteve specifikacija definisanih tokom postupka kvalifikacije, čuva se i distribuira na način na koji se minimizira rizik od rasta mikroorganizama (npr. konstantnom cirkulacijom na temperaturi većoj od 70 °C). Voda za injekcije treba da se proizvodi destilacijom ili postupkom prečišćavanja koji je ekvivalentan destilaciji. Ovo može da podrazumeva reverznu osmozu u kombinaciji sa drugim odgovarajućim tehnikama kao što su elektrodejonizacija (EDI), ultrafiltracija ili nanofiltracija.

6.11. Ukoliko su rezervoari za skladištenje WFI opremljeni ventilacionim filterima za zadržavanje hidrofobnih bakterija, filteri ne treba da budu izvor kontaminacije, i testiranje integriteta filtera vrši se pre njihovog ugradnje/postavljanja i nakon upotrebe. Neophodna je primena kontrola kako bi se sprečilo stvaranje kondenzacije na filteru (npr. zagrevanjem).

6.12. Da bi se minimizirao rizik od formiranja biofilma, neophodno je sprovesti sterilizaciju, dezinfekciju ili regeneraciju sistema za vodu po unapred određenom rasporedu i kao korektivnu meru nakon dobijanja rezultata van limita ili rezultata van specifikacije. Dezinfekciju sistema za vodu hemikalijama treba da prati validirani postupak ispiranja. Ispitivanje kvaliteta vode vrši se nakon dezinfekcije/regeneracije. Pre vraćanja sistema za vodu u upotrebu treba da budu odobreni rezultati hemijskog ispitivanja kvaliteta vode, i verifikovana usklađenost rezultata mikrobiološkog ispitivanja bakterija/endotoksina sa specifikacijama, a njihovo odobravanje se vrši pre razmatranja sertifikovanja/puštanja u promet serija leka proizvedenih korišćenjem vode iz sistema.

6.13. Redovni kontinuirani monitoring hemijskih i mikrobioloških parametara sistema za vodu sprovodi se kako bi se obezbedilo da voda ispunjava farmakopejske zahteve. Nivoi/limiti upozorenja treba da budu zasnovani na podacima inicijalne kvalifikacije i da se nakon toga periodično ponovo procenjuju na osnovu podataka dobijenih tokom naknadnih rekvalifikacija, rutinskog monitoringa i istraga. Pregled podataka kontinuiranog monitoringa vrši se da bi se identifikovao bilo kakav negativan/neželjen trend u performansama sistema. Programi uzorkovanja treba da odražavaju zahteve CCS i da u utvrđenom intervalu obuhvate sve ispuste i korisnička mesta, kako bi se obezbedilo da se reprezentativni uzorci vode redovno uzimaju za analizu. Planovi uzorkovanja treba da budu zasnovani na podacima dobijenim tokom kvalifikacije, da se uzmu u obzir potencijalno "najgori slučajevi" u pogledu lokacije mesta za uzorkovanje i da obezbede da se svaki dan uzima najmanje jedan reprezentativni uzorak vode koja se koristi za proizvodne procese.

6.14. Odstupanja van nivoa/limita upozorenja treba da se dokumentuju i preispitaju, i da uključe istragu kako bi se utvrdilo da li je to odstupanje pojedinačan (izolovani) događaj ili rezultati ukazuju na neželjeni trend ili pogoršanje stanja sistema. Svako odstupanje van akcionog limita treba istražiti kako bi se utvrdili verovatni osnovni uzroci i svaki potencijalni uticaj na kvalitet proizvoda i proizvodnih procesa usled upotrebe vode.

6.15. Sistemi za proizvodnju vode za injekcije (WFI) treba da sadrže sisteme kontinuiranog praćenja kao što su ukupni organski ugljenik (TOC) i provodljivost, budući da ovi sistemi mogu da daju bolju indikaciju ukupnih performansi celokupnog sistema u odnosu na odvojeno/pojedinačno uzorkovanje. Lokacije senzora treba da budu određene na osnovu procene rizika.

Upotreba pare za direktnu sterilizaciju

6.16. Voda za napajanje generatora čiste pare treba da bude prečišćena na odgovarajući način. Dizajn, kvalifikacija i funkcionisanje generatora čiste pare treba da obezbede da kvalitet proizvedene pare zadovoljava definisane nivoe hemikalija i endotoksina.

6.17. Para koja se koristi kao sredstvo za direktnu sterilizaciju treba da bude odgovarajućeg kvaliteta i da ne sadrži aditive koji bi mogli da uzrokuju kontaminaciju proizvoda ili opreme. Za generatore čiste pare koja se koristi za direktnu sterilizaciju materijala ili površina koje dolaze u kontakt sa proizvodom (npr. predmeti od poroznog čvrstog materijala koji se sterilišu u autoklavu), kondenzat pare treba da ispunjava zahteve važeće monografije za WFI relevantne farmakopeje (mikrobiološko ispitivanje nije obavezno za kondenzat pare). Neophodan je odgovarajući raspored uzorkovanja kako bi se obezbedilo da se za potrebe analize redovno dobijaju reprezentativni uzorci čiste pare. Ostali aspekti kvaliteta čiste pare koja se koristi za sterilizaciju treba da se procenjuju periodično u odnosu na validirane parametre. Ovi parametri uključuju (osim ako nije drugačije opravdano): nekondenzujuće gasove, vrednost suvoće (frakcija suvoće) i pregrevanje.

Gasovi i vakuumski sistemi

6.18. Gasovi koji dolaze u direktan kontakt sa proizvodom/površinama kontaktnog materijala za pakovanje proizvoda treba da budu odgovarajućeg kvaliteta u pogledu zahteva za hemijske, čestične i mikrobiološke parametre. Svi relevantni parametri, uključujući sadržaj ulja i vode, treba da budu specificirani, uzimajući u obzir namenu i vrstu gasa, dizajn sistema za proizvodnju gas i, ukoliko je primenljivo, u skladu sa važećom monografijom relevantne farmakopeje ili zahtevom za kvalitet proizvoda.

6.19. Filtracija gasova koji se koriste u aseptičnim procesima vrši se na korisničkom mestu kroz filter za sterilizaciju, odnosno koji koji zadržava mikroorganizme (sa nominalnom veličinom pora od najviše 0,22 μm). Ukoliko se filter koristi na nivou serije (npr. za filtraciju gasa za oblaganje aseptično napunjenih proizvoda) ili kao ventilacioni filter na posudi za proizvod, neophodno je izvršiti ispitivanje integriteta filtera i pregledati rezultate kao deo procesa sertifikovanja/puštanja serije leka u promet. Neophodno je izvršiti sterilizaciju svakog cevovoda ili cevi za prenos koje se nalaze iza filtera za terminalnu sterilizaciju. Ukoliko se gasovi koriste u procesu, mikrobiološki monitoring gasa vrši se periodično, na korisničkom mestu.

6.20. Ukoliko povratni tok iz vakuumskog ili sistema pod pritiskom predstavlja potencijalni rizik za proizvod, trebalo bi da postoj(i)e mehaniz(a)mi koji sprečavaju povratni tok kada je vakuumski ili sistem pod pritiskom isključen.

Sistemi za grejanje i hlađenje i hidraulični sistemi

6.21. Glavni delovi opreme povezane sa hidrauličnim sistemima, sistemima za grejanje i hlađenje treba, ukoliko je moguće, da budu van čiste sobe u kojoj se vrši punjenje proizvoda. Neophodne su odgovarajuće kontrole za sprečavanje prolivanja i/ili unakrsne kontaminacije povezane sa sistemima za fluide.

6.22. Svako propuštanje iz ovih sistema koje bi predstavljalo rizik za proizvod trebalo bi da može da se identifikuje (npr. sistem indikacije propuštanja).

7. Osoblje

7.1. Kako bi obezbedio usaglašenost sa dobrom proizvođačkom praksom (GMP) koja se primenjuje u proizvodnji i rukovanju sterilnim proizvodima, proizvođač je dužan da obezbedi dovoljan broj odgovarajuće kvalifikovanog osoblja koje je obučeno i sa iskustvom u proizvodnji i ispitivanju sterilnih proizvoda, kao i u bilo kojoj od specifičnih proizvodnih tehnologija koje se koriste u proizvodnim operacijama na mestu proizvodnje.

7.2. U čistim sobama treba da bude prisutan samo minimalan broj potrebnog osoblja. Neophodno je odrediti, dokumentovati i razmotriti maksimalan broj operatera u čistim sobama, tokom aktivnosti kao što su inicijalna kvalifikacija i APS, kako se ne bi ugrozilo obezbeđenje sterilnosti.

7.3. Svo osoblje, uključujući i ono zaduženo za čišćenje, održavanje, monitoring i ono koje ima pristup čistim sobama, treba da prolazi redovnu obuku, kvalifikaciju oblačenja i procenu u svim važnim aspektima relevantnim za pravilnu proizvodnju sterilnih proizvoda. Ova obuka treba da obuhvati osnovne elemente mikrobiologije i higijene, sa posebnim fokusom na prakse koje se odnose na rad u čistim sobama, kontrolu kontaminacije, aseptične tehnike i zaštitu sterilnih proizvoda (za one operatere koji ulaze u čiste sobe B klase čistoće vazduha i/ili intervenišu u čistoj sobi A klase čistoće vazduha) i potencijalni uticaj na bezbednost pacijenta ukoliko proizvod nije sterilan. Nivo obuke treba da bude određen na bazi kritičnosti vrste posla i prostora u kome osoblje radi.

7.4. Osoblje koje ima pristup prostoru A i B klase čistoće vazduha treba da bude obučeno po proceduri za oblačenje i ponašanje u aseptičnim uslovima. Usklađenost sa procedurama za oblačenje za rad u aseptičnim uslovima treba da bude potvrđena procenom i periodičnim preispitivanjem najmanje jednom godišnje, i podrazumeva i vizuelnu i mikrobiološku procenu (izborom lokacija za monitoring kao što su prsti navučeni u rukavice, podlaktice, grudi i kapuljača (maska za lice/čelo). Videti tačku 9.30 za očekivane limite). Pristup bez nadzora u prostor A i B klase čistoće vazduha u kome se obavljaju ili će se obavljati aseptične operacije treba da bude ograničen na odgovarajuće kvalifikovano osoblje koje je prošlo procenu u pogledu oblačenja i učestvovalo u uspešnoj simulaciji aseptičnog procesa (APS).

7.5. Nekvalifikovano osoblje ne treba da ulazi u čiste sobe B klase čistoće vazduha ili A klase čistoće vazduha kada se u njima odvija proizvodni proces. Ukoliko je to potrebno u izuzetnim slučajevima, proizvođači treba da uspostave pisane procedure koje opisuju proces po kome se nekvalifikovano osoblje uvodi u prostor A i B klase čistoće vazduha. Zaposleni koga je proizvođač za to ovlastio dužan je da nadgleda nekvalifikovano osoblje tokom njihovih aktivnosti i da proceni uticaj ovih aktivnosti na čistoću prostora. Pristup ovih lica treba da se proceni i evidentira u skladu sa PQS.

7.6. Neophodno je uspostaviti sisteme za diskvalifikaciju/isključivanje iz rada osoblja iz čistih soba ili za omogućavanje ulaska u čiste sobe bez nadzora, koji se, između ostalog, zasnivaju na aspektima kontinuirane procene, odnosno identifikacije negativnog trenda iz programa monitoringa osoblja, odnosno nakon učešća operatera u neuspešnoj APS. Nakon diskvalifikacije/isključivanja iz rada, neophodno je da operater prođe ponovnu obuku i rekvalifikaciju pre nego što mu bude dozvoljeno bilo kakvo dalje učešće u aseptičnim postupcima. Za operatere koji ulaze u čiste sobe B klase čistoće vazduha ili obavljaju intervenciju u A klasi čistoće vazduha, prilikom rekvalifikacije treba uzeti u obzir učešće operatera u uspešnoj APS.

7.7. Visoki standardi lične higijene i čistoće su od suštinskog značaja za sprečavanje prekomernog širenja ili povećanog rizika od unošenja mikrobiološke kontaminacije. Osoblju uključenom u proizvodnju sterilnih proizvoda treba dati uputstva da prijave svako specifično zdravstveno stanje koje može da dovede do rasipanja velikog broja ili vrsta kontaminanata; zbog čega se ovom osoblju onemogućava pristup čistoj sobi. Uslove u pogledu zdravstvenog stanja i mere koje je potrebno preduzeti u odnosu na osoblje koje bi moglo da unese nepotreban rizik od mikrobiološke kontaminacije treba da budu definisani u procedurama od strane imenovane kompetentne osobe.

7.8. Osoblje koje je angažovano u radu sa materijalom humanog ili životinjskog tkiva ili kulturama mikroorganizama koje su različite od onih koje se koriste u tekućem proizvodnom procesu, ili su su angažovani u bilo kojim aktivnostima koje mogu imati negativan uticaj na kvalitet (npr. mikrobiološka kontaminacija), ne treba da ulazi u čiste zone osim u slučaju kada se primenjuju i dokumentuju jasno definisani i efikasni postupci dekontaminacije i ulaska.

7.9. Ručni satovi, šminka, nakit, drugi lični predmeti kao što su mobilni telefoni i bilo koji drugi predmeti nepotrebni za rad, ne treba da budu dozvoljeni u čistim sobama. Elektronski uređaji koji se koriste u čistim sobama, npr. mobilni telefoni i tableti, koje je proizvođač obezbedio isključivo za upotrebu u čistim sobama, mogu biti prihvatljivi ukoliko su odgovarajućeg dizajna koji omogućava čišćenje i dezinfekciju srazmernu stepenu njihovog korišćenja. Upotreba i dezinfekcija takve opreme treba da bude uključena u strategiju CCS.

7.10. Presvlačenje i pranje ruku treba da se obavlja u skladu sa pisanom procedurom koja je ustanovljena tako da se minimizira kontaminacija odeće koja se nosi u čistoj sobi i/ili prenošenje kontaminanata u čiste prostore.

7.11. Radna odeća i njen kvalitet treba da odgovaraju procesu i klasi čistoće vazduha radnog prostora. Istu treba nositi tako da proizvod bude zaštićen od kontaminacije. Kada je odabrana vrsta radne odeće koja treba da obezbedi zaštitu operatera od proizvoda, ista ne treba da ugrozi zaštitu proizvoda od kontaminacije. Vizuelna provera čistoće i neoštećenosti odeće vrši se neposredno pre i posle oblačenja. Neoštećenost radne odeće treba proveriti i pri izlasku. Posebnu pažnju treba obratiti na sterilisanu odeću i zaštitu za oči kako bi se obezbedilo da je ista bila podvrgnuta postupku sterilizacije, da je u okviru svog definisanog vremena u kome se može smatrati sterilnom (hold time) i da je izvršena vizuelna provera celovitosti njenog pakovanja pre upotrebe. Odeću za višekratnu upotrebu (uključujući i zaštitu za oči) treba zameniti ukoliko je identifikovano oštećenje ili u skladu sa učestalošću koja je određena tokom studija kvalifikacije. Kvalifikacija odeće treba da uzme u obzir sve neophodne zahteve za ispitivanje odeće, uključujući i oštećenja na odeći koja se ne mogu identifikovati samo vizuelnim pregledom.

7.12. Odabir odeće treba da bude takav da ograničava otpuštanje vlakana usled kretanja operatera.

7.13. Opis odeće koja se uobičajeno zahteva za svaku klasu čistoće vazduha dat je u nastavku:

i. Klasa B (uključujući pristup/intervencije u A klasi čistoće vazduha): potrebno je nositi odgovarajuću odeću koja je namenjena za nošenje ispod sterilisane odeće (videti tačku 7.14). Prilikom oblačenja sterilisane odeće, treba nositi odgovarajuće sterilisane, gumene ili plastične rukavice koje nisu posute puderom. Sterilna odeća za glavu treba da pokriva svu kosu (uključujući dlake na licu), i ukoliko je odvojena od ostatka odeće, treba da bude uvučena u okovratnik sterilnog odela. Neophodno je nositi sterilnu masku za lice i sterilnu zaštitu za oči (npr. zaštitne naočare) kako bi pokrili i prekrili svu kožu lica i kako bi se sprečilo raspršivanje kapljica i čestica. Neophodno je nositi odgovarajuću sterilisanu obuću (npr. nazuvci). Nogavice pantalona treba da budu uvučene u obuću. Rukavi odeće treba da budu uvučeni u drugi par sterilnih rukavica koje se nose preko para rukavica koje su na rukama prilikom oblačenja odeće. Zaštitna odeća treba da minimizira otpuštanje vlakana ili čestica i da zadrži čestice sa tela. Tokom kvalifikacije odeće neophodno je proceniti otpuštanje čestica sa odeće kao i efikasnost zadržavanja čestica odećom. Odeća treba da bude spakovana i presavijena na takav način da se operaterima omogući da se obuku bez kontakta sa spoljnom površinom odeće i da spreči da odeća dodiruje pod.

ii. Klasa C: Kosa, brada i brkovi treba da budu pokriveni. Treba da se nosi zaštitna odeća iz jednog ili dva dela, koja je skupljena na zglobovima, i sa visokim okovratnikom, kao i odgovarajuća dezinfikovana obuća ili nazuvci. Zaštitna odeća i obuća treba da minimizira otpuštanje vlakana i čestica.

iii. Klasa D: Kosa, brada i brkovi treba da budu pokriveni. Potrebno je nositi zaštitnu odeću i odgovarajuću dezinfikovanu obuću ili nazuvke. Neophodno je preduzeti odgovarajuće mere kako bi se izbegla bilo kakva kontaminacija čistog prostora iz spoljašnje sredine.

iv. Dodatna zaštitna odeća uključujući rukavice i masku za lice može biti potrebna u prostoru C i D klase čistoće vazduha kada se obavljaju aktivnosti koje se smatraju rizičnim za kontaminaciju, kako je definisano u CCS.

7.14. Oblačenje za ulazak u čistu sobu vrši se u prostorijama za presvlačenje odgovarajuće klase čistoće vazduha kako bi se obezbedilo održavanje čistoće odeće. U prostorije za presvlačenje koje vode direktno u prostor B i C klase čistoće vazduha ne treba unositi odeću koja se nosi napolju, uključujući čarape (osim ličnog donjeg veša). Pre ulaska u prostorije za presvlačenje za prostor B i C klase čistoće vazduha, potrebno je nositi jednodelno ili dvodelno odelo sa pantalonama koje pokriva punu dužinu ruku i nogu, i čarape koje pokrivaju stopala. Odelo i čarape ne treba da predstavljaju rizik za kontaminaciju prostorija za presvlačenje ili procesa.

7.15. Svaki operater koji ulazi u prostor A ili B klase čistoće vazduha treba da obuče čistu, sterilisanu zaštitnu odeću (uključujući zaštitu za oči i maske) odgovarajuće veličine, za svaki ulazak. Maksimalan period tokom kojeg se sterilisana odeća može nositi pre zamene u toku smene treba da bude definisan u okviru kvalifikacije oblačenja/presvlačenja za rad u čistom prostoru.

7.16. Rukavice treba redovno da se dezinfikuju tokom rada. Odeća i rukavice treba da se zamene odmah ako se oštete i predstavljaju rizik od kontaminacije za proizvod.

7.17. Pranje odeće za višekratnu upotrebu za čiste prostore vrši se u perionici koja je adekvatno odvojena od proizvodnih operacija, primenom kvalifikovanog postupka koji obezbeđuje da se odeća ne oštećuje i/ili kontaminira vlaknima ili česticama tokom ponovnog procesa pranja. Perionice koje se koriste ne treba da predstavljaju rizik za kontaminaciju ili unakrsnu kontaminaciju. Neadekvatno postupanje i upotreba odeće može da ošteti vlakna i poveća rizik od rasipanja čestica. Nakon pranja i pre pakovanja, vrši se vizuelna provera odeće radi utvrđivanja oštećenja i vizuelne čistoće. Postupci rukovanja radnom odećom treba da se procenjuju i utvrđuju kao deo programa kvalifikacije odeće i treba da uključuju maksimalan broj ciklusa pranja i sterilizacije.

7.18. Aktivnosti u čistom prostoru koje nisu od suštinskog značaja za proizvodne procese treba svesti na minimum, posebno kada su u toku aseptične operacije. Kretanje osoblja treba da bude sporo, kontrolisano i metodično kako bi se izbeglo prekomerno rasipanje čestica i organizama usled preterane aktivnosti. Operateri koji obavljaju aseptične operacije treba da se pridržavaju aseptične tehnike u svakom trenutku kako bi sprečili promene u modelu strujanja vazduha koje mogu uneti vazduh nižeg kvaliteta u kritičnu zonu. Potrebno je ograničiti kretanje u blizini kritične zone i izbegavati ometanje putanje jednosmernog toka vazduha ("prvog vazduha"). Neophodno je razmotriti pregled studija vizuelizacije toka vazduha kao deo programa obuke.

8. Proizvodnja i specifične tehnologije

Terminalno sterilisani proizvodi

8.1. Priprema komponenti i materijala treba da se obavlja u čistoj sobi najmanje D klase čistoće vazduha da bi se ograničio rizik od kontaminacije mikroorganizmima, endotoksinima/pirogenima i česticama, tako da proizvod bude spreman za sterilizaciju. Kada za proizvod postoji visok ili neuobičajen rizik od mikrobiološke kontaminacije (npr. kada proizvod aktivno podržava rast mikroorganizama, kada proizvod mora dugo da se čuva pre punjenja ili kada proizvod nije moguće proizvoditi u potpunosti u zatvorenim sudovima), priprema treba da se vrši u prostoru najmanje C klase čistoće vazduha. Priprema masti, krema, suspenzija i emulzija treba da se vrši u prostoru najmanje C klase čistoće vazduha pre terminalne sterilizacije. Posebne smernice u vezi sa terminalno sterilisanim veterinarskim medicinskim proizvodima dostupne su u Aneksu 4 Smernica Dobre proizvođačke prakse (GMP).

8.2. Čišćenje kontejnera i komponenti primarnog materijala za pakovanje treba da se obavlja u skladu sa validiranim postupcima kako bi se obezbedilo da kontaminacija česticama, endotoksinima/pirogenima i biološko opterećenje budu adekvatno kontrolisani.

8.3. Punjenje proizvoda koji se sterilišu na kraju proizvodnog procesa treba da se obavlja u okruženju najmanje C klase čistoće vazduha.

8.4. Ukoliko CCS strategija identifikuje da je proizvod izložen neuobičajenom riziku od kontaminacije iz okruženja, na primer zato što se operacija punjenja obavlja sporo, ili kada kontejneri imaju široko grlo ili kada je potrebno da budu izloženi uticaju okruženja duže od nekoliko sekundi pre zatvaranja, punjenje proizvoda treba da se vrši u prostoru A klase čistoće vazduha u okruženju koje odgovara najmanje C klasi čistoće vazduha.

8.5. Priprema rastvora u balku treba da uključuje i korak filtracije kroz filtere koji zadržavaju mikroorganizme, ukoliko je moguće, kako bi se smanjili nivoi biološkog opterećenja i čestica pre punjenja finalnog proizvoda u kontejnere, i trebalo bi da postoji maksimalno dozvoljeno vreme između pripreme i punjenja.

8.6. Primeri operacija koje se obavljaju u prostoru različite klase čistoće vazduha dati su u Tabeli 3.

Tabela 3: Primeri operacija i klasa čistoće vazduha za pripremu i procesne operacije za završnu, odnosno terminalnu sterilizaciju

Klasa A	- Punjenje proizvoda kada postoji neuobičajeni rizik.
Klasa C	- Priprema rastvora kada postoji neuobičajeni rizik. - Punjenje proizvoda.
Klasa D	- Priprema rastvora i komponenti za naknadno punjenje.

Aseptična priprema i proces proizvodnje

8.7. Aseptični proces treba da bude jasno definisan. Rizici povezani sa aseptičnim procesom, i svi povezani zahtevi, treba da budu identifikovani, procenjeni i na odgovarajući način kontrolisani. Strategija CCS za mesto proizvodnje treba jasno da definiše kriterijume prihvatljivosti za ove kontrole, zahteve za monitoring i pregled njihove efikasnosti. Neophodno je opisati i primeniti metode i postupke za kontrolu ovih rizika. Prihvaćeni rizici treba da budu formalno dokumentovani.

8.8. Mere predostrožnosti za minimiziranje kontaminacije mikroorganizmima, česticama i endotoksinima/ pirogenima, u skladu sa CCS za mesto proizvodnje, treba preduzeti tokom pripreme aseptičnog okruženja, tokom svih faza procesa proizvodnje (uključujući faze pre i posle sterilizacije proizvoda u balku), i sve dok proizvod ne bude u svom finalnom zapečaćenom pakovanju. Prisustvo materijala koji mogu da generišu čestice i vlakna treba da bude svedeno na minimum u čistim sobama.

8.9. Ukoliko je moguće, treba razmotriti upotrebu opreme kao što su RABS sistemi, izolatori ili drugi sistemi kako bi se smanjila potreba za kritičnim intervencijama u prostoru A klase čistoće vazduha i minimizirao rizik od kontaminacije. Robotika i automatizacija procesa se takođe mogu razmotriti u cilju eliminisanja direktnih kritičnih intervencija od strane operatera (npr. tunel za suvu sterilizaciju, automatizovano punjenje liofilizatora, sterilizacija "na mestu").

8.10. Primeri operacija koje se izvode u različitim ambijentalnim klasama čistoće vazduha dati su u Tabeli 4.

Tabela 4: Primeri operacija i klase čistoće vazduha za aseptične pripremu i procese

Klasa A	- Aseptična montaža opreme za punjenje. - Konekcije napravljene u aseptičnim uslovima (gde je izložena kontaktna površina sterilisanog proizvoda) koje se postavljaju posle filtera za završnu/terminalnu sterilizaciju. Ove konekcije sterilišu se parom "na mestu", kad god je to moguće. - Aseptična izrada i mešanje. - Dopunjavanje sterilnih proizvoda u balku, kontejnera i zatvarača. - Uklanjanje i hlađenje nezaštićenih (npr. bez pakovanja) predmeta iz sterilizatora. - Postavljanje i transfer sterilnih komponenti primarne ambalaže linijom za aseptično punjenje, dok nisu upakovane. - Aseptično punjenje, zaptivanje kontejnera kao što su ampule, zatvaranje bočica, transfer otvorenih ili delimično zatvorenih bočica. - Punjenje liofilizatora
Klasa B	- Neposredno okruženja za A klasu čistoće vazduha (kada ne postoji izolator). - Transfer ili postavljanje, zaštićenih od okolnog okruženja, opreme, komponenti i pomoćnog pribora za uvođenje u A klasu čistoće vazduha,
Klasa C	- Priprema rastvora za filtraciju, uključujući uzorkovanje i razmeravanje.
Klasa D	- Čišćenje opreme. - Rukovanje delovima, opremom i priborom nakon čišćenja. - Montaža očišćenih delova, opreme i pribora pre sterilizacije pod HEPA filtriranim protokom vazduha. - Montaža zatvorenog i sterilisanog SUS korišćenjem unutrašnjih uređaja za sterilnu konekciju

8.11. Za sterilne proizvode kod kojih se finalni proizvod u balku ne može filtrirati, neophodno je uzeti u obzir sledeće:

i. Svu opremu koja dolazi u kontakt sa proizvodima i komponentama treba sterilisati pre upotrebe.

ii. Sve polazne supstance ili međuproizvode treba sterilisati i aseptično dodavati.

iii. Rastvore u balku ili međuproizvode treba sterilisati.

8.12. Odmotavanje, montaža i priprema sterilisane opreme, delova i pomoćnog pribora koji imaju direktan ili indirektan kontakt sa proizvodom treba tretirati kao aseptičan proces i obavljati u prostoru A klase čistoće vazduha sa okruženjem B klase čistoće vazduha. Podešavanje linije za punjenje i punjenje sterilnog proizvoda treba tretirati kao aseptičan proces i obavljati u prostoru A klase čistoće vazduha sa okruženjem B klase čistoće vazduha. Ukoliko se koristi izolator, okruženje treba da bude u skladu sa tačkom 4.20.

8.13. Priprema i punjenje sterilnih proizvoda kao što su masti, kreme, suspenzije i emulzije treba obavljati u prostoru A klase čistoće vazduha sa okruženjem B klase čistoće vazduha kada su proizvod i komponente izložene ambijentalnim uslovima i kada se ne vrši naknadna filtracija proizvoda (filterom za sterilizaciju) ili terminalna sterilizacija. Ukoliko se koristi izolator ili RABS, okruženje treba da bude u skladu sa tačkom 4.20.

8.14. Aseptične konekcije treba da se izvode u prostoru A klase čistoće vazduha sa okruženjem B klase čistoće vazduha, osim u slučaju kada se naknadno sterilišu "na mestu" ili izvode unutrašnjim uređajima za sterilnu konekciju u kojima se minimizira svaka potencijalna kontaminacija iz neposrednog okruženja. Unutrašnji uređaji za sterilnu konekciju treba da budu dizajnirani tako da umanjuju rizik od kontaminacije.

Ukoliko se koristi izolator, okruženje treba da bude u skladu sa tačkom 4.20. Aseptične konekcije treba adekvatno proceniti i proveriti njihovu efikasnost. Zahteve u vezi sa unutrašnjim uređajima za sterilnu konekciju videti u tač. 8.129 i 8.130.

8.15. Aseptične tehnike rukovanja (uključujući sterilne konektore koji nisu unutrašnji) treba svesti na minimum primenom inženjerskih dizajnerskih rešenja kao što je unapred montirana i sterilisana oprema. Kad god je izvodljivo, cevi i oprema koja dolazi u kontakt sa proizvodom treba da budu unapred montirani i sterilisani "na mestu".

8.16. Neophodno je da postoji odobrena lista dozvoljenih i kvalifikovanih intervencija, kako inherentnih (predviđenih) tako i korektivnih, koje mogu da se dogode tokom proizvodnje (videti tačku 9.34). Intervencije treba da budu pažljivo osmišljene kako bi se obezbedilo da rizik od kontaminacije okruženja, procesa i proizvoda bude efektivno minimiziran. Proces osmišljavanja intervencija treba da uključuje razmatranje bilo kakvog uticaja na tok vazduha i kritične površine i proizvode. Kad god je moguće treba koristiti inženjerska rešenja kako bi se minimiziralo uključivanje operatera tokom intervencije. Aseptičnu tehniku treba primenjivati u svakom trenutku, uključujući odgovarajuću upotrebu sterilnih alata za manipulaciju. Procedure u kojima se navode vrste inherentnih (predviđenih) i korektivnih intervencija i način na koji se one sprovode treba prvo da se procene pomoću upravljanja rizikom i APS, a potom da se redovno ažuriraju. Nekvalifikovane intervencije treba da se primenjuju samo u izuzetnim okolnostima, uz razmatranje rizika povezanih sa intervencijom i nakon odobrenja od strane Obezbeđenja/sektora kvaliteta. Detalji sprovedene intervencije treba da budu predmet procene rizika, evidentirani i potpuno istraženi u skladu sa PQS proizvođača. Sektor/Obezbeđenje kvaliteta je dužno da detaljno proceni sve nekvalifikovane intervencije i da ih uzme u obzir tokom proizvodnje i ispitivanja serije.

8.17. Intervencije i zastoji treba da se evidentiraju u Dokumentaciji o proizvodnji serije. Svako zaustavljanje ili intervencija na liniji uz navođenje vremena dešavanja, trajanja događaja i uključenim operaterima treba da bude adekvatno dokumentovana u Dokumentaciji o proizvodnji serije (videti tačku 9.34).

8.18. Trajanje svakog aspekta aseptične pripreme i procesa treba da bude svedeno na minimum i ograničeno na definisano i validirano maksimalno vreme, uključujući:

i. Vreme stajanja (holding time) između čišćenja, sušenja i sterilizacije opreme, delova i kontejnera.

ii. Vreme stajanja (holding time) sterilisane opreme, delova i kontejnera pre upotrebe i tokom punjenja/montaže.

iii. Vreme stajanja (holding time) za dekontaminiran prostor, kao što je RABS ili izolator pre upotrebe.

iv. Vreme od početka pripreme proizvoda i njegove sterilizacije ili filtracije kroz filter koji zadržava mikroorganizme (ako je primenljivo), do kraja aseptičnog postupka punjenja. Za svaki proizvod treba da postoji maksimalno dozvoljeno vreme koje uzima u obzir njegov sastav i propisani način čuvanja.

v. Vreme stajanja (holding time) sterilisanog proizvoda pre punjenja.

vi. Vreme trajanja aseptičnog procesa.

vii. Vreme trajanja punjenja.

8.19. Osoblje sa posebnim iskustvom u aseptičnim procesima treba redovno da prati aseptične operacije (uključujući APS) kako bi potvrdilo ispravno izvođenje operacija, uključujući ponašanje operatera u čistoj sobi i rešavanje neusaglašenih postupaka, ukoliko se identifikuju.

Finalizacija sterilnih proizvoda

8.20. Otvoreni kontejneri primarnog kontaktnog pakovanja treba da budu u uslovima A klase čistoće vazduha sa okruženjem odgovarajućim za tehnologiju, kako je opisano u tački 4.20. Za delimično zatvorene bočice ili unapred napunjene špriceve videti tačku 8.126.

8.21. Zatvaranje finalnih kontejnera sterilnih proizvoda vrši se primenom odgovarajućih validiranih metoda. parenteralne rastvore velike zapremine (infuzioni rastvori)

8.22. Ukoliko se finalni kontejneri sterilnih proizvoda zatvaraju zatapanjem, npr. primenom tehnologije izduvavanja-punjenja-zatapanja (Blow-Fill-Seal (BFS)), formiranja-punjenja-zatapanja (Form-Fill-Seal (FFS)), uključujući kesice male i velike zapremine za proizvode za parenteralnu upotrebu (SVP&LVP), staklene ili plastične ampule, neophodno je da se kritični parametri i varijabilni parametri koji utiču na integritet zaptivke procenjuju, definišu, efikasno kontrolišu i prate tokom operacija. Staklene

ampule, BFS jedinice i kontejneri male zapremine (≤100 ml) koji se zatvaraju zatapanjem treba da budu podvrgnuti 100% ispitivanju integriteta primenom validiranih metoda. Za kontejnere velike zapremine (>100 ml) koji se zatvaraju zatapanjem, redukovano uzorkovanje može biti prihvatljivo ukoliko je naučno opravdano i zasnovano na podacima koji pokazuju doslednost postojećeg postupka i visok nivo kontrole postupka. Treba napomenuti da se vizuelna provera ne smatra prihvatljivom metodom ispitivanja integriteta.

8.23. Neophodno je uzorkovati proizvode za koje se osim zatapanja, koriste drugi sistemi zatvaranja, i ispitati njihov integritet primenom validiranih metoda. Učestalost ispitivanja treba da bude zasnovana na znanju i iskustvu u pogledu kontejnera i relevantnih sistema za zatvaranje. Neophodno je koristiti naučno opravdan plan uzorkovanja. Veličina uzorka treba da bude zasnovana na informacijama kao što su upravljanje dobavljačima, specifikacije komponenti materijala za pakovanje i poznavanje postupka.

8.24. Kontejneri koji se zatapaju pod vakuumom treba da se ispituju na održavanje vakuuma nakon odgovarajućeg, prethodno određenog vremenskog period pre sertifikovanja/puštanja serije u promet i tokom roka trajanja.

8.25. Validacija integriteta zatvarača kontejnera treba da uzme u obzir sve zahteve koji se odnose na transport ili isporuku koji mogu negativno uticati na integritet kontejnera (npr. dekompresija ili ekstremne temperature).

8.26. Kako oprema koja se koristi za pertlovanje bočica može da stvara značajnu količinu neživih čestica, neophodno je preduzeti mere za prevenciju kontaminacije, kao što je postavljanje opreme na odvojeno mesto sa obezbeđenim odgovarajućim izvlačenjem vazduha.

8.27. Pertlovanje bočica kod aseptično napunjenih proizvoda može se vršiti kao aseptičan proces korišćenjem sterilisanih kapica ili kao čist proces van prostora namenjenog za aseptičan proces. Kada se primenjuje drugonavedeni pristup, bočice treba da budu zaštićene uslovima A klase čistoće vazduha do tačke napuštanja prostora namenjenog za aseptičan proces, a nakon toga bočice zatvorene čepom treba da budu zaštićene dovodom vazduha A klase sve do pertlovanja bočica kapicom. Neposredno okruženje koje se snabdeva vazduhom A klase čistoće treba da ispunjava najmanje zahteve za D klasu čistoće vazduha. Ukoliko je pertlovanje ručni proces, treba da se izvodi u uslovima A klase čistoće vazduha u odgovarajuće dizajniranom izolatoru ili u prostoru A klase čistoće vazduha sa okruženjem V klase čistoće vazduha.

8.28. Kada se pertlovanje aseptično napunjenog sterilnog proizvoda sprovodi kao čist proces sa dovodom vazduha A klase čistoće, bočice kod kojih čep nedostaje ili nije dobro postavljen treba da se odbace pre pertlovanja. Neophodno je da se primenjuju odgovarajuće kvalifikovane, automatizovane metode za detekciju visine čepa.

8.29. Kada je kod stanice/mesta za pertlovanje bočica neophodna intervencija operatera, treba da se primenjuju odgovarajuće tehnološke i organizacione mere kako bi se sprečio direktan kontakt sa bočicama i minimizirala kontaminacija. RABS i izolatori mogu biti korisni u obezbeđivanju potrebnih uslova.

8.30. Sve napunjene kontejnere parenteralnih proizvoda treba pojedinačno proveravati na kontaminaciju spoljašnjih površina ili na druge nedostatke. Klasifikacija i kritičnost defekata treba da se odredi tokom kvalifikacije na osnovu rizika i istorijskog znanja. Faktori koje treba razmotriti uključuju, ali nisu ograničeni na potencijalni uticaj defekta na pacijenta i način primene. Neophodno je izvršiti kategorizaciju različitih tipova defekata i analizirati performanse serije. Neophodno je sprovesti istragu za seriju sa neuobičajenim nivoima defekata u poređenju sa rutinskim brojevima defekata za proces (na osnovu rutinskih i trendovskih podataka). Potrebno je generisati i održavati "biblioteku" defekta koja obuhvata sve poznate klase defekata. Biblioteku defekata treba koristiti za obuku osoblja u Proizvodnji i Obezbeđenju kvaliteta. Kritični defekti ne trebalo da budu identifikovani tokom bilo kakvog naknadnog uzorkovanja i provere prihvatljivih/odgovarajućih kontejnera. Svaki naknadno identifikovan kritični nedostatak treba da pokrene istragu budući da ukazuje na mogući neuspeh prvobitnog postupka provere.

8.31. Kada se provera obavlja ručno, treba da se sprovodi pod odgovarajućim i kontrolisanim uslovima osvetljenja i pozadine. Različiti nivoi provere treba da budu adekvatno kontrolisani i kvalifikovani. Operateri koji obavljaju proveru treba da prođu kvalifikaciju za vizuelnu proveru (dok nose korektivna sočiva, ako ih redovno nose), najmanje jednom godišnje. Kvalifikaciju treba sprovesti korišćenjem odgovarajućih uzoraka iz proizvođačeve biblioteke/mustroteke defekata i uzimajući u obzir scenarija najgoreg slučaja (npr. vreme provere, brzina linije kada se proizvod prenosi do operatera pomoću transportne trake, veličina kontejnera ili zamor) i treba da uključi razmatranje provere vida. Ometanje operatera treba svesti na minimum i obezbediti operaterima česte pauze odgovarajuće dužine trajanja u toku provere.

8.32. Kada se koriste automatizovane metode provere, proces treba da bude validiran da bi se identifikovali poznati defekti (koji mogu uticati na kvalitet ili bezbednost proizvoda) i da bude isti ili bolji od manuelne provere. Rad opreme treba proveravati korišćenjem reprezentativnih defekata pre početka rada, i u redovnim intervalima tokom izrade serije.

8.33. Rezultate provere treba evidentirati i pratiti trend vrsta i broja defekata. Neophodno je pratiti i trend nivoa odbacivanja za različite vrste defekata, na osnovu statističkih principa. Ukoliko se identifikuju negativni trendovi, kao deo istrage treba da se proceni njihov uticaj na proizvod na tržištu.

Sterilizacija

8.34. Ukoliko je moguće, gotov proizvod treba da bude terminalno sterilisan primenom validiranog i kontrolisanog postupka sterilizacije budući da se na ovaj način pruža veće obezbeđenje sterilnosti u odnosu na validirani i kontrolisani postupak sterilne filtracije i/ili aseptični postupak proizvodnje. Ukoliko proizvod ne može da bude podvrgnut terminalnoj sterilizaciji, treba razmotriti primenu terminalne termičke obrade nakon aseptičnog postupka u kombinaciji sa aseptičnim postupkom kako bi se dobilo povećano obezbeđenje sterilnosti.

8.35. Odabir, dizajn i lokacija opreme i ciklusa/programa koji se koristi za sterilizaciju treba da budu zasnovani na naučnim principima i podacima koji pokazuju ponovljivost i pouzdanost postupka sterilizacije. Sve parametre treba definisati, a ukoliko su kritični, treba ih kontrolisati, pratiti i evidentirati.

8.36. Svi sterilizacioni procesi treba da budu validirani. Validacione studije treba da uzmu u obzir sastav proizvoda, uslove čuvanja i maksimalno vreme između početka pripreme proizvoda ili materijala koji se steriliše i njegove sterilizacije. Pre usvajanja bilo kog postupka sterilizacije, neophodno je da se validira njegova pogodnost za određeni proizvod i opremu, efikasnost u kontinuiranom postizanju željenih uslova sterilizacije u svakom delu bilo kog tipa punjenja (tereta) podvrgnutog postupku, i to fizičkim merenjima i biološkim indikatorima, ukoliko je primenljivo. Da bi sterilizacija bila uspešna/efikasna, neophodno je da kompletan proizvod i površine opreme i delovi opreme budu podvrgnuti zahtevanom tretmanu i postupku, što može da se postigne odgovarajućim dizajnom postupka.

8.37. Posebnu pažnju treba obratiti kada usvojena metoda sterilizacije proizvoda nije opisana u važećem izdanju farmakopeje, ili kada se koristi za proizvod koji nije običan vodeni rastvor. Ukoliko je moguće, sterilizacija toplotom je metoda izbora.

8.38. Validirane pozicione šeme punjenja autoklava treba da se uspostave za sve postupke sterilizacije, i da budu predmet periodične revalidacije. Neophodno je razmotriti maksimalno i minimalno punjenje autoklava u okviru celokupne strategije validacije punjenja (tereta).

8.39. Pregled i verifikacija validnosti postupka sterilizacije treba da se obavlja u intervalima predviđenim na osnovu rizika. Neophodno je revalidirati cikluse sterilizacije toplotom sa učestalošću od najmanje jednom godišnje za šeme punjenja (tovarima) koji se smatraju najgorim slučajem. Ostale šeme punjenja treba da budu validirane učestalošću koja je opravdana u CCS.

8.40. Neophodno je uspostaviti i poštovati rutinske operativne parametre, npr. fizičke parametre i šeme punjenja (tovara), za svaki postupak sterilizacije.

8.41. Neophodna je primena mehanizama za identifikaciju ciklusa sterilizacije koji nije u skladu sa validiranim parametrima. Svaka neuspešna sterilizacija ili sterilizacija koja odstupa od validiranog postupka (npr. ima duže ili kraće faze kao što su ciklusi grejanja) treba da se istraži.

8.42. Neophodno je razmotriti postavljanje odgovarajućih bioloških indikatora (BI) na odgovarajućim lokacijama kao dodatnu metodu podrške validaciji postupka sterilizacije. Čuvanje i upotreba BI treba da bude u skladu sa uputstvom proizvođača. Ukoliko se BI koriste za podršku validaciji i/ili za praćenje postupka sterilizacije (npr. sa etilen oksidom), potrebno je ispitati pozitivne kontrole za svaki ciklus sterilizacije. Ukoliko se koriste BI, neophodno je preduzeti stroge mere predostrožnosti da bi se

izbeglo prenošenje mikrobiološke kontaminacije u proizvodne ili druge postupke ispitivanja. Rezultati BI u izolaciji ne bi trebalo da prevladaju u odnosu na druge kritične parametre i elemente dizajna procesa.

8.43. Pouzdanost bioloških indikatora (BI) je važna. Dobavljači treba da budu kvalifikovani i uslovi transporta i skladištenja kontrolisani da se ne bi ugrozio kvalitet BI. Pre upotrebe nove šarže/serije BI, neophodno je proveriti populaciju, kvalitet i identitet indikatorskog organizma šarže/serije. Za druge kritične parametre, npr. D-vrednost, Z-vrednost, obično može da se koristi Sertifikat za seriju koji dostavlja kvalifikovani dobavljač.

8.44. Treba da postoje jasni načini razlikovanja proizvoda, opreme i delova koji su sterilisani od onih koji nisu. Oprema kao što su korpe ili tacne koje se koriste za prenošenje proizvoda, kao i drugi predmeti i/ili delovi opreme treba da budu jasno označeni (ili elektronski praćeni) nazivom proizvoda i brojem serije i naznakom da li su sterilisani ili ne. Indikatori kao što su traka za autoklav ili indikatori zračenja mogu se koristiti, ukoliko je primenljivo, da se označi da li je serija (ili podserija materijala, komponente, oprema) prošla proces sterilizacije. Međutim, ovi pokazatelji samo pokazuju da je proces sterilizacije izvršen; oni ne ukazuju na sterilnost proizvoda ili dostizanje zahtevanog nivoa obezbeđenja sterilnosti.

8.45. Zapisi o sterilizaciji treba da postoje za svaki ciklus sterilizacije. Svaki ciklus treba da ima jedinstvenu identifikacionu oznaku. Usklađenost zapisa treba da bude proverena i odobrena kao sastavni deo postupka sertifikovanja/puštanja serije leka u promet.

8.46. Ukoliko je potrebno, materijale, opremu i komponente treba sterilisati validiranim metodama koje odgovaraju specifičnom materijalu. Neophodno je obezbediti odgovarajuću zaštitu nakon sterilizacije da bi se sprečila naknadna kontaminacija. Ukoliko se sterilisani predmeti ne koriste odmah nakon sterilizacije, treba da se odlože u odgovarajuću zapečaćenu ambalažu i da se odredi maksimalno vreme stajanja (hold time). U slučajevima kada je to potvrđeno, delovi koji se odlažu u višeslojnu sterilnu ambalažu ne moraju da se čuvaju u čistoj sobi ukoliko integritet i spoljašnji oblik sterilnog pakovanja omogućavaju da se predmeti lako dezinfikuju tokom transfera od strane operatera u prostor A klase čistoće vazduha (npr. upotrebom višestrukih sterilnih zaštitnih slojeva koji se mogu ukloniti pri svakom prelasku iz prostora niže u prostor više klase čistoće vazduha). Ukoliko se zaštita postiže čuvanjem u zapečaćenoj ambalaži, ovaj proces pakovanja treba da se izvrši pre sterilizacije.

8.47. Ukoliko se materijali, oprema, komponente i pomoćni pribor sterilišu u zapečaćenoj ambalaži, a zatim prenose u prostor A klase čistoće vazduha, ovo treba da se uradi primenom odgovarajućih validiranih metoda (na primer: propusnici ili transferne komore), uz prateću dezinfekciju spoljnih površina zapečaćene ambalaže. Neophodno je razmotriti i primenu tehnologije priključka (porta) za brzi prenos. Za ove metode treba dokazati efikasnu kontrolu potencijalnog rizika kontaminacije prostora A i B klase čistoće vazduha, kao i da je postupak dezinfekcije efikasan u smanjenju svake kontaminacije ambalaže do prihvatljivog nivoa za unošenje predmeta u prostor B i A klase čistoće vazduha.

8.48. Ukoliko se materijali, oprema, komponente i pomoćni pribor sterilišu u zapečaćenoj ambalaži ili kontejnerima, treba izvršiti kvalifikaciju pakovanja kako bi se minimizirao rizik od kontaminacije česticama, mikroorganizmima, endotoksinima/pirogenima ili hemikalijama i kako bi se dokazala kompatibilnost pakovanja sa izabranom metodom sterilizacije. Proces zaptivanja pakovanja treba da bude validiran. Validacija treba da uzme u obzir integritet sterilnog zaštitnog barijernog sistema, maksimalno vreme stajanja (hold time) pre sterilizacije i maksimalni rok trajanja sterilnosti predmeta. Pre upotrebe, treba proveriti integritet sterilnog zaštitnog barijernog sistema za svaki od sterilisanih predmeta.

8.49. Efikasan i validiran proces dezinfekcije i transfera treba da se primenjuje za materijale, opremu, komponente i pomoćni pribor koji nisu u direktnom ili indirektnom kontaktu sa proizvodom, i koji su neophodni za aseptičan proces ali koji ne mogu da se sterilišu. Nakon dezinfikacije, neophodno je zaštiti ove predmete u cilju sprečavanja naknadne kontaminacija. Ovi, kao i drugi predmeti koji predstavljaju potencijalne puteve kontaminacije, treba da budu uključeni u program ambijentalnog monitoringa.

Sterilizacija toplotom

8.50. Za svaki ciklus sterilizacije toplotom treba da se obezbedi elektronski ili zapis u papirnoj formi, korišćenjem opreme odgovarajuće tačnosti i preciznosti. Sistem u svojim kontrolnim i nadzornim instrumentima treba da ima zaštitne i/ili rezervne sisteme za identifikovanje ciklusa koji nije u skladu sa validiranim zahtevima parametara ciklusa i prekidanje ili otkazivanje ciklusa (npr. upotrebom duplih/dvostrukih sondi povezanih na nezavisne sisteme kontrole i praćenja).

8.51. Pozicije temperaturnih sondi koje se koriste za kontrolu i/ili zapisivanje treba odrediti tokom validacije i izabrati na osnovu dizajna sistema radi pravilnog zapisivanja i prikazivanja uslova rutinskog ciklusa. Validacione studije treba da budu osmišljene tako da pokažu prikladnost lokacija sondi za kontrolu i zapisivanje, i treba da uključuju verifikaciju funkcije i lokacije ovih sondi korišćenjem nezavisne sonde za praćenje koja se nalazi na istoj poziciji tokom validacije.

8.52. Celokupno punjenje (tovar) treba da dostigne zahtevanu temperaturu pre nego što započne merenje vremena sterilizacije. Za cikluse sterilizacije koji se kontrolišu korišćenjem referentne sonde unutar punjenja (tovara), neophodno je obratiti pažnju da temperaturna sonda u punjenju (tovaru) bude kontrolisana u okviru definisanog temperaturnog opsega pre početka ciklusa.

8.53. Nakon završetka faze visoke temperature ciklusa sterilizacije toplotom, neophodno je preduzeti mere za sprečavanje kontaminacije sterilisanog materijala tokom hlađenja. Svaki tečnost ili gas za hlađenje koji dolazi u kontakt sa proizvodom ili sterilisanim materijalom treba da se steriliše.

8.54. U slučajevima u kojima je odobreno parametarsko puštanje serije u promet, neophodno je primeniti robustan sistem na validaciju tokom životnog ciklusa proizvoda i rutinski monitoring proizvodnog procesa. Provera ovog sistema vrši se periodično. Dodatne smernice o parametarskom puštanju dostupne su u Aneksu 17.

Sterilizacija vlažnom toplotom

8.55. Sterilizacija vlažnom toplotom može da se postigne korišćenjem pare (direktan ili indirektan kontakt), ali uključuje i druge sisteme kao što su sistemi za pregrevanje vode (kaskadni ili ciklusi utapanja) koji mogu da se koriste za kontejnere koji mogu biti oštećeni drugim dizajnom ciklusa (npr. kontejneri izrađeni tehnologijom izduvavanja-punjenja-zatapanja, plastične kese).

8.56. Predmeti koji se sterilišu, osim proizvoda u zatvorenim kontejnerima, treba da budu suvi, upakovani u zaštitni barijerni sistem koji omogućava uklanjanje vazduha i prodiranje pare i sprečava naknadnu kontaminaciju nakon sterilizacije. Svi delovi punjenja (tereta) treba da budu suvi nakon vađenja iz sterilizatora. Suvoća tereta potvrđuje se vizuelnom proverom kao deo prihvatanja procesa sterilizacije.

8.57. Za praćenje procesa kod poroznih ciklusa (tvrdi predmeti) koriste se i beleže vreme, temperatura i pritisak. Pregledom svakog sterilisanog predmeta proverava se da li ima oštećenja, integritet ambalaže i vlaga, nakon vađenja iz autoklava. Svaki predmet za koji se utvrdi da nije odgovarajući za svoju namenu treba da se ukloni iz proizvodnog prostora i treba sprovesti istragu.

8.58. Za autoklave koji mogu da obavljaju cikluse prevakuumske sterilizacije, temperatura treba da se beleži na odvodu komore tokom trajanja sterilizacije. Mogu da se koriste i sonde autoklava, kada je to prikladno, ali kontrolni sistem treba da ostane povezan sa validacijom tovara. Za sisteme sterilizacije vodenom parom "na mestu" (SIP), temperaturu treba beležiti na odgovarajućim lokacijama za odvod kondenzata tokom trajanja sterilizacije.

8.59. Validacija poroznih ciklusa uključuje izračunavanje vremena postizanja ravnoteže, vremena izlaganja/ekspozicije, korelacije pritiska i temperature i opseg minimalne/maksimalne temperature tokom izlaganja. Validacija fluidnih ciklusa uključuje temperaturu, vreme i/ili F0. Za kritične procesne parametre treba definisati limite (uključujući odgovarajuća prihvatljiva odstupanja) koje treba potvrditi u okviru validacije sterilizacije i kriterijuma prihvatljivosti rutinskog ciklusa.

8.60. Ispitivanje propuštanja (leak test) sterilizatora vrši se periodično (obično nedeljno) kada je vakuumska faza deo ciklusa ili kada se pritisak sistema nakon sterilizacije vraća na vrednosti niže u odnosu na okolinu koja okružuje sterilizator.

8.61. Neophodno je da postoji adekvatno obezbeđeno uklanjanja vazduha pre i tokom sterilizacije kada postupak sterilizacije uključuje pročišćavanje vazduha (npr. porozna punjenja autoklava, komore liofilizatora). Ovo za autoklave treba da uključuje ciklus ispitivanja uklanjanja vazduha (obično se vrši na dnevnoj bazi) ili korišćenje sistema za detekciju vazduha. Punjenja autoklava koja se sterilišu treba da budu dizajnirana tako da podržavaju efikasno uklanjanje vazduha i da imaju slobodan odvod kako bi se sprečilo nakupljanje kondenzata.

8.62. Izobličenje i oštećenje nečvrstih kontejnera koji se terminalno sterilišu, kao što su kontejneri proizvedeni tehnologijom izduvavanja-punjenja-zatapanja (Blow-Fill-Seal) ili formiranja-punjenja-zatapanja (Form-Fill-Seal) treba da se spreči odgovarajućim dizajnom ciklusa i kontrolom (na primer: podešavanjem odgovarajućeg pritiska, vrednostima temperature grejanja i hlađenja i odgovarajućom šemom punjenja).

8.63. Ukoliko se za sterilizaciju koriste sistemi za vodenu paru "na mestu" (SIP) (npr. za fiksne cevovode, sudove/kontejnere i komore za liofilizator), sistem treba da bude odgovarajućeg dizajna i validiran kako bi se obezbedilo da svi delovi sistema budu podvrgnuti potrebnom tretmanu. Praćenje temperature, pritiska i vremena vrši se na odgovarajućim lokacijama tokom rutinske upotrebe sistema kako bi se obezbedilo da svi delovi budu efikasno i ponovljivo sterilisani. Za ove lokacije treba dokazati da su reprezentativne i da su u korelaciji sa lokacijama koje se najsporije zagrevaju tokom inicijalne i rutinske validacije. Nakon sterilizacije sistema vodenom parom "na mestu", neophodno je da sistem ostane celovit i, ukoliko operacije zahtevaju, da se održava pod pozitivnim pritiskom, odnosno da bude opremljen ventilacionim filterom za sterilizaciju pre upotrebe.

8.64. U ciklusima punjenja fluidima u kojima se pregrejana voda koristi kao medij za prenos toplote, zagrejana voda treba kontinuirano da stiže do svih potrebnih kontaktnih tačaka. Studije inicijalne kvalifikacije treba da obuhvate temperaturno mapiranje celog punjenja (tovara). Neophodno je da postoje rutinske provere opreme kako bi se obezbedilo da mlaznice (za uvođenje vode) nisu začepljene i da u odvodima nema nečistoća.

8.65. Validacija sterilizacije punjenja fluidima u autoklavu sa pregrejanom vodom treba da obuhvati temperaturno mapiranje celog punjenja (tereta) i studije prodiranja toplote i reproduktivnosti. Svi delovi punjenja (tereta) treba da budu ravnomerno zagrejani i da postignu željenu temperaturu u određenom periodu. Sonde za rutinsko praćenje temperature treba da budu u korelaciji sa pozicijama koje su utvrđene kao najgori slučaj tokom postupka kvalifikacije.

Sterilizacija suvom toplotom

8.66. Sterilizacija suvom toplotom koristi visoke temperature vazduha ili gasa za sterilizaciju proizvoda ili predmeta. Sterilizacija suvom toplotom je od posebne koristi za termičko uklanjanje kontaminanata otpornih na toplotu koje je teško ukloniti kao što su endotoksin/pirogen i često se koristi u pripremi komponenti za aseptično punjenje. Kombinacija vremena i temperature kojima su proizvod, komponente ili oprema izloženi treba da proizvede odgovarajući i ponovljiv nivo uništavanja/letalnosti i/ili inaktivacije/uklanjanja endotoksina/pirogena prilikom rutinskog rada u okviru utvrđenih limita. Proces može da se odvija u pećnici/suvom sterilizatoru ili u tunelu za kontinuiranu sterilizaciju i depirogenizaciju, npr. staklenih posuda.

8.67. Tuneli za sterilizaciju i depirogenizaciju suvom toplotom treba da budu takve konfiguracije koja obezbeđuje da tok vazduha štiti integritet i performanse A klase čistoće vazduha u prostoru za sterilizaciju, održavanjem odgovarajućih razlika pritiska i toka vazduha kroz tunel. Neophodno je izvršiti procenu profila razlika vazdušnog pritiska kao i uticaja bilo koje izmene toka vazduha kako bi se obezbedilo održavanje profila grejanja. Sav ulazni vazduh u tunelu mora da prolazi najmanje kroz HEPA filter i da se vrše periodična testiranja (najmanje dva puta godišnje) da bi se dokazao integritet vazdušnog filtera. Svi delovi tunela koji dolaze u kontakt sa sterilisanim komponentama treba da budu na odgovarajući način sterilisani ili dezinfikovani. Kritični parametri procesa koje treba uzeti u obzir tokom validacije i/ili rutinske obrade uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Brzinu kretanja trake ili vreme zadržavanja u prostoru za sterilizaciju,

ii. Temperaturu - minimalne i maksimalne temperature,

iii. Prodiranje toplote u materijal/predmet,

iv. Distribuciju/ujednačenost toplote,

v. Tokove vazduha koji su određeni profilima razlika vazdušnog pritiska u korelaciji sa studijama distribucije i penetracije toplote.

8.68. Kada se termički proces koristi kao deo procesa depirogenacije za bilo koju komponentu ili opremu/materijal koji dolazi u kontakt sa proizvodom, treba sprovesti studije validacije kako bi se dokazalo da proces obezbeđuje odgovarajuću vrednost Fh i rezultira smanjenjem koncentracije endotoksina za najmanje 3 log10. Kada se ovo postigne, ne postoji dodatni zahtev za demonstriranje sterilizacije u ovim slučajevima.

8.69. Kontejneri spajkovani napunjeni endotoksinima treba da se koriste tokom validacije i njima treba pažljivo rukovati uz izvršeno potpuno usklađivanje. Kontejneri treba da budu reprezentativni za materijale koji se obično koriste u procesu (u pogledu sastava ambalaže, poroznosti, dimenzija, nominalne zapremine). Neophodno je dokazati kvantifikaciju endotoksina i efikasnost oporavka.

8.70. Pećnice/suvi sterilizatori obično se koriste za sterilizaciju ili depirogenizaciju komponenti primarnog materijala za pakovanje, polaznih materijala ili aktivnih supstanci ali mogu da se koriste i za druge procese. Neophodno je da se održavaju na pozitivnom pritisku u odnosu na čist prostor niže klase čistoće vazduha tokom procesa sterilizacije i određenog vremena stajanja posle sterilizacije, osim ukoliko se ne održava integritet pakovanja. Sav vazduh koji ulazi u pećnicu treba da prođe kroz HEPA filter. Kritični parametri procesa koje treba uzeti u obzir prilikom kvalifikacije i/ili rutinskog procesa uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Temperaturu,

ii. Period/vreme izlaganja,

iii. Pritisak komore (za održavanje nadpritiska),

iv. Brzinu strujanja vazduha,

v. Kvalitet vazduha u pećnici,

vi. Prodiranje toplote u materijal/predmet (mesta koja se sporo zagrevaju),

vii. Distribuciju/ujednačenost toplote,

viii. Šemu punjenja (tovara) i konfiguraciju predmeta koji će biti podvrgnuti sterilizaciji/depirogenizaciji, uključujući maksimalne i minimalne terete, odnosno punjenja pećnice.

Sterilizacija zračenjem

8.71. Sterilizacija zračenjem se uglavnom koristi za sterilizaciju materijala i proizvoda koji su osetljivi na toplotu. Ultravioletno zračenje nije prihvatljiva metoda sterilizacije. Smernice u vezi sa sterilizacijom jonizujućim zračenjem dostupne su u Aneksu 12.

8.72. Postupci validacije treba da obezbede da se sagleda uticaj razlika u gustini pakovanja i proizvoda.

Sterilizacija etilen oksidom

8.73. Ovu metodu treba koristiti samo kada nijedna druga metoda nije primenjiva. Tokom validacije treba dokazati da nema štetnog uticaja na proizvod i da su uslovi i vreme dozvoljeno za oslobađanje od gasa (degasiranje) takvi da snižavaju količinu preostalog gasa etilen oksida (EO) i produkata reakcije do definisanih prihvatljivih limita za određenu vrstu proizvoda ili materijala.

8.74. Direktan kontakt između gasa i ćelija mikroorganizama je od suštinskog značaja; treba da se preduzmu mere opreza kako bi se izbeglo prisustvo organizama koji se mogu naći u materijalu, kao što su kristali ili suvi proteini. Priroda, poroznost i količina materijala za pakovanje mogu znatno da utiču na proces.

8.75. Pre izlaganja gasu, materijale treba dovesti na uravnotežene uslove u pogledu vlage i temperature neophodne za postupak. Ukoliko se za postizanje tih uslova, odnosno za kondicioniranje tovara za sterilizaciju koristi para, ona treba da bude odgovarajućeg kvaliteta. Vreme koje je za to potrebno treba da se uravnoteži u odnosu na potrebu da se vreme pre sterilizacije svede na minimum.

8.76. Svaki sterilizacioni ciklus treba da se prati pomoću odgovarajućih bioloških indikatora (BI), uz upotrebu odgovarajućeg broja komada BI za testiranje raspoređenih po teretu na definisanim lokacijama koje su se tokom validacije pokazale kao "najgori slučaj".

8.77. Kritični parametri procesa koji se razmatraju delom validacije procesa sterilizacije i rutinskog monitoringa uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Koncentraciju EO gasa,

ii. Pritisak,

iii. Količinu korišćenog EO gasa,

iv. Relativnu vlažnost,

v. Temperaturu,

vi. Vreme izlaganja.

8.78. Nakon sterilizacije, teret treba čuvati u takvim uslovima ventilacije koja će omogućiti da se EO gas i/ili produkti reakcije oslobode iz upakovanog proizvoda do unapred definisanog nivoa. Ventilacija može da se odvija u komori za sterilizaciju i/ili u zasebnoj komori za ventilaciju ili sobi za ventilaciju. Fazu ventilacije treba validirati kao deo validacije celokupnog postupka sterilizacije etilen oksidom.

Sterilizacija filtracijom proizvoda koji ne mogu da se sterišu u finalnom pakovanju

8.79. Ukoliko proizvod ne može da se steriše u finalnom kontejneru, rastvori ili tečnosti mogu da se filtriraju kroz sterilni filter za sterilizaciju (nominalne veličine pora najviše 0,22 µm, koji je adekvatno validiran za dobijanje sterilnog filtrata) i da se potom aseptično pune u prethodno sterilisani kontejner. Filter koji se koristi treba da bude kompatibilan sa proizvodom i da bude u skladu sa podacima dostavljenim u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet (videti tačku 8.135).

8.80. Odgovarajući predfilteri za smanjenje prethodnog biološkog opterećenja i/ili filteri za sterilizaciju mogu da se koriste u više tačaka/pozicija tokom procesa proizvodnje kako bi se obezbedilo nisko i kontrolisano biološko opterećenje tečnosti pre sterilne filtracije. Zbog potencijalnih dodatnih rizika postupka sterilne filtracije u poređenju sa drugim postupcima sterilizacije, dodatnu završnu sterilnu filtraciju koja se vrši što je moguće bliže mestu na kom se vrši punjenje treba smatrati delom sveobuhvatne strategije CCS.

8.81. Odabir komponenti za sistem za filtraciju i njihovo međusobno povezivanje i raspored u sistemu za filtraciju, uključujući predfiltere, treba da bude zasnovano na kritičnim karakteristikama kvaliteta proizvoda, što treba da bude opravdano i dokumentovano. Sistem za filtraciju treba da minimizira otpuštanje vlakana i čestica, da ne uzrokuje ili doprinosi stvaranju neprihvatljivih nivoa nečistoća, ili da poseduje karakteristike koje inače utiču na kvalitet i efikasnost proizvoda. Takođe, i karakteristike filtera treba da budu kompatibilne sa tečnošću, odnosno proizvod koji se filtrira ne sme imati štetan uticaj na ove filtere. Neophodno je proceniti adsorpciju komponenti proizvoda i migraciju sastojaka (lechables/extractables) filtera (videti tačku 8.135).

8.82. Sistem za filtraciju treba da bude dizajniran tako da:

i. Omogućava rad u okviru validiranih parametara procesa,

ii. Održava sterilnost filtrata,

iii. Minimizira broj potrebnih aseptičnih konekcija između filtera za završnu sterilizaciju i finalnog punjenja proizvoda,

iv. Omogućava sprovođenje postupka čišćenja, po potrebi,

v. Omogućava sprovođenje postupaka sterilizacije, uključujući sterilizaciju "na mestu", ako je potrebno da se izvrši,

vi. Omogućava ispitivanje integriteta filtera za završnu sterilizaciju veličine otvora 0,22 µm, u okviru povezanog i poželjno zatvorenog sistema za filtraciju, i to pre i posle filtracije po potrebi. Odabir metode ispitivanja integriteta filtera u okviru povezanog sistema za filtraciju, treba da bude takav da se izbegne svaki negativan uticaj na kvalitet proizvoda.

8.83. Sterilna filtracija tečnosti treba da bude validirana u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtevima. Validacija može da bude grupisana prema različitim jačinama ili formama proizvoda, ali treba da se sprovede u uslovima "najgoreg slučaja". Obrazloženje za grupisanje treba da bude opravdano i dokumentovano.

8.84. Tokom validacije filtera, kad god je to moguće, proizvod koji se filtrira treba da se koristi za ispitivanje zadržavanja bakterija na filteru za sterilizaciju određene veličine pora. Kada proizvod koji se filtrira nije pogodan za primenu u ispitivanju zadržavanja bakterija, za izabrani zamenski/surogat proizvod koji se koristi treba da bude potvrđeno da je odgovarajući za upotrebu u ispitivanju. Neophodno je obrazložiti izbor mikroorganizma koji se koristi u ispitivanju zadržavanja bakterija.

8.85. Parametri filtracije koje treba uzeti u obzir i utvrditi tokom validacije uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Tečnost za vlaženje koja se koristi za ispitivanje integriteta filtera:

- Odabir treba da se zasniva na preporuci proizvođača filtera ili tečnosti koja se filtrira. Neophodno je uspostaviti odgovarajuću specifikaciju vrednosti ispitivanja integriteta filtera,

- U slučaju kada se ispiranje sistema, ili ispitivanje integriteta filtera u okviru povezanog sistema za filtraciju, vrši fluidom koji nije proizvod, preduzimaju se odgovarajuće mere kako bi se izbegao bilo kakav negativan uticaj na kvalitet proizvoda.

ii. Uslove procesa filtracije uključujući:

- Vreme zadržavanja tečnosti (holding time) pre filtracije i uticaj na biološko opterećenje,

- Kondicioniranje filtera, sa tečnošću, ako je potrebno,

- Maksimalno vreme trajanja filtracije/ukupno vreme kontakta filtera sa tečnošću,

- Maksimalni operativni pritisak,

- Brzina protoka,

- Maksimalni volumen filtracije,

- Temperaturu,

- Vreme koje je potrebno da se filtrira poznata zapremina rastvora u balku i razlika pritisaka na filteru.

8.86. Neophodna je primena rutinskih kontrola procesa kako bi se obezbedilo poštovanje validiranih parametara filtracije. Rezultati kritičnih parametara procesa treba da budu deo Dokumentacije o proizvodnji serije, uključujući, ali ne ograničavajući se na minimalno vreme potrebno za filtraciju poznate zapremine rastvora u balku i razliku pritiska na filteru. Svaku značajnu razliku u odnosu na kritične parametre tokom proizvodnje treba dokumentovati i istražiti.

8.87. Integritet sterilisanog filtera u sastavu sistema za filtraciju treba da se ispita testom integriteta pre upotrebe, (ispitivanje integriteta pre upotrebe nakon sterilizacije - PUPSIT), kako bi se proverilo da li postoje oštećenja i gubitak integriteta uzrokovanog korišćenjem filtera pre upotrebe. Filter koji se koristi za sterilizaciju tečnosti treba da bude podvrgnut ispitivanju integriteta nakon upotrebe, pre uklanjanja filtera iz kućišta. Proces ispitivanja integriteta treba da bude validiran i rezultati ispitivanja treba da budu u korelaciji sa sposobnošću filtera da zadržava mikroorganizme utvrđenom tokom validacije. Primeri testova koji se koriste uključuju tačku izbijanja mehurića (bubble point), test difuzije, prodor vode ili test smanjenja/ zadržavanja pritiska. Poznato je da PUPSIT ispitivanje ne može uvek da se sprovede nakon sterilizacije zbog ograničenja procesa (npr. filtracija rastvora veoma malih zapremina). U ovim slučajevima može da se primeni alternativni pristup pod uslovom da je sprovedena detaljna procena rizika i da je usklađenost postignuta primenom odgovarajućih kontrola za ublažavanje bilo kakvog rizika usled necelovitog/neintegralnog sistema za filtraciju. Detalji koje treba razmotriti u takvoj proceni rizika treba da uključuju, ali nisu ograničene na:

i. Detaljno poznavanje i kontrolu procesa sterilizacije filtera kako bi se osiguralo da je mogućnost oštećenja filtera svedena na minimum,

ii. Detaljno poznavanje i kontrolu lanca snabdevanja koja uključuje:

- Mesto gde se vrši sterilizacija po ugovoru.

- Definisane mehanizme transporta.

- Pakovanje sterilisanog filtera, kako bi se sprečilo oštećenje filtera tokom transporta i skladištenja.

iii. Detaljno poznavanje procesa kao što su:

- Posebne vrste proizvoda, uključujući opterećenje česticama i da li postoji bilo kakav rizik od uticaja na vrednosti integriteta filtera kao što je mogućnost izmene vrednosti ispitivanja integriteta te sprečavanje identifikacije oštećenog filtera tokom ispitivanja integriteta filtera nakon upotrebe,

- Koraci predfiltracije i procesni koraci pre filtera za terminalnu sterilizaciju, koji se primenjuju za otklanjanje čestica i bistrenje proizvoda pre sterilne filtracije.

8.88. Provera integriteta kritičnih sterilnih filtera za gas i vazduh (koji su direktno povezani sa sterilnošću proizvoda) potvrđuje se ispitivanjem nakon upotrebe, pri čemu filter ostaje instaliran u sastavu sistema za filtraciju ili u kućištu.

8.89. Integritet nekritičnih ventilacionih filtera za vazduh ili gas treba potvrditi i evidentirati u odgovarajućim intervalima. Ukoliko se filteri za gas koriste tokom dužeg vremenskog perioda, ispitivanje integriteta treba da se sprovede prilikom ugradnje i pre zamene. Maksimalan period upotrebe treba odrediti i pratiti na osnovu rizika (npr. uzimajući u obzir maksimalan broj upotreba i dozvoljenih ciklusa termičke obrade/sterilizacije, ako je primenljivo).

8.90. Za filtraciju gasa, treba izbegavati nenamerno orošavanje ili vlaženje filtera ili filterske opreme.

8.91. Ukoliko je proces sterilizacije filtracijom validiran kao sistem koji se sastoji od više filtera za postizanje sterilnosti određene tečnosti, takav sistem za filtraciju treba tretirati kao jedinstvenu jedinicu za sterilizaciju i svi filteri u okviru ovog sistema treba da prođu test integriteta nakon upotrebe.

8.92. U redundantnom sistemu za filtraciju (u kome postoji drugi redundantan filter za sterilizaciju kao rezervna kopija, ali se validacija postupka sterilizacije sprovodi tako da se zahteva samo jedan filter), treba izvršiti ispitivanje integriteta primarnog filtera za sterilizaciju nakon upotrebe, i ukoliko se pokaže da on nije oštećen, nije potrebno sprovesti ispitivanje integriteta redundantnog (rezervnog) filtera nakon upotrebe. Međutim, ukoliko primarni filter nije prošao test integriteta nakon upotrebe, potrebno je izvršiti ispitivanje integriteta sekundarnom (redundantnom) filteru nakon upotrebe, uz istragu i procenu rizika kako bi se utvrdio razlog za neuspešan test integriteta primarnog filtera.

8.93. Uzorci za testiranje prethodnog biološkog opterećenja uzimaju se iz proizvoda u balku i neposredno pre terminalne sterilizacije filtracijom. U slučaju kada se koristi redundantno podešavanje filtracije, uzorke treba uzeti pre prvog filtera. Sistemi za uzimanje uzoraka treba da budu dizajnirani tako da ne unose kontaminaciju.

8.94. Filtere za sterilizaciju tečnosti treba odbaciti nakon završenog procesa proizvodnje jedne serije, a isti filter ne treba koristiti u kontinuitetu duže od jednog radnog dana osim ukoliko takva upotreba nije validirana.

8.95. Ukoliko je kampanjska proizvodnja proizvoda odgovarajuće opravdana u CCS strategiji i validirana, korisnik filtera je dužan da:

i. Proceni i dokumentujte rizike povezane sa dužinom upotrebe filtera za postupak sterilne filtracije za datu tečnost.

ii. Sprovede i dokumentuje efikasne studije validacije i kvalifikacije kako bi se pokazalo da dužina upotrebe filtera za dati postupak sterilne filtracije i za datu tečnost ne ugrožava performanse filtera za terminalnu sterilizaciju filtracijom ili kvaliteta filtrata.

iii. Dokumentuje maksimalnu validiranu dužinu upotrebe filtera i da primenjuje kontrole kako bi obezbedio da se filteri ne koriste duže od validirane maksimalne dužine upotrebe. Neophodno je voditi zapise o ovim kontrolama.

iv. Primenjuje kontrole kako bi obezbedio da filteri kontaminirani tečnošću ili ostacima sredstva za čišćenje, ili koji se smatraju neispravnim na bilo koji drugi način, budu povučeni iz upotrebe.

Tehnologija formiranja-punjenja zatapanja (FFS)

8.96. Uslovi za FFS mašine koje se koriste za terminalno sterilisane proizvode treba da budu u skladu sa zahtevima u pogledu ambijentalnih uslova iz tačke 8.3 i 8.4 ovog Aneksa. Uslovi za FFS mašine koje se koriste u aseptičnoj proizvodnji treba da budu u skladu sa zahtevima u pogledu ambijentalnih uslova navedenim u tački 8.10 ovog Aneksa.

8.97. Kontaminacija folija za formiranje pakovanja koje se koriste u FFS procesu treba da bude minimizirana odgovarajućim kontrolama tokom izrade, isporuke i rukovanja komponentama. Zbog kritičnosti folija za formiranje pakovanja, neophodno je primenjivati procedure kako bi se obezbedilo da isporučene folije ispunjavaju definisane specifikacije i da su odgovarajućeg kvaliteta, uključujući debljinu i čvrstinu materijala, mikrobiološku i čestičnu kontaminaciju, integritet i dizajn pakovanja, po potrebi.

Učestalost uzorkovanja, biološko opterećenje i, ukoliko je primenljivo, nivoi endotoksina/pirogena u folijama za formiranje pakovanja i povezanim komponentama treba da budu definisani i kontrolisani u okviru PQS i sagledani u CCS.

8.98. Posebnu pažnju treba posvetiti razumevanju i proceni rada opreme, uključujući procese podešavanja, punjenja, zatapanja i sečenja, tako da se kritični parametri procesa razumeju, validiraju, kontrolišu i prate na odgovarajući način.

8.99. Svi gasovi koji dolaze u kontakt sa proizvodom, npr. oni koji se koriste za naduvavanje kontejnera ili oblaganje proizvoda, treba da budu adekvatno filtrirani, što bliže mestu upotrebe. Kvalitet gasova koji se koriste i efikasnost sistema za filtraciju gasova treba periodično verifikovati u skladu sa tač. 6.18 i 6.19.

8.100. Kontrole identifikovane tokom FFS kvalifikacije treba da budu u skladu sa CCS strategijom. Aspekti koje treba razmotriti uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Određivanje granica kritičnog prostora,

ii. Ambijentalnu kontrolu i monitoring, kako mašine tako i okruženja u kome je mašina smeštena,

iii. Zahteve za oblačenje osoblja,

iv. Ispitivanje integriteta linija za punjenje proizvoda i sistema za filtraciju (po potrebi),

v. Trajanje procesa proizvodnje serije ili kampanje punjenja,

vi. Kontrolu folija za formiranje pakovanja, uključujući sve zahteve za dekontaminaciju ili sterilizaciju folije,

vii. Čišćenje opreme "na mestu" i sterilizaciju opreme "na mestu", po potrebi,

viii. Rad mašine, podešavanja i upravljanje alarmom (ako je primenjivo).

8.101. Kritični parametri FFS procesa određuju se tokom kvalifikacije opreme i treba da uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Podešavanja za ujednačene dimenzije i sečenje pakovanja u skladu sa validiranim parametrima,

ii. Podešavanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura formiranja (uključujući predgrevanje i hlađenje), vremena formiranja i pritisaka, po potrebi,

iii. Podešavanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura zatapanja, ujednačenosti temperature zatapanja duž zaptivke, vremena zatapanja i pritisaka, po potrebi,

iv. Ambijentalna i temperatura proizvoda,

v. Ispitivanje čvrstoće i uniformnosti zaptivke pakovanja, specifične za seriju,

vi. Podešavanja adekvatne zapremine punjenja, brzine i ujednačenosti punjenja,

vii. Podešavanja bilo kog dodatnog štampanja (broj serije), urezivanja ili utiskivanja, tako da se ne ugrozi integritet pakovanja,

viii. Metode i parametre za ispitivanje integriteta napunjenih kontejnera (videti tačku 8.22).

8.102. Odgovarajuće procedure za verifikaciju, praćenje i evidentiranje kritičnih parametara FFS procesa i rada opreme treba da se primenjuju tokom proizvodnje.

8.103. Operativna procedure treba da opisuju način na koji se problemi u toku formiranja i zatapanja identifikuju i otklanjaju. Odbačene jedinice ili problemi zatapanja treba da se evidentiraju i istraže.

8.104. Odgovarajuće procedure održavanja treba da budu uspostavljene na osnovu rizika i da uključuju planove održavanja i proveru alata koji su ključni za efikasnost zaptivanja jedinice. Svi identifikovani problemi koji ukazuju na potencijalni problem u pogledu kvaliteta proizvoda treba da se dokumentuju i istraže.

Tehnologija izduvavanja-punjenja zatapanja (Blow-Fill-Seal)

8.105. Oprema za izduvavanje, punjenje i zatapanje (*Blow-Fill-Seal*) koja se koristi za proizvodnju proizvoda koji su terminalno sterilisani treba da bude instalirana u okruženju najmanje D klase čistoće vazduha. Uslovi na mestu punjenja treba da budu u skladu sa zahtevima u pogledu ambijentalnih uslova navedenim u tač. 8.3 i 8.4.

8.106. Tehnologija BFS koja se koristi za aseptičan proces:

i. Za opremu tipa "šatl" koja se koristi za aseptično punjenje, parizon je otvoren u okruženju i stoga prostor u kome se vrši ekstruzija parizona, oblikovanje izduvavanjem, i zatapanje treba da ispunjavaju uslove A klase čistoće vazduha u kritičnim zonama. Dizajn i održavanje okruženja u kome se vrši punjenje treba da ispunjava uslove A klase čistoće vazduha za limite za žive čestice i ukupan broj čestica kako u stanju "u mirovanju" tako i u stanju "u radu".

ii. Za opremu rotacionog tipa koja se koristi za aseptično punjenje, parizon je obično zatvoren u okruženju nakon formiranja. Dizajn i održavanje okruženja u kome se vrši punjenje treba da ispunjava uslove A klase čistoće vazduha za limite za žive čestice i ukupan broj čestica kako u stanju "u mirovanju" tako i u stanju "u radu".

iii. Oprema treba da bude instalirana u okruženju najmanje C klase čistoće vazduha, pod uslovom da se koristi odeća namenjena za rad u prostoru A/B klase čistoće vazduha. Mikrobiološki monitoring operatera koji nose odeću za A/B klasu čistoće vazduha u prostoru C klase, treba da se obavlja u skladu sa principima upravljanja rizikom, kao i limitima i učestalošću monitoringa primenjivim za aktivnosti koje ovi operateri obavljaju.

8.107. Zbog stvaranja čestica ekstruzijom i sečenjem polimera tokom rada, kao i restriktivne veličine kritičnog prostora za punjenje u kome se nalazi BFS oprema, ne očekuje se monitoring ukupnih čestica za BFS opremu tokom rada. Međutim, neophodno je da postoje dostupni podaci koji dokazuju da dizajn opreme obezbeđuje da kritičan prostor okruženja u kome se vrši proces punjenja ispunjava uslove A klase čistoće vazduha tokom rada.

8.108. Ambijentalni monitoring živih čestica za BFS procese treba da bude zasnovan na riziku i projektovan u skladu sa odeljkom 9 ovog Aneksa. Neophodno je vršiti monitoring živih čestica u stanju "u radu" tokom celog trajanja kritičnog procesa, uključujući i montažu opreme. Za BFS opremu rotacionog tipa, monitoring kritičnog prostora u kome se vrši punjenje možda neće biti moguće sprovesti.

8.109. Program ambijentalne kontrole i monitoringa treba da uzme u obzir pokretne delove i složene putanje toka vazduha koje generiše BFS proces i efekat oslobađanja visokih temperatura tokom procesa (npr. studija vizuelizacije toka vazduha i/ili druge ekvivalentne studije). Programi ambijentalnog monitoringa treba da uzmu u obzir i faktore kao što su konfiguracija vazdušnog filtera, integritet vazdušnog filtera, integritet sistema za hlađenje (videti tačku 6.21), dizajn i kvalifikacija opreme.

8.110. Vazduh ili drugi gasovi koji dolaze u kontakt sa kritičnim površinama kontejnera tokom ekstruzije, formiranja ili zatapanja izlivenog kontejnera treba da budu podvrgnuti odgovarajućoj filtraciji. Kvalitet korišćenog gasa i efikasnost sistema za filtraciju gasova treba periodično da se verifikuju u skladu sa tač. 6.18 i 6.19.

8.111. Čestičnu i mikrobiološku kontaminaciju polimernog granulata treba sprečiti odgovarajućim dizajnom, kontrolom i održavanjem sistema za čuvanje, uzorkovanje i distribuciju polimernih granulata.

8.112. Potrebno je razumeti i validirati sposobnost ekstruzionog sistema da osigura odgovarajuće obezbeđenje sterilnosti za oblikovani kontejner. Učestalost uzorkovanja, biološko opterećenje i, ukoliko je primenjivo, nivoi endotoksina/pirogena sirovog polimera treba definisati i kontrolisati u okviru PQS i sagledati u CCS strategiji.

8.113. Intervencije koje zahtevaju prekid punjenja i/ili ekstruzije, oblikovanje kontejnera i zatapanje i, ukoliko je potrebno, ponovnu sterilizaciju mašine za punjenje treba da budu jasno definisane i opisane u postupku punjenja i uključene u APS, po potrebi (videti tač. 9.34, 9.35 i 9.36).

8.114. Kontrole identifikovane tokom kvalifikacije BFS treba da budu u skladu sa CCS strategijom za mesto proizvodnje. Aspekti koje treba razmotriti uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Određivanje granica kritičnog prostora,

ii. Ambijentalnu kontrolu i monitoring, kako mašine tako i okruženja u kome je mašina smeštena,

iii. Zahteve za oblačenje osoblja,

iv. Ispitivanje integriteta linija za punjenje proizvoda i sistema za filtraciju (po potrebi),

v. Trajanje procesa proizvodnje serije ili kampanje punjenja,

vi. Kontrolu polimernog granulata, uključujući sisteme za distribuciju i kritične temperature ekstruzije,

vii. Čišćenje opreme "na mestu" i sterilizaciju opreme "na mestu", po potrebi,

viii. Rad mašine, podešavanja i upravljanje alarmom (po potrebi).

8.115. Kritični parametri BFS procesa određuju se tokom kvalifikacije opreme i treba da uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Čišćenje "na mestu" i sterilizacija "na mestu" cevi i igala za punjenje (trnova) proizvoda,

ii. Podešavanje, održavanje i praćenje parametara ekstruzije, uključujući temperaturu, brzinu i podešavanja grla ekstrudera za debljinu parizona,

iii. Podešavanje, održavanje i praćenje temperature kalupa, uključujući brzinu hlađenja, kada je to potrebno za stabilnost proizvoda,

iv. Pripremu i sterilizaciju pomoćnih komponenti koje se dodaju u oblikovanu jedinicu, npr. kapice za bočice,

v. Ambijentalna kontrola, čišćenje, sterilizacija i monitoring kritičnih prostora u kojima se vrši ekstruzija, transfer i punjenje, po potrebi,

vi. Ispitivanje debljine zida pakovanja na kritičnim tačkama kontejnera, koja je specifične za seriju,

vii. Podešavanja adekvatne zapremine punjenja, brzine i ujednačenosti punjenja,

viii. Podešavanja bilo kog dodatnog štampanja (broj serije), urezivanja ili utiskivanja tako da se ne ugrozi integritet i kvalitet jedinice pakovanja,

ix. Metode i parametre za 100% ispitivanje integriteta svih napunjenih kontejnera (videti tačku 8.22),

x. Podešavanja za rezače ili bušilice koje se koriste za uklanjanje otpadne plastike koja okružuje napunjene jedinice (brzo uklanjanje).

8.116. Tokom proizvodnje, neophodno je primenjivati odgovarajuće postupke za verifikaciju, monitoring i beleženje kritičnih parametara procesa i rada opreme za BFS.

8.117. Operativne procedure treba da opisuju način na koji se problemi izduvavanja, formiranja i zatapanja identifikuju i otklanjaju. Odbačene jedinice ili problemi zatapanja trebalo bi da se evidentiraju i istraže.

8.118. Ukoliko BFS proces uključuje dodavanje komponenti u oblikovane kontejnere (npr. dodavanje kapica LVP bocama), ove komponente treba na odgovarajući način dekontaminirati i dodavati primenom čistog, kontrolisanog postupka.

i. Dodavanje komponenti treba da se vrši u uslovima A klase čistoće vazduha za aseptične procese kako bi se obezbedila sterilnost kritičnih površina, korišćenjem prethodno sterilisanih komponenti.

ii. Za terminalno sterilisane proizvode, validacija postupka terminalne sterilizacije treba da obezbedi sterilnost svih kritičnih puteva proizvoda, od komponente do oblikovanog kontejnera, uključujući delove koji se ne navlažuju tokom sterilizacije,

iii. Neophodno je uspostaviti i validirati postupke ispitivanja kako bi se obezbedilo efikasno zatapanje komponenti i oblikovanih kontejnera.

8.119. Odgovarajuće procedure održavanja treba da budu uspostavljene na osnovu rizika i da uključuju planove održavanja i provere opreme koja je od ključnog značaja za zatapanje, integritet i sterilnost jedinice pakovanja.

8.120. Kalupi koji se koriste za formiranje kontejnera smatraju se kritičnom opremom i svaka izmena ili modifikacija kalupa treba da bude propraćena procenom integriteta kontejnera gotovog proizvoda, i da bude podržana validacijom, ukoliko je ovo neophodno prema proceni. Svi identifikovani problemi koji ukazuju na potencijalni problem u pogledu kvaliteta proizvoda treba da se dokumentuju i istraže.

Liofilizacija

8.121. Liofilizacija je kritičan korak procesa i sve aktivnosti koje mogu uticati na sterilnost proizvoda ili materijala treba posmatrati kao nastavak aseptičnog procesa proizvodnje sterilisanog proizvoda. Oprema za liofilizaciju i njeni procesi treba da budu dizajnirani tako da obezbede održavanje sterilnosti proizvoda ili materijala tokom liofilizacije, sprečavanjem čestične i mikrobiološke kontaminacije od punjenja proizvoda za liofilizaciju do završetka procesa liofilizacije. Sve mere kontrole treba da budu određene u strategiji CCS za mesto proizvodnje.

8.122. Sterilizacija liofilizatora i povezane opreme (npr. tacne, prstenovi za držanje bočica) treba da bude validirana i da se vreme stajanja (holding time) od ciklusa sterilizacije do upotrebe preispita tokom APS (videti tačku 9.33). Liofilizator treba redovno sterilisati, na osnovu dizajna sistema. Ponovnu sterilizaciju treba izvršiti nakon održavanja ili čišćenja. Sterilisani liofilizatori i povezana oprema treba da budu zaštićeni od kontaminacije nakon sterilizacije.

8.123. Liofilizatori i povezani prostori za transfer proizvoda i punjenje/pražnjenje liofilizatora treba da budu dizajnirani tako da intervencija operatera bude svedena na najmanju moguću meru. Učestalost sterilizacije liofilizatora određuje se na osnovu dizajna i rizika povezanih sa kontaminacijom sistema tokom upotrebe. Sterilizacija liofilizatora koji se ručno pune ili prazne, bez razdvajanja tehnologijom barijera, vrši se pre svakog punjenja. Učestalost sterilizacije liofilizatora koji se automatski pune i prazne ili koji su zaštićeni zatvorenim sistemima barijera treba da bude opravdana i dokumentovana u okviru CCS strategije.

8.124. Integritet liofilizatora treba da se održava nakon sterilizacije i tokom liofilizacije. Filter koji se koristi za održavanje integriteta liofilizatora steriliše se pre svake upotrebe sistema, i rezultati ispitivanja integriteta su deo sertifikovanja/puštanja serije u promet. Učestalost ispitivanja integriteta vakuuma/propuštanja komore treba da bude dokumentovana, i maksimalno dozvoljeno propuštanje vazduha u liofilizator određuje se i proverava na početku svakog ciklusa.

8.125. Provera tacni za liofilizator vrši se redovno da bi se obezbedilo da tacne nisu deformisane ili oštećene.

8.126. Tačke koje je potrebno uzeti u obzir prilikom dizajna punjenja (i pražnjenja, ukoliko je liofilizirani materijal još uvek nezaptiven i izložen), uključuju, ali nisu ograničene na:

i. Šema punjenja (tovara) liofilizatora treba da bude precizirana i dokumentovana.

ii. Transfer delimično zatvorenih kontejnera u liofilizator treba da se obavlja u uslovima A klase čistoće vazduha u svakom trenutku, i rukovanje treba da se vrši na način koji minimizira direktnu intervenciju operatera. Tehnologije kao što su transportni/prenosni sistemi ili pokretni sistemi za transfer (npr. kolica za transfer u prostoru čiste klase vazduha, pokretne radne jedinice sa jednosmernim tokom vazduha) treba da se koriste da bi se obezbedilo održavanje čistoće sistema za transfer delimično zatvorenih kontejnera. Alternativno, ukoliko je opravdano validacijom, tacne koje su zatvorene u prostoru A klase čistoće vazduha i ne otvaraju se dok se u prostoru B klase čistoće vazduha mogu se koristi za zaštitu delimično zatvorenih bočica (npr. adekvatno zatvorene kutije).

iii. Transportni uređaji i ventilacija prostora za punjenje ne treba negativno da utiču na model toka vazduha.

iv. Nezaptiveni kontejneri (kao što su delimično zatvorene bočice) treba da se održavaju u uslovima A klase čistoće vazduha i obično treba da budu odvojeni od operatera fizičkom barijerom ili bilo kojom drugom odgovarajućom merom.

v. Ukoliko zatvaranje čepovima nije završeno pre otvaranja komore liofilizatora, proizvod koji je uklonjen iz liofilizatora treba da ostane u uslovima A klase čistoće vazduha tokom naknadnog rukovanja.

vi. Posuđe/pribor koje se koristi tokom punjenja i pražnjenja liofilizatora (npr. tacne, vreće, uređaji za postavljanje, pincete) treba da budu sterilni.

Zatvoreni sistemi

8.127. Upotreba zatvorenih sistema može da smanji rizik od mikrobiološke, čestične i hemijske kontaminacije iz neposrednog okruženja. Zatvoreni sistemi uvek treba da budu dizajnirani tako da smanjuju potrebu za ručnim manipulacijama i sa njima povezane rizike.

8.128. Veoma je važno da se obezbedi sterilnost svih površina koje dolaze u kontakt sa proizvodom u zatvorenim sistemima koji se koriste za aseptične procese. Dizajn i izbor bilo kog zatvorenog sistema koji se koristi za aseptičan proces treba da obezbedi održavanje sterilnosti. Povezivanje sterilne opreme (npr. cevi/cevovod) sa transfer linijom sterilisanog proizvoda nakon terminalne sterilizacije filtracijom treba da bude dizajnirano za aseptično povezivanje (npr. pomoću internih/unutrašnjih sterilnih konektora).

8.129. Neophodna je primena odgovarajućih mera da bi se obezbedio integritet komponenti koje se koriste u aseptičnim konekcijama. Načini kojima se ovo postiže treba da budu određeni i obuhvaćeni strategijom CCS. Neophodno je razmotriti odgovarajuća ispitivanja integriteta sistema kada postoji rizik ugrožavanja sterilnosti proizvoda. Procena dobavljača treba da uključuje upoređivanje podataka u vezi sa potencijalnim vrstama kvara koji mogu dovesti do gubitka sterilnosti sistema.

8.130. Okruženje u kome se nalaze zatvoreni sistemi treba da bude u skladu sa njihovom dizajnom i procesima koji se obavljaju. Za aseptičan proces kao i u slučaju kada postoji bilo kakav rizik koji ugrožava integritet sistema, sistem treba da se nalazi u prostoru A klase čistoće vazduha. Ukoliko se dokaže da sistem ostaje integralan pri svakoj upotrebi (npr. ispitivanjem pritiska i/ili monitoringom), zatvoreni sistem može da se nalazi u prostoru niže klase čistoće vazduha. Svaki transfer između klasifikovanog prostora treba detaljno da se proceni (videti tačku 4.10). Ukoliko zatvoreni sistem treba da se otvori (npr. radi servisiranja linije za proizvodnju balka), ovo se vrši u klasifikovanom prostoru koji odgovara materijalima (npr. prostor C klase čistoće za procese sa terminalnom sterilizacijom ili prostor A klase za aseptične procese) ili treba da bude podvrgnut daljem čišćenju i dezinfekciji (i sterilizaciji u slučaju aseptičnih procesa).

Sistemi za jednokratnu upotrebu (single-use systems - SUS)

8.131. Sistemi za jednokratnu upotrebu (SUS) su one tehnologije koje se koriste u proizvodnji sterilnih proizvoda kao alternativa opremi za višekratnu upotrebu. SUS mogu biti pojedinačne komponente ili sastavljeni od više komponenti kao što su: vreće, filteri, cevi, konektori, ventili, kontejneri za skladištenje i senzori. Sistemi za jednokratnu upotrebu treba da budu dizajnirani tako da smanjuju potrebu za manipulacijama i složenost manuelnih intervencija.

8.132. Postoje određeni specifični rizici koji su povezani sa SUS i koje je neophodno proceniti u okviru CCS strategije. Ovi rizici uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Interakciju između proizvoda i površina koje dolaze u kontakt sa proizvodom (kao što je adsorpcija, ili migracija sastojaka (lechables/extractables)),

ii. Fragilnu prirodu sistema u poređenju sa fiksnim sistemima za višekratnu upotrebu,

iii. Povećanje broja i složenosti manuelnih operacija (uključujući proveru i rukovanje sistemom) i izvedenih veza,

iv. Složenost montiranja,

v. Ispitivanja integriteta pre i posle upotrebe filtera za sterilizaciju (videti tačku 8.87),

vi. Rizik od pukotina i propusnosti,

vii. Mogućnost ugrožavanja sistema na mestu otvaranja spoljašnjeg pakovanja,

viii. Rizik od kontaminacije česticama.

8.133. Procesi sterilizacije SUS sistema treba da budu validirani i da se dokaže da nemaju negativan uticaj na performanse sistema.

8.134. Procena dobavljača sistema za jednokratnu upotrebu uključujući sterilizaciju je od ključnog značaja za izbor i upotrebu ovih sistema. Neophodno je izvršiti proveru obezbeđenja sterilnosti za sterilne SUS sisteme kao deo kvalifikacije dobavljača, a dokaz o sterilizaciji svake jedinice treba proveriti prilikom prijema.

8.135. Procena adsorpcije i reaktivnosti proizvoda sa površinama koje dolaze u kontakt sa proizvodom vrši se u uslovima procesa.

8.136. Neophodno je izvršiti procenu profila sastojaka SUS sistema koji mogu da migriraju u proizvod (lechables/extractables) i svakog uticaja na kvalitet proizvoda, posebno kada je sistem izrađen od materijala na bazi polimera. Procenu treba izvršiti za svaku komponentu/sastojak kako bi se procenila primenljivost podataka o profilu sastojka koji može da migrira (extractables profile). Za komponente za koje se smatra da predstavljaju veliki rizik u pogledu supstanci koje mogu da migriraju (lechables), uključujući i one koje mogu da apsorbuju pripremljene materijale ili one sa produženim vremenom kontakta sa materijalom, neophodno je uzeti u obzir procenu studija profila supstanci koje mogu da migriraju, uključujući i bezbednosna pitanja. Ukoliko se primenjuju simulirani uslovi procesa, oni treba precizno da odražavaju stvarne uslove proizvodnog procesa i da budu zasnovani na naučnom obrazloženju.

8.137. Dizajn SUS sistema treba da omogući održavanje integriteta tokom proizvodnog procesa u predviđenim operativnim uslovima. Potrebno je obratiti pažnju na integritet strukture komponenti za jednokratnu upotrebu kada one mogu biti izložene ekstremnijim uslovima (npr. procesu zamrzavanja i odmrzavanja) tokom rutinskog proizvodnog procesa ili transporta. Ovo treba da uključuje proveru da interni/unutrašnji sterilni konektori (termički i mehanički zaptiveni) ostaju neoštećeni u ovim uslovima.

8.138. Potrebno je uspostaviti kriterijume prihvatljivosti koji se primenjuju za SUS sisteme i koji odgovaraju rizicima ili kritičnosti proizvoda i njegovih procesa. Svaki deo SUS sistema treba proveriti prilikom prijema, da bi se utvrdilo da li je izrađen, isporučen i dostavljen u skladu sa odobrenom specifikacijom. Neophodno je izvršiti vizuelnu proveru spoljašnjeg pakovanja (npr. izgled spoljašnjeg kartona, kesice proizvoda), etikete i priloženih dokumenata (npr. sertifikat o usklađenosti i dokaz o sterilizaciji), i dokumentovati pre upotrebe.

8.139. Kritične operacije manuelnog rukovanja SUS sistemom, kao što su montaža i konekcije, treba da budu predmet odgovarajućih kontrola i verifikovane tokom APS simulacije.

9. Ambijentalni i monitoring procesa

Opšte odredbe

9.1. Program ambijentalnog monitoringa i monitoringa procesa na mestu proizvodnje čini deo celokupne CCS strategije i primenjuje se za praćenje kontrola osmišljenih za smanjenje rizika od mikrobiološke i čestične kontaminacije. Treba napomenuti da je pouzdanost svakog od elemenata sistema monitoringa (živi mikroorganizmi, nežive čestice i APS simulacija), kada se razmatra izolovano, ograničena, i ne treba da se pojedinačno smatraju indikatorima asepse, odnosno odsustva mikroorganizama u svim njihovim oblicima. Kada se razmatraju zajedno, rezultati pomažu u potvrđivanju pouzdanosti dizajna, validacije i rada sistema koji se prati.

9.2. Ovaj program se obično sastoji od sledećih elemenata:

i. Ambijentalni monitoring - ukupan broj čestica,

ii. Ambijentalni i monitoring osoblja - žive čestice,

iii. Temperatura, relativna vlažnost i druge specifične karakteristike,

iv. Simulacija aseptičnog procesa - APS (samo za aseptično proizveden proizvod).

9.3. Informacije iz ovih sistema treba da se koriste za rutinsko sertifikovanje/puštanje serije u promet i za periodičnu procenu tokom preispitivanja procesa ili istrage. Ovo se primenjuje i na terminalnu sterilizaciju i na aseptične procese, međutim, kritičnost uticaja može da se razlikuje u zavisnosti od proizvoda i tipa procesa.

Ambijentalni i monitoring procesa

9.4. Program ambijentalnog monitoringa treba da se uspostavi i dokumentuje. Svrha programa ambijentalnog monitoringa je da:

i. Obezbedi sigurnost da čiste sobe i oprema za rad u čistom prostoru kontinuirano obezbeđuju okruženje odgovarajuće čistoće vazduha, u skladu sa projektnim i regulatornim zahtevima.

ii. Efikasno identifikuje odstupanja od limita ambijentalnih uslova koja pokreću istragu i procenu rizika po kvalitet proizvoda.

Procene rizika treba da se izvrše kako bi se uspostavio ovaj sveobuhvatni program ambijentalnog monitoringa, odnosno odredila mesta uzorkovanja, učestalost monitoringa, metode monitoringa i uslovi inkubacije (npr. vreme, temperatura(e), aerobni i/ili anaerobni uslovi).

Ove procene rizika treba da budu sprovedene na osnovu detaljnog poznavanja: ulaznih parametara (inputa) procesa i finalnog proizvoda, postrojenja, opreme, kritičnosti specifičnih procesa i koraka, relevantnih operacija, podataka rutinskog monitoringa, podataka monitoringa dobijenih tokom kvalifikacije i poznavanja tipične mikrobiološke flore izolovane iz okruženja.

Procena rizika treba da uključuje određivanje kritičnih lokacija za monitoring, onih lokacija na kojima prisustvo mikroorganizama tokom proizvodnog procesa može da ima uticaj na kvalitet proizvoda (npr. prostor A klase čistoće vazduha, prostor za aseptične procese i prostor B klase čistoće vazduha koji je direktno povezan sa prostorom A klase čistoće vazduha). Razmatranje i drugih podataka kao što su studije vizuelizacije toka vazduha treba uključiti u procenu rizika.

Ove procene rizika treba redovno da se preispituju kako bi se potvrdila efikasnost programa ambijentalnog monitoringa na mestu proizvodnje. Program monitoringa treba razmotriti u ukupnom kontekstu analize trenda i CCS strategije za proizvodnu lokaciju/mesto proizvodnje.

9.5. Rutinski monitoring čistih soba, opreme za rad u čistom prostoru i osoblja treba da se obavlja u toku svih kritičnih faza proizvodnog procesa, uključujući i podešavanje opreme.

9.6. Ostale karakteristike kao što su temperatura i relativna vlažnost treba da se kontrolišu u opsezima koji su u skladu sa zahtevima za proizvod/proizvodni proces/osoblje i da podržavaju održavanje definisanih standarda čistoće (npr. za A ili B klasu čistoće vazduha).

9.7. Monitoring u A klasi čistoće vazduha treba da pokaže održavanje uslova za aseptični proces tokom kritičnih operacija. Monitoring se vrši na lokacijama koje predstavljaju najveći rizik za kontaminaciju površina sterilne opreme, kontejnera za proizvod, zatvarača i proizvoda. Odabir lokacija za monitoring i orijentacija i pozicioniranje uređaja za uzorkovanje treba da budu opravdani i odgovarajući za dobijanje pouzdanih podataka iz kritičnih zona.

9.8. Metode uzorkovanja ne treba da predstavljaju rizik za kontaminaciju proizvodnih operacija.

9.9. Za rezultate monitoringa živih mikroorganizama i ukupnog broja čestica neophodno je odrediti odgovarajuće nivoe upozorenja i akcionih limita. Maksimalni akcioni limiti za ukupan broja čestica su navedeni u Tabeli 5, a maksimalni akcioni limiti za žive mikroorganizme su navedeni u Tabeli 6. Međutim, strožiji akcioni limiti mogu se primenjivati na osnovu praćenja trenda podataka, prirode procesa ili ukoliko je tako određeno u okviru CCS strategije. Nivoi upozorenja za žive mikroorganizme i ukupan broj čestica utvrđuju se na osnovu rezultata kvalifikacionih testova za čistu sobu i periodično se preispituju na osnovu kontinuiranog praćenja trenda podataka.

9.10. Nivoi upozorenja za A klasu čistoće vazduha (samo ukupan broj čestica), B klasu čistoće vazduha, C klasu čistoće vazduha i D klasu čistoće vazduha treba da budu određeni tako da mogu da se identifikuju i rešavaju negativni trendovi (npr. broj događaja ili pojedinačni događaji koji ukazuju na pogoršanje ambijentalne kontrole).

9.11. Procedure monitoringa treba da definišu pristup praćenja trendova. Trendovi treba da uključuju, ali nisu ograničeni na:

i. Rastući broj odstupanja od akcionih limita ili nivoa upozorenja,

ii. Uzastopna odstupanja od nivoa upozorenja,

iii. Redovno, ali izolovano odstupanje od akcionih limita koje može imati zajednički uzrok, (npr. pojedinačna odstupanja koja uvek prate plansko preventivno održavanje),

iv. Izmene u vrsti i broju mikrobiološke flore i predominantnost specifičnih organizama. Posebnu pažnju treba posvetiti "oporavljenim" organizmima koji može ukazivati na gubitak kontrole, pogoršanje čistoće ili ukazuje na organizme koje je teško kontrolisati, kao što mikroorganizmi koji formiraju spore i plesni.

9.12. Monitoring čistih soba C i D klase čistoće u radu treba da se vrši na osnovu podataka prikupljenih tokom kvalifikacije i rutinskih podataka kako bi se omogućila efikasna analiza trenda. Zahtevi za nivoe upozorenja i akcione limite zavise od prirode operacija koje se obavljaju. Akcioni limiti mogu biti strožiji od onih navedenih u Tabeli 5 i Tabeli 6.

9.13. Ukoliko su akcioni limiti prekoračeni, operativne procedure treba da propišu istragu osnovnog uzroka, procenu potencijalnog uticaja na proizvod (uključujući serije proizvedene između monitoringa i izveštavanja) i zahteve za korektivne i preventivne mere. Ukoliko su nivoi upozorenja prekoračeni, operativne procedure treba da propišu procenu i naknadno praćenje (*follow-up*), uključujući razmatranje istrage i/ili korektivnih mera kako bi se izbegao bilo kakav dalji negativan uticaj na ambijentalne uslove.

Ambijentalni monitoring - ukupan broj čestica

9.14. Program monitoringa ukupnog broja čestica treba da se uspostavi da bi se dobili podaci za procenu potencijalnih rizika od kontaminacije i obezbedilo održavanje kvalifikovanih ambijentalnih uslova za sterilne operacije.

9.15. Limiti za ambijentalni monitoring koncentracije čestica u vazduhu za svaki klasifikovani prostor dati su u Tabeli 5.

Tabela 5: Maksimalna dozvoljena ukupna koncentracija čestica za praćenje

Klasa čistoće vazduha	Maksimalni limiti za ukupan broj čestica ≥ 0,5 μm/m^3		Maksimalni limiti za ukupan broj čestica ≥ 5 μm/m^3	
	u mirovanju	u radu	u mirovanju	u radu
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	Nije unapred određeno (a)	29 300	Nije unapred određeno (a)

(a) Operativni limiti za D klasu čistoće vazduha nisu unapred određeni. Proizvođač treba da odredi limite za stanje "u radu" na osnovu procene rizika i rutinskih podataka, ukoliko je primenljivo.

Napomena 1: Limiti čestica dati u tabeli za stanje "u mirovanju" treba da se postignu nakon kratkog perioda "čišćenja" definisanog tokom kvalifikacije (vrednost u smernicama je manje od 20 minuta) u stanju bez osoblja, nakon završetka operacija (videti tačku 4.29).

Napomena 2: Povremena indikacija broja makro čestica, posebno ≥ 5 μm, u okviru A klase čistoće vazduha može se smatrati lažnim rezultatom zbog elektronskog šuma, zalutalog svetla, slučajnog gubitka, itd. Međutim, uzastopan ili redovan broj niskih nivoa može ukazivati na moguću pojavu kontaminacije i treba da se istraži. Takvi događaji mogu ukazivati na propust sistema za filtraciju dovoda vazduha u sobu, propust/kvar opreme, ili takođe može pouzdano da ukazuje na lošu praksu tokom podešavanja i rutinskog rada mašine.

9.16. Praćenje čestica za A klasu čistoće vazduha treba vršiti tokom celog trajanja kritičnog procesa, uključujući i instaliranje/sklapanje opreme.

9.17. Prostor A klase čistoće vazduha treba kontinuirano pratiti (za čestice ≥0,5 i ≥5 μm), i sa odgovarajućom brzinom toka uzorka (najmanje 28 litara (1ft3) u minuti) kako bi sve intervencije, prolazni događaji i bilo kakav propust sistema bili zabeleženi. Sistem treba često da bude u korelaciji sa svakim pojedinačnim rezultatom uzorka, sa nivoima upozorenja i akcionim limitima, i sa takvom učestalošću uzorkovanja da se svako potencijalno odstupanje može identifikovati blagovremeno i na njega blagovremeno odgovoriti/reagovati. Alarmi treba da se aktiviraju ukoliko su nivoi upozorenja prekoračeni. Procedure treba da definišu mere koje je potrebno preduzeti kao odgovor na alarme, uključujući razmatranje dodatnog mikrobiološkog monitoringa.

9.18. Preporučuje se da se sličan sistem koristi za prostor B klase čistoće vazduha, iako se učestalost uzorkovanja može smanjiti. Monitoring prostora B klase čistoće vazduha treba vršiti sa takvom učestalošću i odgovarajućom veličinom uzorka da program beleži svako povećanje nivoa kontaminacije i propust sistema. Ukoliko su nivoi upozorenja prekoračeni, alarmi treba da se aktiviraju.

9.19. Pri odabiru sistema monitoringa treba da se uzme u obzir svaki rizik koji potiče od materijala koji se koriste u proizvodnoj operaciji (npr. oni koji uključuju žive organizme, praškaste proizvode ili radiofarmaceutike) i koji mogu dovesti do bioloških, hemijskih ili radijacionih opasnosti.

9.20. U slučaju prisustva kontaminanata poreklom iz procesa koji se obavlja i koji mogu potencijalno da oštete brojač čestica ili koji predstavljaju opasnost (npr. živi organizmi, praškasti proizvodi i opasnosti od zračenja), učestalost i strategija koja se primenjuju treba da budu takvi da obezbede klasifikaciju ambijentalnih uslova prostora pre i posle izlaganja riziku. Neophodno je razmotriti učestaliji monitoring živih mikroorganizama kako bi se obezbedio sveobuhvatni monitoring procesa. Takođe, monitoring treba da se vrši i tokom simuliranih operacija. Takve operacije treba obavljati u odgovarajućim intervalima. Pristup treba da bude definisan u CCS strategiji.

9.21. Veličina uzoraka za monitoring koji su uzeti pomoću automatizovanih sistema obično je rezultat funkcije brzine uzorkovanja tim sistemom. Nije neophodno da zapremina uzorka bude ista kao ona koja se koristi za formalnu klasifikaciju čistih soba i opreme za rad u čistoj sobi. Zapremine uzoraka za monitoring treba da budu opravdane/obrazložene.

Ambijentalni i monitoring osoblja - živi mikroorganizmi

9.22. Kada se obavljaju aseptične operacije, mikrobiološki monitoring treba da se sprovodi često primenom kombinacije metoda kao što su taložne ploče, volumetrijsko uzorkovanje vazduha, uzorkovanje sa rukavica, odeće i površina (npr. brisevi i kontaktne ploče). Korišćeni metod uzorkovanja treba da bude opravdan u okviru CCS strategije i treba da se pokaže da nema štetan uticaj na modele toka vazduha u prostoru A i B klase čistoće vazduha. Monitoring čistih soba i površina opreme treba da se obavlja na kraju operacije.

9.23. Monitoring živih čestica treba da se obavlja u čistim sobama i kada se u njima ne odvijaju uobičajene proizvodne operacije (npr. nakon dezinfekcije, pre početka proizvodnje, po završetku procesa proizvodnje serije i nakon perioda zastoja), kao i u povezanim sobama koje nisu korišćene, kako bi se identifikovali potencijalni incidenti kontaminacije koji mogu uticati na kontrole u čistim sobama. U slučaju incidenta, mogu se odrediti dodatna mesta uzorkovanja kao potvrda efikasnosti korektivnih mera (npr. čišćenje i dezinfekcija).

9.24. Kontinuirani monitoring živih mikroorganizama u vazduhu u prostoru A klase čistoće vazduha (npr. uzorkovanje vazduha ili taložne ploče) treba sprovoditi tokom celog trajanja kritičnog procesa, uključujući montažu opreme (aseptično podešavanje) i kritični proces. Sličan pristup treba razmotriti za čiste sobe B klase čistoće vazduha na osnovu rizika od uticaja na aseptični proces. Monitoring treba da se vrši na takav način da sve intervencije, prolazni događaji i svako pogoršanje sistema bude zabeleženo, i da se izbegne svaki rizik izazvan intervencijama u okviru operacija monitoringa.

9.25. Procena rizika treba da obuhvati procenu mesta uzorkovanja, vrste i učestalosti monitoringa osoblja, u skladu sa aktivnostima koje se obavljaju i blizinom kritičnih prostora. Monitoring treba da uključi uzorkovanje osoblja u periodičnim intervalima tokom procesa. Uzorkovanje osoblja treba da se vrši na način koji neće ugroziti proces. Posebnu pažnju treba posvetiti monitoringu osoblja nakon njihovog uključivanja u kritične intervencije (minimum rukavice, ali može biti potreban i monitoring delova odeće u zavisnosti od procesa) i nakon svakog izlaska iz čiste sobe B klase čistoće vazduha (rukavice i odeća). Ukoliko se monitoring rukavica vrši nakon kritičnih intervencija, neophodno je zameniti spoljne rukavice pre nastavka aktivnosti. Ukoliko se vrši monitoring odeće nakon kritičnih intervencija, odeću treba zameniti pre nastavka aktivnosti u čistoj sobi.

9.26. Mikrobiološki monitoring osoblja treba obavljati u prostoru A i B klase čistoće vazduha. Ukoliko su operacije manuelne (npr. aseptična izrada ili punjenje), povećani rizik povećava značaj mikrobiološkog monitoringa odeće i obrazlaže se u okviru CCS strategije.

9.27. Ukoliko rutinski monitoring vrši osoblje iz proizvodnje, ovo treba da bude predmet redovnog nadzora od strane Sektora kvaliteta (videti tačku 8.19).

9.28. Proizvođači treba da razmotre usvajanje odgovarajućih alternativnih monitoring sistema kao što su brze metode kako bi se ubrzala detekcija problema mikrobiološke kontaminacije i smanjio rizik za proizvod. Ove brze i automatizovane metode mikrobiološkog monitoringa mogu se usvojiti nakon što se kroz validaciju dokaže njihovu ekvivalentnost ili superiornost u odnosu na ustanovljene metode.

9.29. Metode uzorkovanja i oprema koja se koristi treba da budu u potpunosti razumljivi i treba da se primenjuju procedure za pravilan rad i interpretaciju dobijenih rezultata. Propratni podaci o efikasnosti oporavka primenom izabranih metoda uzorkovanja treba da budu dostupni.

9.30. Akcioni limiti za kontaminaciju živim mikroorganizmima prikazani su u Tabeli 6.

Tabela 6: Maksimalni akcioni limiti za kontaminaciju živim mikroorganizmima

Klasa čistoće vazduha	Uzorak vazduha CFU /m³	Taložne ploče (dijametar 90 mm) CFU /4 sata (a)	Kontaktne ploče (dijametar 55 mm), CFU /ploča (b)	Otisak rukavice, uključujući 5 prstiju obe ruke CFU /rukavica
A	Nema rasta (c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Taložne ploče treba da budu izložene u prostoru A i B klase čistoće vazduha tokom trajanja operacija (uključujući i podešavanje opreme) i da se zamene kao što je zahtevano nakon najviše 4 sata (vreme izlaganja treba da bude određeno na osnovu validacije, uključujući studije oporavka i ne treba da ima nikakav negativan uticaj na podobnost korišćene hranljive podloge).

- Za prostor C i D klase čistoće vazduha, vreme (najviše 4 sata) i učestalost izlaganja taložnih ploča treba da budu zasnovani na upravljanju rizikom kvaliteta (QRM).

- Pojedinačne taložne ploče mogu da budu izložene manje od 4 sata.

(b) Navedeni limiti za kontaktne ploče primenjuju se na opremu, čistu sobu i površine odeće u prostoru A i B klase čistoće vazduha. Rutinski monitoring odeće obično nije potreban za prostor C i D klase čistoće vazduha, u zavisnosti od njihove namene.

(c) Treba napomenuti da svaki rast mikrobiološke kontaminacije u prostoru A klase čistoće vazduha treba da rezultira istragom.

Napomena 1: Treba napomenuti da su metode monitoringa navedene u gornjoj tabeli primeri i da se druge metode mogu koristiti pod uslovom da ispunjavaju cilj da obezbede informacije tokom celokupnog kritičnog procesa kada proizvod može da bude kontaminiran (npr. aseptično podešavanje linije, aseptični proces, punjenje i pražnjenje liofilizatora).

Napomena 2: Limiti iskazani u CFU primenjuju se u celom dokumentu. Ukoliko se koriste različite ili nove tehnologije koje rezultate predstavljaju na način koji ne podrazumeva CFU, proizvođač je dužan da naučno opravda primenjene limite i ukoliko je moguće da ih poveže sa CFU.

9.31. Mikroorganizmi koji su detektovani u prostoru A i B klase čistoće vazduha treba da se identifikuju do nivoa vrste i da se proceni potencijalni uticaj takvih mikroorganizama na kvalitet proizvoda (za svaku uključenu seriju) i ukupno stanje kontrole. Neophodno je razmotriti identifikaciju mikroorganizama detektovanih u prostoru C i D klase čistoće vazduha (na primer ukoliko se prekorače akcioni limiti ili nivoi upozorenja) ili nakon izolacije organizama koji mogu ukazivati na gubitak kontrole, pogoršanje čistoće, ili koje je teško kontrolisati kao što su mikroorganizmi koji formiraju spore i plesni, i sa dovoljnom učestalošću u cilju ažurnog poznavanja tipične flore u ovim prostorima.

Simulacija aseptičnog procesa (APS) (poznata i kao media fill)

9.32. Periodična provera efikasnosti primenjenih kontrola za aseptične procese treba da uključuje APS, korišćenjem sterilne hranljive podloge i/ili surogata umesto proizvoda. APS ne treba smatrati primarnim načinom za validaciju aseptičnog procesa ili aspekata aseptičnog procesa. Efikasnost aseptičnog procesa treba odrediti kroz dizajn procesa, poštovanje farmaceutskog sistema kvaliteta i kontrole procesa, obuke i evaluaciju podataka monitoringa. Odabir odgovarajuće hranljive podloge i/ili surogata treba da se vrši na osnovu sposobnosti hranljive podloge i/ili surogata da imitiraju fizičke karakteristike proizvoda za koje je procenjeno da predstavljaju rizik za sterilnost proizvoda tokom aseptičnog procesa. Kada faze procesa mogu indirektno uticati na održivost bilo koje unesene mikrobiološke kontaminacije, (npr. aseptično proizvedeni polučvrsti proizvodi, praškovi, čvrsti materijali, mikrosfere, lipozomi i druge formulacije u kojima se proizvod hladi ili zagreva ili liofilizuje), neophodno je uspostaviti alternativne postupke koji prikazuju operacije na najbliži mogući način. Ukoliko se u delovima APS koriste surogat materijali, kao što su puferi, surogat materijal ne treba da inhibira rast bilo kakve potencijalne kontaminacije.

9.33. APS treba da na najbliži mogući način imitira rutinski aseptični proizvodni proces i da uključuje sve kritične proizvodne korake, posebno sledeće:

i. APS treba da proceni sve aseptične operacije koje se sprovode nakon ciklusa sterilizacije i dekontaminacije materijala koji se koriste u procesu do tačke zatapanja kontejnera.

ii. Za formulacije koje ne mogu da se filtriraju, neophodno je proceniti sve dodatne aseptične korake.

iii. Ukoliko se aseptična proizvodnja vrši u inertnoj atmosferi, u simulaciji procesa inertni gas treba da bude zamenjen vazduhom osim u slučaju kada je predviđena anaerobna simulacija.

iv. U procesima koji zahtevaju dodavanje sterilnih praškova treba koristiti prihvatljiv surogat materijal u istim kontejnerima kao što su oni koji se koriste u procesu koji se procenjuje.

v. Neophodno je izbegavati zasebne simulacije pojedinačnih operacija (npr. procesi koji uključuju sušenje, mešanje, mlevenje i podelu sterilnog praška). Svaka primena pojedinačnih simulacija treba da bude podržana dokumentovanim obrazloženjem i da obezbedi da pojedinačne simulacije zbirno i dalje u potpunosti pokrivaju ceo proces.

vi. Postupak simulacije procesa za liofilizirane proizvode treba da uključuje ceo lanac aseptičnog proizvodnog procesa uključujući punjenje proizvoda, prenos, punjenje liofilizatora, reprezentativno trajanje zadržavanja u komori, pražnjenje liofilizatora i zatapanje/zaptivaranje kontejnera sa proizvodom, pod određenim, dokumentovanim i opravdanim uslovima koji predstavljaju "najgori slučaj" operativnih parametara.

vii. Simulacija procesa liofilizacije treba da oponaša sve aspekte procesa, osim onih koji mogu uticati na održivost ili oporavak kontaminanata. Na primer, neophodno je izbegavati ključanje ili stvarno zamrzavanje rastvora. Faktori koji se razmatraju pri određivanju APS dizajna uključuju, ukoliko je primenljivo:

- Upotrebu vazduha za razbijanje vakuuma umesto azota ili drugih procesnih gasova.

- Simulaciju maksimalnog intervala od sterilizacije liofilizatora do njegove upotrebe.

- Simulaciju maksimalnog vremenskog perioda između filtracije i liofilizacije.

- Kvantitativne aspekte "najgoreg slučaja" situacija, npr. punjenje najvećeg broja tacni, simulacija najdužeg trajanja punjenja liofilizatora kada je komora otvorena ka okruženju.

9.34. APS treba da uzme u obzir različite aseptične manipulacije i intervencije za koje se zna da se odvijaju tokom normalne proizvodnje, kao i "najgori slučaj" situacija, i da uzme u obzir sledeće:

i. Inherentne (predviđene) i korektivne intervencije reprezentativne za rutinski proces treba da se sprovode na takav način i onoliko često koliko se sprovode tokom rutinskog aseptičnog procesa.

ii. Uključivanje i učestalost intervencija tokom APS treba da budu zasnovani na procenjenim rizicima za sterilnost proizvoda.

9.35. APS ne treba da se koristi za opravdavanje postupaka koji predstavljaju nepotrebne rizike kontaminacije.

9.36. Prilikom izrade APS plana, treba uzeti u obzir sledeće:

i. Identifikaciju uslova "najgoreg slučaja" koji pokrivaju relevantne varijable, kao što su veličina kontejnera i brzina linije, i njihov uticaj na proces. Ishod procene treba da opravda izabrane varijable.

ii. Određivanje reprezentativnih veličina kombinacija kontejnera/zatvarača koje će se koristiti za validaciju. Grupisanje (bracketing) ili matrični pristup može da se razmotri za validaciju iste konfiguracije kontejnera/zatvarača za različite proizvode pri čemu je ekvivalencija procesa naučno opravdana.

iii. Maksimalno dozvoljeno vreme stajanja (holding time) za sterilne proizvode i opremu izloženu tokom aseptičnog procesa.

iv. Zapremina punjenja po kontejneru, koja treba da bude dovoljna da obezbedi da medijum bude u kontaktu sa svim površinama opreme i komponenti koje mogu direktno kontaminirati sterilni proizvod. Zapremina punjenja treba da obezbedi dovoljno praznog prostora iznad sadržaja napunjenog kontejnera, za podršku potencijalnom rastu mikroorganizama i da obezbedi da se zamućenje može detektovati tokom provere.

v. Zahtev za zamenu vazduhom bilo kog inertnog gasa koji se koristi u rutinskom aseptičnom proizvodnom procesu osim ukoliko nije predviđena anaerobna simulacija. U ovim situacijama neophodno je razmotriti uključivanje povremenih anaerobnih simulacija u okviru ukupne strategije validacije (videti tačku 9.33 podtačku iii).

vi. Izabrane hranljive podloge treba da budu sposobne da obezbede rast određenih grupa poredbenih mikroorganizama kako je opisano u relevantnoj farmakopeji i odgovarajućih reprezentativnih lokalnih izolata.

vii. Metod detekcije mikrobiološke kontaminacije treba da bude naučno opravdan kako bi se obezbedilo da kontaminacija bude pouzdano identifikovana.

viii. Vreme trajanja simulacije procesa treba da bude dovoljno dugo da testira proces, operatere koji vrše intervencije, promene smena i sposobnost okruženja u kome se vrši proces da obezbedi odgovarajuće uslove za proizvodnju sterilnog proizvoda.

ix. Ukoliko je rad kod proizvođača organizovan u različitim ili produženim smenama, APS simulacija treba da bude osmišljena tako da obuhvati faktore specifične za ove smene za koje se procenjuje da predstavljaju rizik za sterilnost proizvoda, na primer maksimalno vreme trajanja tokom kojeg operater može biti prisutan u čistoj sobi.

x. Simulaciju uobičajenih prekida aseptične proizvodnje tokom kojih dolazi do zastoja procesa (npr. promene smena, dopunjavanje posuda za doziranje, uvođenje dodatne opreme).

xi. Sprovođenje ambijentalnog monitoringa na način kako je potrebno za rutinsku proizvodnju, sprovodi se i tokom celog trajanja simulacije procesa.

xii. U slučaju kampanjske proizvodnje, kao što je primena tehnologija barijera (Barrier Technologies) ili proizvodnja sterilnih aktivnih supstanci, neophodno je osmisliti i sprovesti simulaciju procesa kojom se simuliraju rizici povezani sa početkom i završetkom kampanje i dokazati da trajanje kampanje ne predstavlja nikakav rizik.

xiii. Sprovođenje "APS za završetak proizvodnje ili kampanju" može se koristiti kao dodatno obezbeđenje ili u svrhu istrage; međutim, ova primena treba da bude opravdana u CCS i ne treba da bude zamena za rutinsku APS simulaciju. Ukoliko se primenjuje, treba dokazati da bilo koji rezidualni proizvod ne utiče negativno na oporavak od bilo koje potencijalne mikrobiološke kontaminacije.

9.37. Za sterilne aktivne supstance, veličina serije treba da bude dovoljno velika da simulira rutinsku operaciju, najgori slučaj operacija intervencije i da pokrije sve površine koje mogu doći u kontakt sa sterilnim proizvodom. Dodatno, svi simulirani materijali (surogati ili hranljive podloge) treba da budu podvrgnuti mikrobiološkoj proceni. Materijali za simulaciju treba da budu dovoljni za odgovarajuću procenu procesa koji se simulira i ne treba da ugroze oporavak mikroorganizama.

9.38. APS treba da se sprovodi kao deo inicijalne validacije sa najmanje tri uzastopna zadovoljavajuća simulaciona testa koja pokrivaju sve radne smene u kojima se aseptični proces može odvijati, kao i nakon bilo kakve značajne izmene operativnih praksi, pogona, usluga ili opreme za koje se procenjuje da imaju uticaj na obezbeđenje sterilnosti proizvoda (npr. izmena HVAC sistema, opreme, procesa, broja smena i broja osoblja, zatvaranje glavnog pogona). APS (periodična revalidacija) se obično ponavlja dva puta godišnje (približno svakih šest meseci) za svaki aseptični proces, svaku liniju za punjenje i svaku smenu. Svaki operater treba da učestvuje u najmanje jednoj uspešnoj APS godišnje. Neophodno je razmotriti sprovođenje APS nakon poslednje serije pre planskog stajanja, pre dugih perioda neaktivnosti ili pre stavljanja linije van upotrebe (prestanka rada), ili izmeštanja linije.

9.39. U slučaju kada se primenjuju manuelne operacije (npr. aseptično mešanje ili punjenje), svaki tip kontejnera, zatvarač kontejnera i oprema treba da budu inicijalno validirani sa svakim operaterom koji učestvuje u najmanje 3 uzastopne uspešne APS, i revalidirani u jednoj APS približno na svakih 6 meseci za svakog operatera. Veličina serije za APS treba da simulira onu koja se koristi u rutinskom aseptičnom proizvodnom procesu.

9.40. Broj proizvedenih jedinica (napunjenih) za APS treba da bude dovoljan da efikasno simulira sve aktivnosti koje su reprezentativne za aseptični proizvodni proces. Opravdanje za broj jedinica koje će se napuniti treba da bude jasno obrazloženo u CCS strategiji. Obično, se puni najmanje 5000 do 10000 jedinica. Za male serije (npr. one manje od 5000 jedinica), broj kontejnera za APS treba da bude najmanje jednak veličini proizvodne serije.

9.41. Napunjene APS jedinice treba promućkati, zavrteti ili okrenuti pre inkubacije kako bi se obezbedio kontakt medijuma sa svim unutrašnjim površinama kontejnera. Sve celovite jedinice iz APS simulacije treba da budu inkubirane i procenjene, uključujući i jedinice sa kozmetičkim defektima ili one koje su prošle nedestruktivne inprocesne kontrolne provere. Ukoliko se jedinice odbace tokom simulacije procesa i ne budu inkubirane, one treba da budu uporedive sa jedinicama koje se odbacuju tokom rutinskog punjenja, i samo ukoliko proizvodni SOP-ovi jasno navode ove jedinice moraju da budu uklonjene pod istim okolnostima (tj. vrsta intervencije; lokacija linije; određeni broj uklonjenih jedinica). Ni u kom slučaju ne treba ukloniti više jedinica tokom media fill intervencije nego što bi bilo uklonjeno tokom rutinske proizvodnje. Primeri mogu uključivati one jedinice koje se moraju odbaciti tokom rutinske proizvodnje nakon postupka podešavanja ili nakon određene vrste intervencije. Da bi se proces u potpunosti razumeo i rizici kontaminacije procenili tokom aseptičnog podešavanja ili obaveznih raščišćavanja linija, ove jedinice bi obično trebale da budu odvojeno inkubirane i ne bi nužno trebale da budu uključene u kriterijume prihvatljivosti za APS.

9.42. Ukoliko procesi uključuju materijale koji dolaze u kontakt sa površinama koje su u kontaktu sa proizvodom ali se zatim odbacuju (npr. ispirak/supstance koje mogu da migriraju iz ambalaže - leachables), neophodno je simulirati odbačeni materijal sa hranljivom podlogom i inkubirati kao deo APS simulacije, osim ukoliko se jasno dokaže da ovaj postupak uklanjanja otpada nema uticaj na sterilnost proizvoda.

9.43. Napunjene APS jedinice treba da budu inkubirane u prozirnom kontejneru kako bi se obezbedila vizuelna detekcija rasta mikroorganizama. Ukoliko kontejner sa proizvodom nije proziran (npr. ćilibarno staklo, neprozirna plastika), prozirni kontejneri identične konfiguracije mogu da se koriste kao pomoć u detekciji kontaminacije. Ukoliko ne može da se obezbedi prozirni kontejner identične konfiguracije, neophodno je uspostaviti i validirati odgovarajuću metodu za detekciju rasta mikroorganizama. Mikroorganizmi izolovani iz kontaminiranih jedinica treba da budu identifikovani do nivoa vrste, ukoliko je izvodljivo, da bi se pomoglo u određivanju mogućeg izvora kontaminanta.

9.44. Napunjene APS jedinice treba da budu inkubirane bez nepotrebnog odlaganja kako bi se postigao najbolji mogući oporavak od potencijalne kontaminacije. Izbor uslova i trajanje inkubacije treba da budu naučno opravdani i validirani kako bi se obezbedio odgovarajući nivo osetljivosti detekcije mikrobiološke kontaminacije.

9.45. Po završetku inkubacije:

i. Pregled napunjenih APS jedinica treba da obavlja osoblje koje je adekvatno obučeno i kvalifikovano za detekciju mikrobiološke kontaminacije. Pregled treba sprovoditi u uslovima koji olakšavaju identifikaciju bilo kakve mikrobiološke kontaminacije.

ii. Uzorci napunjenih jedinica treba da budu podvrgnuti pozitivnoj kontroli zasejavanjem sa odgovarajućim opsegom poredbenih organizama i odgovarajućim reprezentativnim lokalnim izolatima.

9.46. Cilj treba da bude nulti rast. U slučaju kada je i jedna jedinica kontaminirana, APS simulacija je neuspešna i neophodno je preduzeti sledeće mere:

i. Istragu radi utvrđivanja najverovatnijeg osnovnog uzroka.

ii. Utvrđivanje i sprovođenje odgovarajućih korektivnih mera.

iii. Kako bi se pokazalo da je proces vraćen u stanje pod kontrolom, neophodno je sprovesti dovoljan broj uspešnih, uzastopnih, ponovljenih APS simulacija (obično najmanje 3).

iv. Hitan pregled svih relevantnih zapisa koji se odnose na aseptičnu proizvodnju od poslednje uspešne APS simulacije.

a) Ishod pregleda zapisa treba da uključi procenu rizika od potencijalnih narušavanja sterilnosti proizvedenih serija od poslednje uspešne APS simulacije.

b) Sve ostale proizvedene serije koje nisu puštene u promet treba da budu uključene u obim istrage. Odluka u vezi sa statusom njihovog puštanja u promet treba da uzme u obzir ishod istrage.

v. Svi proizvodi koji su proizvedeni na liniji nakon neuspešne simulacije procesa treba da budu stavljeni u karantin do uspešnog rešavanja neuspešne simulacije procesa.

vi. Ukoliko istraga osnovnog uzroka ukaže da je neuspeh bio povezan sa aktivnostima operatera, neophodno je preduzeti mere za ograničavanje aktivnosti operatera, sve do sprovođenja reobuke i rekvalifikacije.

vii. Proizvodnja treba da se nastavi samo nakon završetka uspešne revalidacije.

9.47. Sve APS simulacije treba da budu u potpunosti dokumentovane i da uključuju usaglašavanje broja proizvedenih jedinica (npr. napunjene, inkubirane i neinkubirane jedinice). Obrazloženje za napunjene jedinice koje nisu inkubirane treba da bude sadržano u dokumentaciji. Sve intervencije tokom APS simulacije treba da budu evidentirane, uključujući vreme početka i završetka svake intervencije i osobu koja je učestvovala u intervenciji. Svi podaci o mikrobiološkom monitoringu, kao i drugi podaci o ispitivanjima treba da budu evidentirani u zapisu/dokumentaciji o APS seriji.

9.48. Sprovođenje APS simulacije treba prekinuti samo u okolnostima kada pisane procedure zahtevaju da postupanje sa komercijalnim serijama bude identično. Istraga u takvim slučajevima treba da bude dokumentovana.

9.49. Aseptični proces trebalo bi da bude podvrgnut ponavljanju inicijalne validacije ukoliko:

i. Određeni aseptični se proces nije obavljao duže vreme.

ii. Postoji izmena u procesu, opremi, procedurama ili ambijentalnim uslovima koje mogu potencijalno da utiču na aseptični proces ili usled dodavanja novih kontejnera za proizvode ili kombinacija zatvarača i kontejnera.

10. Kontrola kvaliteta (QC)

10.1. Neophodno je da bude na raspolaganju osoblje sa odgovarajućom obukom i iskustvom u mikrobiologiji, obezbeđenju sterilnosti i poznavanju procesa koje će pružiti podršku proizvodnim aktivnostima, režimu ambijentalnog monitoringa i bilo kojoj istrazi u kojoj se procenjuje uticaj mikrobiološki povezanih događaja na bezbednost sterilnog proizvoda.

10.2. Specifikacije za polazne materijale, komponente i proizvode treba da sadrže zahteve za mikrobiološke, čestične i limite endotoksina/pirogena, kada je potreba za ovim ukazana monitoringom i/ili CCS strategijom.

10.3. Ispitivanje prethodnog biološkog opterećenja treba da se izvrši na svim serijama, kako onim koje su proizvedene aseptičnim postupkom, tako i kod terminalno sterilisanih proizvoda, a rezultati se razmatraju u okviru finalnog pregleda dokumentacije o proizvodnji serije. Neophodno je da postoje definisani limiti za prethodno biološko opterećenje neposredno pre završnog filtera za sterilizaciju ili procesa terminalne sterilizacije, koji su u vezi sa efikasnošću metode koja se koristi. Uzorci treba da budu uzeti tako da budu reprezentativni za scenario najgoreg slučaja (npr. na kraju vremena stajanja (hold time)). Kada su postavljeni "preterani" parametri sterilizacije (overkill) za proizvode koji se sterilišu na kraju procesa, prethodno biološko opterećenje treba da se prati u odgovarajućim, definisanim intervalima.

10.4. Za proizvode za koje je odobreno parametarsko puštanje serije u promet, neophodno je da se uspostavi prateći program monitoringa prethodnog biološkog opterećenja pre sterilizacije za napunjeni proizvod pre pokretanja ciklusa sterilizacije i da se izvrši ispitivanje biološkog opterećenja za sve serije. Mesta uzorkovanja napunjenih jedinica pre sterilizacije treba da budu zasnovane na scenariju najgoreg slučaja i da budu reprezentativne za seriju. Svaki organizam detektovan tokom ispitivanja prethodnog biološkog opterećenja treba bude identifikovan i da se utvrdi njegov uticaj na efikasnost određenog procesa sterilizacije. Ukoliko je potrebno, treba sprovesti monitoring nivoa endotoksina/pirogena.

10.5. Test sterilnosti koji se vrši na gotovom proizvodu treba posmatrati samo kao poslednju u nizu kontrolnih mera pomoću kojih se obezbeđuje sterilnost. Ne može se koristiti za obezbeđenje sterilnosti proizvoda koji ne ispunjava svoje parametre dizajna, proceduralne ili validacijske parametre. Test treba da bude validiran za konkretan proizvod.

10.6. Test sterilnosti treba da se vrši u aseptičnim uslovima. Uzorci uzeti za testiranje sterilnosti treba da budu reprezentativni za celu seriju, ali posebno treba da uključuju uzorke uzete iz delova serije za koje se smatra da su najviše izloženi riziku kontaminacije, npr.:

i. Za proizvode koji su punjeni aseptično, uzorci treba da uključuju kontejnere napunjene na početku i na kraju serije. Uzimanje dodatnih uzoraka, npr. nakon kritičnih intervencija treba razmotriti na osnovu rizika.

ii. Za proizvode koji su termički sterilisani u svojim finalnim kontejnerima, uzeti uzorci treba da budu reprezentativni za lokacije najgoreg slučaja (npr. potencijalno najhladniji ili deo koji se najsporije zagreva za svako punjenje sterilizatora).

iii. Za liofilizirane proizvode, uzorci se uzimaju iz različitih tereta (punjenja) liofilizacije.

Napomena: Ukoliko proizvodni proces rezultira pod-serijama (npr. za terminalno sterilisane proizvode), neophodno je uzeti uzorke za ispitivanje sterilnosti iz svake pod-serije i izvršiti test sterilnosti za svaku pod-seriju. U ovim slučajevima neophodno je razmotriti i vršenje odvojenih ispitivanja i za druga ispitivanja gotovih proizvoda.

10.7. Za neke proizvode možda neće biti moguće da se rezultat testa sterilnosti dobije pre puštanja serije u promet jer je rok trajanja tih proizvoda prekratak da bi se sačekao završetak testa sterilnosti. U ovim slučajevima, treba proceniti i dokumentovati dodatna razmatranja u pogledu dizajna procesa i dodatnog monitoringa i/ili alternativnih metoda ispitivanja koji su potrebni za ublažavanje identifikovanih rizika.

10.8. Bilo koji postupak (npr. isparenje vodonik peroksida (VHP), ultraljubičasto svetlo (UV)) koji se pre testiranja koristi za dekontaminaciju spoljašnjih površina uzoraka za test sterilnosti, ne treba negativno da utiče na osetljivost metode ispitivanja ili pouzdanost uzorka.

10.9. Kontrola kvaliteta hranljivih podloga koje se koriste za testiranje proizvoda trebalo bi da bude ispitana pre upotrebe u skladu sa odgovarajućom farmakopejom. Hranljive podloge koje se koriste za ambijentalni monitoring i APS treba da budu ispitane na podsticanje rasta (growth promotion) pre upotrebe, primenom naučno opravdanih i određenih grupa referentnih mikroorganizama i uključujući odgovarajuće reprezentativne lokalne izolate. Ispitivanje kontrole kvaliteta hranljivih podloga obično obavlja krajnji korisnik. Svako oslanjanje na testiranje od strane ugovorne laboratorije ili ispitivanje hranljivih podloga od strane dobavljača treba da bude opravdano, i u ovom slučaju, uz detaljno razmatranje uslova transporta i isporuke.

10.10. Podaci iz ambijentalnog monitoringa i podaci o trendovima za klasifikovane prostore treba da se pregledaju u okviru postupka sertifikovanja/puštanja serije proizvoda u promet. Neophodno je da postoje pisane procedure koje opisuju mere koje je potrebno preduzeti ukoliko se utvrdi da su podaci ambijentalnog monitoringa van trenda (OOT) ili da odstupaju od utvrđenih limita. Podaci ambijentalnog monitoringa za proizvode sa kratkim rokom trajanja možda neće biti dostupni za vreme njihove proizvodnje; u kom slučaju, usklađenost treba da uključuje pregled najnovijih dostupnih podataka. Proizvođači ovih proizvoda treba da razmotre primenu brzih/alternativnih metoda.

10.11. Ukoliko se brze i automatizovane mikrobiološke metode koriste za opšte proizvodne svrhe, ove metode treba da budu validirane za relevantne proizvode ili procese.

Rečnik

Akcioni limit - Ustanovljena relevantna mera (npr. limiti za mikroorganizme ili čestice u vazduhu) koji, kada se prekorači, treba da pokrene odgovarajuću istragu i korektivne mere na osnovu istrage.

Asepsa/aseptičnost - Stanje kontrole koje se postiže korišćenjem aseptičnog radnog prostora i obavljanjem aktivnosti na način koji sprečava mikrobiološku kontaminaciju izloženog sterilnog proizvoda.

Aseptična priprema/proces - Rukovanje sterilnim proizvodom, kontejnerima i/ili uređajima u kontrolisanom okruženju u kome je dovod vazduha, materijali i osoblje regulisano kako bi se sprečila kontaminacija mikroorganizmima, endotoksinima/pirogenima i česticama.

Barijera - Fizičko odvajanje koja pruža aseptičnu zaštitu prostora u kome se vrši proces (obično A klase čistoće vazduha), odvajanjem od okruženja. Ovi sistemi često delimično ili u potpunosti koriste tehnologije barijera (Barrier Technologies) koje su poznate kao RABS ili izolatori.

Biološka dekontaminacija - Proces eliminacije biološkog opterećenja živim mikroorganizmima upotrebom sporocidnih hemijskih sredstava.

Biološki indikatori (BI) - Populacija mikroorganizama zasejanih na odgovarajuću podlogu (npr. rastvor, kontejner ili zatvarač) koji se postavlja unutar sterilizatora ili punjenja sterilizatora ili na mestima u prostoru/prostoriji, kako bi fizičkim ili hemijskim procesom odredila efikasnost ciklusa sterilizacije ili dezinfekcije. Indikatorski mikroorganizam se bira i validira na osnovu njegove otpornosti na dati proces. Ulazna D-vrednost serije, broj mikroorganizama i mikrobiološki kvalitet definišu kvalitet BI.

Vreme postizanja ravnoteže - Period koji protekne između postizanja temperature sterilizacije na referentnoj tački merenja i postizanja temperature sterilizacije u svim tačkama u okviru tereta (punjenja) sterilizatora.

Glava/sonda za izokinetičko uzorkovanje - Glava za uzorkovanje projektovana tako da ometa vazduh u najmanjoj mogućoj meri tako da u mlaznicu ulaze iste čestice koje bi se našle u prostoru i da mlaznica ne postoji (tj. uslov za uzorkovanje u kome je srednja brzina vazduha koji ulazi u uvodnik sonde za uzorkovanje skoro identična (± 20 odsto) srednjoj brzini toka vazduha na tom mestu).

D-vrednost - Vrednost parametra sterilizacije (trajanje ili apsorbovana doza) koja je potrebna za smanjenje broja živih organizama na 10 odsto od prvobitnog broja.

Dekontaminacija - Celokupan proces uklanjanja ili smanjenja svih kontaminanata (hemikalija, otpada, rezidua/ostataka ili mikroorganizama) iz prostora, sa predmeta ili osobe. Metoda dekontaminacije koja se koristi (npr. čišćenje, dezinfekcija, sterilizacija) treba da bude izabrana i validirana tako da se postiže nivo čistoće koji odgovara nameravanoj upotrebi dekontaminiranog predmeta. Videti definiciju za biološku dekontaminaciju.

Depirogenizacija - Proces osmišljen da ukloni ili inaktivira pirogeni materijal (npr. endotoksin) do određene minimalne količine.

Dezinfekcija - Proces kojim se postiže smanjenje broja mikroorganizama ireverzibilnim delovanjem proizvoda na njihovu strukturu ili metabolizam, do nivoa koji se smatra odgovarajućim za definisanu svrhu.

Endotoksin - Pirogeni proizvod (tj. lipopolisaharid) prisutan u zidu ćelije Gram negativnih bakterija. Endotoksin može, kod pacijenata koji primaju injekcije, dovesti do reakcija koje se rangiraju od groznice do smrti.

Extractables - Hemijske komponente koje, kada su izložene odgovarajućem rastvaraču u ekstremnim uslovima, migriraju sa površine procesne opreme u proizvod ili materijal koji se obrađuje.

Zatvoreni sistem - Sistem u kome proizvod nije izložen ambijentalnim uslovima okruženja. Ovo se može postići, na primer, upotrebom kontejnera za proizvode u balku (kao što su rezervoari ili vreće) koji su međusobno povezani cevima ili cevovodom kao sistem, a kada se koriste za sterilne proizvode, ceo sistem se steriliše nakon povezivanja. Primeri za ovo mogu da uključuju (ali nisu ograničeni na) sisteme za višekratnu upotrebu velikih razmera kao što su oni koji se koriste u proizvodnji aktivnih supstanci ili sisteme vreća za jednokratnu upotrebu i razvodnika kao što su oni koji se koriste u proizvodnji bioloških proizvoda. Zatvoreni sistemi se ne otvaraju do završetka operacije. Upotreba termina "zatvoreni sistemi" u ovom Aneksu ne odnosi se na sisteme kao što su RABS ili sistemi izolatora.

Z-vrednost - Temperaturna razlika koja dovodi do 10-struke izmene D-vrednosti bioloških indikatora.

Izduvavanje-punjenje-zatapanje (*Blow-Fill-Seal - BFS*) - Tehnologija kojom se kontejneri formiraju od termoplastičnog granulata, pune proizvodom, a zatim zatapaju u kontinuiranom, integrisanom, automatizovanom procesu. Dva najčešća tipa BFS mašine su tip "šatla" (Shuttle) (sa sečenjem parizona) i rotacioni tip (zatvoreni parizon).

Inherentna (predviđena) intervencija - Intervencija koja je sastavni deo aseptičnog procesa i potrebna je za podešavanje, rutinsku operaciju i/ili monitoring (npr. aseptična montaža, dopuna kontejnera, ambijentalno uzorkovanje). Inherentne intervencije su neophodne za sprovođenje aseptičnog procesa u skladu sa procedurom ili radnim uputstvom.

Interni (unutrašnji) sterilni konektor - Uređaj koji smanjuje rizik od kontaminacije tokom procesa konektovanja; ovo može biti mehaničko ili fuziono zatapanje.

Izolator - Zatvoren prostor koji može da bude podvrgnut ponovljivoj unutrašnjoj biološkoj dekontaminaciji, sa internim/unutrašnjim radnim prostorom koji ispunjava uslove A klase čistoće vazduha, koji pruža beskompromisnu, kontinuiranu izolaciju svoje unutrašnjosti od spoljašnjeg okruženja (npr. okolni vazduh čiste sobe i osoblje). Postoje dve glavne vrste izolatora:

i. Zatvoreni izolatorski sistemi isključuju spoljašnju kontaminaciju unutrašnjosti izolatora transferom materijala preko aseptične konekcije sa pomoćnom opremom, a ne korišćenjem otvora u okruženju. Zatvoreni sistemi ostaju zaptiveni tokom operacija.

ii. Otvoreni izolatorski sistemi su dizajnirani tako da omoguće kontinuirano ili polu-kontinuirano unošenje i/ili iznošenje materijala tokom operacija kroz jedan ili više otvora. Otvori su projektovani (npr. korišćenjem kontinuiranog nadpritiska) tako da isključuju unos spoljašnjih kontaminanata u izolator.

Ispitivanje integriteta filtra - Test kojim se potvrđuje da je filter (za proizvod, za gas ili HVAC filter) zadržao svoja svojstva zadržavanja i nije oštećen tokom rukovanja, instalacije ili obrade.

Jednosmerni tok vazduha - Tok vazduha koji se kreće u jednom smeru na robustan i ujednačen način, i dovoljnom brzinom za reproduciblno uklanjanje čestica iz kritičnog prostora u kome se vrši proces ili testiranje.

Jedinica sa jednosmernim tokom vazduha (UDAF) - Laminar koji se snabdeva filtriranim vazduhom jednosmernog toka (ranije nazivan laminar ili LAF).

Jedinica koja formira koloniju (CFU) - Mikrobiološki termin koji opisuje jednu detektabilnu koloniju koja potiče od jednog ili više mikroorganizama. Jedinice koje formiraju kolonije obično se iskazuju kao CFU/ml za uzorke tečnosti, CFU/m³ za uzorak vazduha, i CFU po uzorku za uzorke koji se uzimaju pomoću čvrste hranljive podloge kao što su taložne ili kontaktne ploče.

Kampanjska proizvodnja - Proizvodnja niza serija istog proizvoda u kontinuitetu u datom vremenskom periodu uz striktno poštovanje utvrđenih i validiranih kontrolnih mera.

Klasifikovan prostor - Prostor koji sadrži određeni broj čistih soba (videti definiciju za čiste sobe).

Klasifikacija čiste sobe - Metoda procene nivoa čistoće vazduha u odnosu na specifikaciju za čistu sobu ili opremu za rad u čistom prostoru merenjem ukupne koncentracije čestica.

Kvalifikacija oblačenja - Program koji utvrđuje, inicijalno i povremeno, sposobnost pojedinca da obuče kompletnu odeću.

Kvalifikacija čiste sobe - Metoda procene nivoa usklađenosti klasifikovane čiste sobe ili opreme za rad u čistom prostoru sa njenom namenom.

Kontaminacija - Neželjeno unošenje nečistoća mikrobiološke prirode (količina i vrsta mikroorganizama, pirogen) ili stranih čestica u ili na: polazni materijal, međuproizvod, aktivnu supstancu ili lek, tokom procesa proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili ponovnog pakovanja, skladištenja ili transporta, koje mogu negativno uticati na kvalitet proizvoda.

Korektivna intervencija - Intervencija koja se sprovodi radi korigovanja ili prilagođavanja aseptičnog procesa tokom njegovog izvršenja. Ona ne mora da se sprovodi određenom učestalošću u rutinskom aseptičnom postupku. Primeri uključuju raščišćavanje zaglavljenih komponenti, zaustavljanje curenja, podešavanje senzora i zamenu delova opreme.

Kritične površine - Površine koje mogu doći u direktan kontakt ili direktno uticati na sterilni proizvod ili njegove kontejnere ili zatvarače. Kritične površine se sterilišu pre početka proizvodne operacije, a sterilnost se održava tokom postupka.

Kritična zona - Mesto u prostoru u kome se vrši aseptičan proces gde su proizvod i kritične površine izložene ambijentalnim uslovima okruženja.

Kritična intervencija - Intervencija (korektivna ili očekivana/uobičajena) u kritičnoj zoni.

Leachables - Hemijske komponente koje migriraju u proizvode sa površine procesne opreme koje dolaze u kontakt sa proizvodom ili kontejnera, pod uobičajenim uslovima upotrebe i/ili čuvanja.

Liofilizacija - Fizičko-hemijski postupak sušenja kojim se, iz vodenih i nevodenih sistema, uklanjaju rastvarači sublimacijom prvenstveno da bi se postigla stabilnost proizvoda ili materijala. Liofilizacija je sinonim za termin sušenje zamrzavanjem.

Lokalni izolati - Relevantni reprezentativni mikroorganizmi na lokaciji koji se često identifikuju ambijentalnim monitoringom u klasifikovanim zonama/prostorima, posebno u prostorima A i V klase čistoće vazduha, monitoringom osoblja ili pozitivnim rezultatima testa sterilnosti.

Manuelni aseptični proces - Aseptični postupak u kome operater vrši manuelno mešanje, punjenje, stavljanje i/ili zatvaranje otvorenog kontejnera sa sterilnim proizvodom.

Mrtav ugao - Dužina necirkularne cevi (u kojoj tečnost može ostati statična) koja je veća od 3 unutrašnja prečnika cevi.

"Najgori slučaj" - Skup uslova koji obuhvata procesne limite i okolnosti, uključujući one u okviru standardnih operativnih procedura, koji predstavljaju najveću šansu za neuspeh procesa ili proizvoda (u poređenju sa idealnim uslovima). Ovakvi uslovi imaju najveći potencijal, ali ne moraju uvek da dovedu do neuspeha proizvoda ili procesa.

Nivo upozorenja - Ustanovljena relevantna mera (npr. nivoi mikroorganizama ili čestica u vazduhu) koja daje rano upozorenje na potencijalno odstupanje od uobičajenih operativnih uslova i validiranog stanja, što ne mora nužno da predstavlja osnovu za korektivne mere, ali pokreće odgovarajuću kontrolu i praćenje radi rešavanja potencijalnog problema. Nivoi upozorenja utvrđuju se na osnovu rutinskih i kvalifikacionih trendova rezultata i periodično se preispituju. Nivo upozorenja može da se zasniva na nekoliko parametara uključujući neželjene trendove, pojedinačna odstupanja u odnosu na postavljeni limit i ponavljajuće događaje.

Operater - Svaka osoba koja učestvuje u procesnim operacijama, uključujući podešavanje linije, punjenje, održavanje, ili drugo osoblje povezano sa proizvodnim aktivnostima.

Parizon - Polimerna "cev" koju BFS mašina istiskuje, iz koje se formiraju kontejneri.

Pacijent - Čovek ili životinja uključujući učesnike u kliničkom ispitivanju.

Pirogen - Supstanca koja izaziva febrilnu reakciju kod pacijenata koji primaju injekcije;

Polazni materijal (sirovina) - Bilo koja supstanca namenjena za upotrebu u proizvodnji sterilnog proizvoda, uključujući one koji ne moraju da ulaze u sastav finalnog proizvoda.

"Preterani" parametri sterilizacije (overkill) - Postupak koji je dovoljan da obezbedi smanjenje mikroorganizama ne manje od 12 log10 sa minimalnom D-vrednošću od 1 minute.

Prethodno biološko opterećenje (Bioburden) - Ukupan broj mikroorganizama povezanih sa: osobljem, ambijentalnim uslovima (vazduh i površine), opremom, pakovanjem proizvoda, polaznim materijalima (uključujući vodu), inprocesnim materijalima ili gotovim proizvodima.

Prestanak rada - Kada se proces, oprema ili čista soba stavljaju van upotrebe i više se neće koristiti.

"Prva klasa čistoće vazduha" - Izraz se odnosi se na filtrirani vazduh čiji tok nije prekinut pre kontakta sa izloženim proizvodom i površinama koje su u kontaktu sa proizvodom, sa mogućnošću dodavanja kontaminacije u vazduh pre nego što dospe do kritične zone.

Propusnik - Zatvoreni prostor sa vratima koja se međusobno zaključavaju, projektovan da održava kontrolu vazdušnog pritiska između susednih prostorija (obično različite klase čistoće vazduha). Namena propusnika je da spreči unos čestica i kontaminaciju mikroorganizmima iz prostora niže klase čistoće vazduha.

Simulacija aseptičnog procesa (APS) - Simulacija celokupnog aseptičnog proizvodnog procesa u cilju potvrđivanja sposobnosti procesa da obezbeđuje sterilnost proizvoda. Uključuje sve aseptične operacije povezane sa rutinskom proizvodnjom, npr.: montažu opreme, pripremu/izradu formulacije, procese punjenja, liofilizaciju i zatapanje, po potrebi.

Sistem/priključak (port) za brzi transfer (RTP) - Sistem koji se koristi za transfer predmeta u RABS ili izolatore koji minimizira rizik za kritičnu zonu. Primer bi mogao da bude kontejner za brzi transfer sa alfa/beta portom.

Sistem barijera za ograničavanje pristupa (RABS) - Sistem koji obezbeđuje zatvoreno, ali ne potpuno zaptiveno okruženje koje ispunjava definisane uslove kvaliteta vazduha (za aseptičan proces u prostoru A klase čistoće vazduha), i koristi čvrsti zid i integrisane rukavice za odvajanje unutrašnjosti sistema od okruženja čiste sobe. Za dezinfekciju i dekontaminaciju unutrašnjih površina RABS koristi se sporocidno sredstvo. Operateri koriste rukavice, kombinezone, RTP i druge integrisane transferne portove za manipulaciju ili transfer materijala u unutrašnjost RABS. U zavisnosti od dizajna, vrata se retko otvaraju i to samo pod strogo unapred definisanim uslovima.

Sistem za vodu - Sistem za proizvodnju/prečišćavanje, čuvanje i distribuciju vode, obično usklađen sa specifičnom farmakopejskom klasom čistoće (npr. prečišćena voda i voda za injekcije (WFI)).

Sistemi za jednokratnu upotrebu (SUS) - Sistemi u kojima se komponente koje dolaze u kontakt sa proizvodom koriste samo jednom za zamenu opreme za višekratnu upotrebu kao što su transferni vodovi od nerđajućeg čelika ili kontejneri za proizvod u balku. SUS sistemi u ovom dokumentu su oni sistemi koji se koriste u postupcima proizvodnje sterilnih proizvoda i obično se sastoje od komponenti za jednokratnu upotrebu kao što su vreće, filteri, cevi, konektori, boce za čuvanje i senzori.

Snabdevanje vazduhom A klase čistoće - Vazduh koji prolazi kroz filter koji je kvalifikovan kao sposoban da proizvede kvalitet vazduha A klase čistoće, ali gde ne postoji zahtev za kontinuirano praćenje ukupnog broja čestica ili ispunjavanje održivih limita za monitoring prostora A klase čistoće vazduha. Posebno se koristi za zaštitu bočica zatvorenih zatvaračem kod kojih kapica još nije zaptivena.

Sporocidno sredstvo - Sredstvo koje uništava spore bakterija i gljivica kada se koristi u dovoljnoj koncentraciji za određeno kontaktno vreme. Očekuje se da će uništiti sve vegetativne mikroorganizme.

Sterilni proizvod - Za potrebe ovih smernica, sterilni proizvod se odnosi na jedan ili više sterilisanih elemenata izloženih aseptičnim uslovima i koji na kraju čine sterilnu aktivnu supstancu ili sterilni gotov proizvod. Ovi elementi uključuju kontejnere, zatvarače i komponente gotovog leka, odnosno, proizvod koji postaje sterilan postupkom terminalne sterilizacije.

Strategija kontrole kontaminacije (CCS) - Planirani set kontrola za mikroorganizme, endotoksine/pirogene i čestice, koje proističu iz trenutnog razumevanja proizvoda i procesa, i obezbeđuju performanse procesa i kvalitet proizvoda. Ove kontrole mogu uključivati parametre i atribute koji se odnose na aktivnu supstancu, pomoćnu supstancu i materijale i komponente leka, uslove rada pogona i opreme, inprocesne kontrole, specifikacije gotovog proizvoda i povezane metode i učestalost monitoringa i kontrola.

Test zadržavanja bakterija - Ovaj test se sprovodi radi potvrđivanja da filter može da ukloni bakterije iz gasa ili tečnosti. Test se obično vrši korišćenjem standardnog organizma, kao što je Brevundimonas diminuta u minimalnoj koncentraciji od 107 CFU/cm².

Terminalna termička obrada nakon aseptičnog postupka - Terminalni vlažni termički postupak koji se koristi nakon aseptičnog procesa koji dokazano pruža nivo obezbeđenja sterilnosti (SAL) ≤10-6, ali u kome zahtevi za sterilizaciju parom (na primjer, F0≥8 min) nisu ispunjeni. Ovo može biti korisno za uništavanje virusa koji ne mogu da se uklone filtracijom.

Terminalna sterilizacija - Primena letalnog sredstva ili uslova sterilizacije na proizvod u njegovom finalnom kontejneru kako bi se postigao unapred određeni nivo obezbeđenja sterilnosti (SAL) od 10^{-6} ili veći (npr. teoretska verovatnoća postojanja jednog živog mikroorganizma na ili u sterilisanoj jedinici jednaka je ili manja od 1×10^{-6} (jedan u milion)).

Transferna komora - Sinonim za propusnik (videti definiciju za propusnik), ali obično manje veličine.

Turbulentan tok vazduha - Vazduh čiji tok nije jednosmeran. Turbulentan vazduh u čistim sobama koristi se za ispiranje čiste sobe ublažavanjem mešovitog toka i za održavanje vazduha prihvatljivog kvaliteta.

Filter za sterilizaciju - Filter koji, nakon odgovarajuće validacije, uklanja definisani broj mikroorganizama iz tečnosti ili gasa za proizvodnju sterilnog efluenta. Veličina otvora ovih filtera obično je jednaka ili manja od 0,22 µm.

Formiranje-punjenje-zatapanje (*Form-Fill-Seal - FFS*) - Automatizovan proces punjenja koji se obično koristi za terminalno sterilisane proizvode, u toku kojeg se formira primarni kontejner od kontinuirane ravne urolane folije za pakovanje, dok se formirani kontejner istovremeno puni proizvodom a napunjeni kontejneri zatapaju u kontinuiranom postupku. FFS procesi mogu da koriste sistem jedne mreže (jedna ravna rolna folije omotana oko sebe za formiranje šupljine) ili sistem dvostruke mreže (dve ravne rolne folije spojene za formiranje šupljinu), često uz pomoć vakuumskih kalupa ili gasova pod pritiskom. Formirana šupljina se puni, zatapa i seče na delove. Folije se obično sastoje od polimernog materijala, folije obložene polimerom ili drugog odgovarajućeg materijala.

HEPA filter - Filter visoke efikasnosti za čestice u vazduhu sa specifikacijom u skladu sa relevantnim međunarodnim standardom.

Čist prostor - Prostor sa definisanim standardima čestične i mikrobiološke kontaminacije koji obično sadrži nekoliko povezanih čistih soba.

Čista soba - Soba koja je konstruisana, koja se održava i kontroliše tako da se spreči čestična i mikrobiološka kontaminacija lekova. Takva soba je klasifikovana i kontinuirano ispunjava odgovarajući nivo čistoće vazduha.

Čišćenje - Postupak uklanjanja kontaminacije, npr. rezidua proizvoda ili rezidua dezinficijensa.

Aneks 2

PROIZVODNJA BIOLOŠKIH AKTIVNIH SUPSTANCI I LEKOVA KOJI SE KORISTE U HUMANOJ MEDICINI

Područje primene

Metode koje se koriste u proizvodnji bioloških aktivnih supstanci i bioloških lekova koji se koriste u humanoj medicini predstavljaju kritičan faktor za pripremu odgovarajuće regulatorne kontrole. Biološke aktivne supstance i lekovi najvećim delom mogu da se definišu na osnovu principa njihove proizvodnje. Ovaj aneks daje smernice za sve aktivne supstance i lekove koji se definišu kao biološki, osim za lekove za naprednu terapiju (*Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs*), kako je definisano u članu 1(1) Uredbe (EZ) br. 1394/2007[1]. ATMPs nisu obuhvaćeni ovim aneksom. Proizvođači ATMPs treba da se pozivaju na Smernice Dobre proizvođačke prakse specifične za lekove za naprednu terapiju iz člana 5. gore citirane Uredbe.

Ovaj aneks je podeljen u dva osnovna dela:

a) Deo A sadrži dodatne smernice za proizvodnju bioloških aktivnih supstanci i lekova, od kontrole izvora semena (*seed lot*) i banke ćelija do završnih aktivnosti, odnosno finalizacije i testiranja.

b) Deo B sadrži dodatne smernice za određene tipove bioloških aktivnih supstanci i lekova.

Zajedno sa još nekoliko aneksa, ovaj aneks daje smernice koje dopunjavaju Prvi i Drugi Deo Smernice Dobre proizvođačke prakse. Dva aspekta su važna za oblast primene ovog aneksa:

a) faza proizvodnje - za biološke aktivne supstance do faze neposredno pre njihove sterilizacije - primarno se primenjuje Drugi Deo Smernica, dok su uputstva za dalje korake u proizvodnji bioloških lekova pokrivena Prvim Delom Smernica.

b) vrsta proizvoda - ovaj aneks daje smernice za čitav niz lekova koji su definisani kao biološki, osim za ATMPs.

Ova dva aspekta su prikazana u tabeli 1. Treba napomenuti da je ova tabela samo ilustrativna i da ne prikazuje precizan obim ovog aneksa. Takođe, treba uzeti u obzir da se, u skladu sa odgovarajućom tabelom u Drugom Delu Smernice, nivo zahteva Dobre proizvođačke prakse povećava od ranih ka kasnijim fazama proizvodnje bioloških aktivnih supstanci, ali se uvek treba pridržavati principa Dobre proizvođačke prakse. Uključivanje nekih ranih faza proizvodnje u okvire ovog aneksa ne znači da će te faze da budu predmet rutinske inspekcije nadležnih organa.

Antibiotici nisu definisani kao biološki lekovi, međutim, kada se u njihovoj proizvodnji primenjuju faze biološke proizvodnje, u tom slučaju mogu da se koriste smernice ovog aneksa. Smernice za lekove dobijene iz frakcionisane krvi ili plazme humanog porekla date su u Aneksu 14, a za netransgene biljne lekove u Aneksu 7.

U nekim slučajevima se na polazne materijale primenjuju drugi propisi:

a) Za tkiva i ćelije koje se koriste za industrijsku proizvodnju lekova: primenjuje se Direktiva 2004/23/EK za uspostavljanje standarda za kvalitet i bezbednost za doniranje, nabavku, testiranje, proizvodnju, čuvanje, skladištenje i distribuciju humanog tkiva i ćelija, dok se Direktiva 2006/17/EK primenjuje samo na doniranje, nabavku i testiranje humanog tkiva i ćelija. Takva tkiva i ćelije mogu da proizvode aktivne supstance za neke vrste bioloških lekova koji su u okviru oblasti primene ovog aneksa, kada se primenjuje Dobra proizvođačka praksa i drugi propisi za lekove.

b) Kada se krv ili komponente krvi koriste kao polazni materijal za proizvodnju lekova, Direktiva 2002/98/EK propisuje standarde kvaliteta i bezbednosti za prikupljanje, testiranje, proizvodnju, skladištenje i distribuciju krvi i komponenata krvi humanog porekla, kao i izmene i dopune Direktive 2001/83/EK i ostale direktive koje propisuju tehničke zahteve[2] za selekciju davalaca i prikupljanje i testiranje krvi i komponenata krvi.

Takođe, proizvodnja i kontrola genetski modifikovanih organizama mora da bude u skladu sa nacionalnim propisima. U skladu sa Direktivom 2009/41/EK uspostavljaju se i održavaju izolacija i odgovarajuće zaštitne mere u objektima u kojima se rukuje genetski modifikovanim mikroorganizmima. Za uspostavljanje i održavanje odgovarajućeg nivoa biološke bezbednosti (*Biological Safety Level*) primenjuju se nacionalni propisi koji ne treba da budu u suprotnosti sa zahtevima Dobre proizvođačke prakse.

tip i poreklo materijala	**primeri proizvoda**	**primena aneksa na proizvodne korake je osenčena**			
1. životinjskog ili biljnog porekla: ne-transgeni	heparini, insulin, enzimi, proteini, ekstrakti alergena, imunoserumi	sakupljanje biljaka, organa, životinjskog materijala ili fluida[3]	sečenje, mešanje i/ili inicijalni proces	izolovanje i purifikacija	formulacija, punjenje
2. virus ili bakterija/ fermentacija/ ćelijska kultura	virusne ili bakterijske vakcine, enzimi, proteini	uspostavljanje i održavanje *MCB*[4], *WCB, MVS, WVS*	ćelijska kultura i/ili fermentacija	inaktivacija gde je primenljivo, izolovanje i purifikacija	formulacija, punjenje
3. biotehnologija - fermentacija / ćelijska kultura	rekombinantni proizvodi, *MAb*, alergeni, vakcine,	uspostavljanje i održavanje *MCB, WCB, MSL, WSL*	ćelijska kultura i/ili fermentacija	izolovanje, purifikacija, modifikacija	formulacija, punjenje
4. životinjskog porekla: transgeni	rekombinantni proteini	glavna (master) ili radna transgena banka	sakupljanje, sečenje, mešanje i/ili inicijalni proces	izolovanje, purifikacija i modifikacija	formulacija, punjenje
5. biljnog porekla: transgeni	rekombinantni proteini, vakcine, alergeni	glavna ili radna transgena banka	gajenje, berba[5]	inicijalna ekstrakcija, izolovanje, purifikacija i modifikacija	formulacija, punjenje
6. humanog porekla	enzimi dobijeni iz urina, hormoni	sakupljanje fluida[6]	mešanje i/ili inicijalni proces	izolovanje i purifikacija	formulacija, punjenje
7. humanog porekla	proizvodi ćelijskih tkiva	doniranje, nabavka i testiranje polaznog tkiva/ćelija[7]	Inicijalni proces proizvodnje, izolovanje i purifikacija	izolovanje ćelija, purifikacija kultura, kombinovanje sa nećelijskim komponentama	formulacija, kombinovanje, punjenje

[1] *Uredba (EZ) br. 1394/20071 od 13. novembra 2007. o lekovima za naprednu terapiju, kao i izmene i dopune Direktive (EK) 2001/83/EC i Uredbe (EK) br. 726/2004*

[2] *Direktiva 2004/33/EK od 22. marta 2004. za implementaciju Direktive 2002/98/EK Evropskog parlamenta i Saveta u vezi sa određenim tehničkim zahtevima za krv i komponente krvi i Smernice dobre prakse za ustanove koje su ovlašćene za prikupljanje krvi, kao što je navedeno u Direktivi 2016/1214, koja menja Direktivu 2005/62/EK*

[3] *videti odeljak B1 za oblast na koju se primenjuju standardi Dobre proizvođačke prakse*

[4] *videti deo "Sistem izvora semena i sistem banke ćelija" za oblast na koju se primenjuju standardi Dobre proizvođačke prakse*

[5] *HMPC "Smernice dobre poljoprivredne i prakse u sakupljanju" - EMEA/HMPC/246816/2005 može da se primenjuje na gajenje, berbu i inicijalne procese na mestu berbe*

[6] *primenjuju se principi Dobre proizvođačke prakse, videti tekst objašnjenja u "Područje primene"*

[7] *humana tkiva i ćelije moraju da budu u skladu sa direktivom 2004/23/EK i implementiranim direktivama u tim fazama*

Princip

Proizvodnja bioloških aktivnih supstanci i lekova obuhvata određena specifična razmatranja koja su uslovljena prirodom ovih proizvoda i procesima proizvodnje. Način na koji se biološki lekovi proizvode, kontrolišu i primenjuju, zahteva primenu posebnih mera predostrožnosti.

Za razliku od konvencionalnih lekova koji se proizvode upotrebom hemijskih i fizičkih metoda kod kojih je moguć visok nivo doslednosti, proizvodnja bioloških aktivnih supstanci i lekova podrazumeva upotrebu bioloških procesa i materijala, kao što su kultivacija ćelija ili ekstrakcija materijala iz živih organizama. Ove biološke procese može da karakteriše svojevrsna promenljivost, tako da opseg i priroda uzgred nastalih proizvoda (nus proizvoda) variraju. Iz tog razloga su principi Upravljanja rizikom kvaliteta (QRM) od posebnog značaja za ovu vrstu proizvoda i treba da se koriste za uspostavljanje kontrolne strategije u svim fazama proizvodnje, kako bi se smanjili varijabilnost i mogućnost kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

Pošto su materijali koji se koriste u procesima kultivacije i uslovi proizvodnje dizajnirani tako da obezbeđuju uslove za rast pojedinih ćelija i mikroorganizama, oni su pogodni i za razvoj spoljašnjih mikrobioloških kontaminanata. Osim toga, mnogi proizvodi imaju ograničenu sposobnost da izdrže širok spektar tehnika prečišćavanja naročito onih za inaktivaciju i uklanjanje slučajnih neželjenih viralnih kontaminanata. Dizajn procesa, opreme, objekata, pomoćnih sistema, uslovi za pripremu i dodavanje pufera i reagenasa, uzorkovanje i obuka osoblja su ključni faktori za minimiziranje pojave takve kontaminacije.

Specifikacije proizvoda (iz monografija farmakopeja, dozvole za stavljanje leka u promet, ili odobrenja za kliničko ispitivanje leka), određuju da li i u kojoj fazi supstance i materijali mogu da imaju određeni nivo prethodnog biološkog opterećenja (bioburden), ili moraju da budu sterilni. Takođe, proizvodnja mora da bude u skladu sa drugim specifikacijama određenim u uputstvima za izdavanje dozvole za stavljanje leka u promet ili odobrenja za kliničko ispitivanje (npr. broj pasaža između izvora semena ili banke ćelija).

Za biološki materijal koji ne može da se steriliše (npr. membranskom filtracijom), mora da se obezbedi aseptičan postupak proizvodnje kako bi se smanjilo unošenje kontaminanata. Kada postoje kontaminanti, treba koristiti Smernice Komiteta za lekove za humanu upotrebu (CHMP) za validaciju specifičnih metoda proizvodnje, npr. uklanjanje ili inaktivacija virusa. Odgovarajuća kontrola i monitoring ambijentalnih uslova i, kada je izvodljivo čišćenje i sterilizacija "na mestu" (in-situ), zajedno sa upotrebom zatvorenih sistema proizvodnje, mogu značajno da smanje rizik od slučajne kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

Kontrola po pravilu obuhvata biološke analitičke metode koje karakteriše veća varijabilnost od fizičko hemijskih ispitivanja. Robustan proces proizvodnje je od ključnog značaja, a kontrola u toku procesa ima značajnu ulogu u proizvodnji bioloških aktivnih supstanci i lekova.

Biološki lekovi koji sadrže humano tkivo ili ćelije, moraju da budu u skladu sa Direktivom 2004/23/EK, Direktivom 2006/17/EK. U skladu sa Direktivom 2006/86/EK i 2004/23/EK zahtevi o sledljivosti, prijavljivanju ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja i određeni tehnički zahtevi za šifriranje, proizvodnju, čuvanje, skladištenje i distribuciju humanih tkiva i ćelija, sakupljanje i testiranje, moraju da budu u skladu sa odgovarajućim sistemom kvaliteta čiji su standardi i specifikacije definisane ovom smernicom.

Biološke aktivne supstance i lekovi moraju da budu u skladu sa poslednjom verzijom "Uputstva za smanjenje rizika od prenošenja transmisivne životinjske spongiformne encefalopatije (TSE) humanim i veterinarskim lekovima".

Deo A.
OPŠTA UPUTSTVA

Osoblje

1. Osoblje koje radi u prostorima u kojima se proizvode i kontroliše kvalitet bioloških lekova (uključujući i zaposlene zadužene za čišćenje, održavanje ili kontrolu kvaliteta) treba da prođe obuku, kao i periodičnu ponovljenu obuku specifičnu za proces proizvodnje, odnosno ispitivanje kvaliteta u skladu sa njihovim zaduženjima i odgovornostima, kao i obuku o posebnim merama zaštite proizvoda, osoblja i životne sredine.

2. Zdravstveno stanje zaposlenih je važno za bezbednost proizvoda. Svo osoblje angažovano u proizvodnji, održavanju, kontroli kvaliteta i brizi o životinjama (uključujući i inspekciju) treba da se vakciniše odgovarajućim specifičnim vakcinama kada je to neophodno i treba da budu podvrgnuti redovnoj zdravstvenoj kontroli.

3. Zaposleni promenjenog zdravstvenog statusa koji bi mogao štetno da utiče na kvalitet proizvoda, treba da se isključe iz rada u proizvodnim prostorima, o čemu se vodi odgovarajući zapis. Proizvodnja BCG vakcine i tuberkulinskih proizvoda treba da se ograniči na osoblje koje se pažljivo kontroliše redovnom proverom imunološkog statusa ili rendgenskim snimanjem pluća. Praćenje zdravstvenog stanja osoblja treba da bude srazmerno riziku, a za angažovanje osoblja u aktivnostima sa opasnim mikroorganizmima, treba da se traži medicinski savet.

4. Kada je potrebno da se minimizira rizik od unakrsne kontaminacije, ograničavanje kretanja svih zaposlenih (uključujući i osoblje zaduženo za kontrolu kvaliteta, održavanje opreme i čišćenje) treba da se kontroliše u skladu sa principima Upravljanja rizikom kvaliteta. Osoblje ne treba da prelazi iz prostora gde postoji izloženost živim mikroorganizmima, genetski modifikovanim organizmima, toksinima ili životinjama u prostore gde se koriste drugi proizvodi, inaktivisani proizvodi ili različiti mikroorganizmi. Ako prelaz nije moguće izbeći, mere kontrole kontaminacije treba da budu zasnovane na principima Upravljanja rizikom kvaliteta.

Prostorije i oprema

5. Kao deo kontrolne strategije, stepen kontrole ambijentalnih uslova u pogledu čestične i mikrobiološke kontaminacije prostorija za proizvodnju treba da bude primeren aktivnoj supstanci, međuproizvodima i gotovom proizvodu i odgovarajućoj fazi proizvodnog procesa, pri čemu treba da se vodi računa o nivou kontaminacije polaznih materijala i riziku u odnosu na gotov proizvod. Kada je to određeno u okviru Upravljanja rizikom kvaliteta, u program monitoringa ambijentalnih uslova treba da se uključe i metode za detekciju prisustva specifičnih mikroorganizama (organizam domaćina (host), gljivice, plesni, anaerobi i dr.).

6. Proizvodni i skladišni prostor, procesi i klasifikacija prostora treba da budu dizajnirani tako da se spreči spoljnja kontaminacija. Iako je verovatno da će doći do kontaminacije tokom procesa fermentacije i kultivacije ćelija, prihvatljivije je sprečavanje kontaminacije nego njena detekcija i uklanjanje. U slučaju kada nije obezbeđen zatvoreni sistem proizvodnje, zbog čega je proizvod neposredno izložen ambijentalnim uslovima (npr. prilikom dodavanja komponenti, hranljive podloge, pufera, gasova,

treba da se primene kontrolne mere, uključujući tehničku kontrolu i monitoring ambijentalnih uslova u skladu sa principima Upravljanja kvalitetom rizika. Principi Upravljanja kvalitetom rizika treba da uzmu u obzir principe i smernice odgovarajućih delova Aneksa 1[8] Smernice Dobre proizvođačke prakse, prilikom planiranja odgovarajućih klasa čistoće u okviru prostora za proizvodnju, kao i odgovarajućih kontrola.

7. Kada se u proizvodnji koriste živi mikroorganizmi koji mogu da opstanu u proizvodnom prostoru, treba da se koriste namenski proizvodni prostori. Takođe, za proizvodnju patogenih mikroorganizama treba da se obezbedi namenski proizvodni prostor sa odgovarajućom biološkom bezbednošću (npr. nivo biološke bezbednosti (*biosafety*): 3 ili 4).

8. Proizvodnja više proizvoda u istom objektu je prihvatljiva samo ako su, kao deo efikasne kontrolne strategije za sprečavanje unakrsne kontaminacije, preduzete sledeće navedene ili ekvivalentne mere (u zavisnosti od vrste proizvoda):

---

[8] *iako se Aneks 1 odnosi na proizvodnju sterilnih lekova, u ovom slučaju ne postoji namera da se zahteva proizvodnja sterilnih proizvoda u fazi kada je nisko prethodno biološko opterećenje prihvatljivo i odobreno. Na Aneks 1 se upućuje iz razloga što je to jedina EU smernica Dobre proizvođačke prakse u kojoj su date smernice za klasifikaciju proizvodnih prostora uključujući one niže klase čistoće (klasa D i C).*

a) Poznavanje osnovnih karakteristika svih ćelija, mikroorganizama i bilo kojih drugih sporednih agenasa (npr. patogenost, detektabilnost, otpornost, podložnost inaktivaciji) u istom objektu.

b) U slučaju kada se proizvodi veći broj manjih serija proizvoda od različitog polaznog materijala, prilikom razmatranja prihvatljivosti istovremene proizvodnje u planiranju odgovarajuće kontrolne strategije treba da se uzmu u obzir faktori kao što su zdravstveni status davaoca i rizik od potpunog gubitka proizvoda.

c) Sprečavanje prenosa živih mikroorganizama ili spora u druge prostore ili opremu utvrđivanjem svih potencijalnih puteva kontaminacije, upotrebom pribora za jednokratnu upotrebu, kao i primenom zatvorenih sistema proizvodnje.

d) Preduzimanje kontrolnih mera za uklanjanje mikroorganizama i spora pre uzastopne proizvodnje više proizvoda, a koje obuhvataju i sistem za grejanje, ventilaciju i hlađenje vazduha (*HVAC*). Čišćenje i dekontaminacija mikroorganizama i spora treba da budu validirani.

e) U slučaju mikroorganizama koji imaju sposobnost da opstanu u proizvodnom prostoru, tokom proizvodnje kao i posle čišćenja i dekontaminacije, u okolnim prostorima se primenjuju metode za monitoring ambijentalnih uslova specifične za mikroorganizme koji se proizvode. U prostorima u kojima se rukuje živim i/ili spongiformnim mikroorganizmima treba da se obrati pažnja na rizike u vezi sa upotrebom opreme za monitoring ambijentalnih uslova (npr. brojač čestica u vazduhu).

f) Proizvodi, proizvodna i pomoćna oprema (npr. oprema za kalibraciju i validaciju) i delovi koji se rasklapaju, treba da se unose i iznose iz proizvodnog prostora na takav način da se spreči kontaminacija drugih prostora, proizvoda i različitih faza proizvoda (npr. da se spreči kontaminacija inaktivisanih ili toksoidnih proizvoda neinaktivisanim proizvodima).

g) kampanjska proizvodnja.

9. Prilikom razmatranja potrebe da se u okviru istog objekta obezbede namenske prostorije za završne operacije proizvodnje[9], osim navedenog u tački 8. ovog odeljka, treba da se uzmu u obzir i specifične potrebe biološkog leka i karakteristike drugih proizvoda, uključujući i lekova koji nisu biološki. Druge kontrolne mere u završnim operacijama uključuju potrebu dodavanja specifičnih aktivnosti, kontrolu brzine mešanja, kontrolu vremena trajanja i temperature, kontrolu izlaganja svetlosti i kontaminantima i postupak čišćenja u slučaju prolivanja.

10. Mere i procedure neophodne za izolaciju (npr. za okolinu i bezbednost operatera) ne treba da budu u suprotnosti sa merama za zaštitu kvaliteta proizvoda.

11. Uređaji za filtraciju vazduha treba da budu specifični za određenu zonu i da budu dizajnirani, konstruisani i održavani tako da se minimizira rizik od unakrsne kontaminacije između različitih proizvodnih zona. Treba da se, u skladu sa principima Upravljanja rizikom kvaliteta, razmotri upotreba sistema za filtraciju vazduha bez recirkulacije.

12. Za proizvodnju sterilnih proizvoda treba da se koriste prostorije/prostori u nadpritisku, dok je u cilju izolacije neophodno obezbediti negativan pritisak u posebnim zonama u kojima postoji izloženost patogenima. Kad se prostori pod negativnim pritiskom ili sigurnosni kabineti koriste za aseptičan postupak proizvodnje proizvoda koji su rizični (npr. patogeni), oni treba da budu okruženi zonama odgovarajuće klase čistoće koje su u nadpritisku. Ove kaskade pritisaka treba da budu jasno definisane i da se kontinuirano prate odgovarajućim alarmnim sistemom upozoravanja.

13. Oprema koja se koristi u toku rukovanja živim mikroorganizmima i ćelijama, uključujući i opremu za uzorkovanje, treba da bude dizajnirana tako da se spreči kontaminacija tokom upotrebe.

14. Primarna izolacija treba da bude dizajnirana i periodično testirana tako da se spreči izlazak bioloških agenasa u neposredno okruženje.

15. Kad god je moguće moraju da se koriste sistemi za "čišćenje i sterilizaciju na mestu" (*"clean in place"* i *"sterilisation in place"*). Ventili na sudovima za fermentaciju treba da budu takvi da mogu da se potpuno sterilišu vodenom parom.

16. Filteri za vazduh treba da budu hidrofobni i validirani za propisani rok upotrebe, i da se ispitivanje integriteta ovih filtera vrši u odgovarajućim vremenskim intervalima određenim u skladu sa principima Upravljanja rizikom kvaliteta.

17. Sistemi za odvod moraju da budu tako dizajnirani da otpadni materijali mogu efektivno da se neutrališu ili dekontaminiraju u cilju minimizacije rizika. Da bi se minimizirao rizik od kontaminacije spoljašnje sredine otpadnim materijalom biohazardne prirode, sistemi za odvod moraju da odgovaraju zahtevima nacionalnih propisa.

18. Zbog varijabilnosti bioloških proizvoda ili procesa proizvodnje, relevantni/kritični materijali (kao što su hranljive podloge i puferi) treba da se mere ili odmeravaju tokom proizvodnog procesa. U tim slučajevima, male zalihe ovih materijala mogu da se čuvaju u proizvodnom prostoru tokom vremenskog perioda određenog na osnovu definisanih kriterijuma kao što su trajanje proizvodnje jedne serije ili kampanje.

---

[9] *formulacija, punjenje i pakovanje*

Životinje

19. Za proizvodnju mnogih bioloških proizvoda upotrebljava se širok spektar životinjskih vrsta. U odnosu na poreklo one mogu da se podele u dve velike grupe:

a) žive životinje, stada, jata: na primer za polio vakcinu (majmuni), za imunoserume protiv zmijskog otrova i tetanusa (konji, ovce i koze), za alergene (mačke), za vakcinu protiv besnila (kunići, miševi i hrčci), za transgene proizvode (koze, goveda).

b) tkiva i ćelije dobijeni od mrtvih životinja i iz klanica: na primer klanice kao izvor enzima, antikoagulanasa i hormona (ovce i svinje).

Životinje mogu da se koriste i pri ispitivanju kvaliteta, kako za generička ispitivanja kao što je npr. ispitivanje pirogenosti, tako i za specifična ispitivanja aktivnosti, npr. vakcina protiv velikog kašlja (miševi), ispitivanje prisustva pirogena (kunići), BCG vakcina (zamorci).

20. Osim usaglašenosti sa propisima za TSE i drugi slučajni neželjeni agensi koji izazivaju zabrinutost (zoonoze, bolesti izvornih životinja) treba da se prate i evidentiraju u skladu sa utvrđenim zdravstvenim programom. Ovi programi se uspostavljaju na osnovu saveta specijalista. Slučajevi pojave bolesti kod izvornih/donorskih životinja treba da se istraže u smislu podobnosti i pogodnosti nastavka korišćenja tih životinja (za proizvodnju, kao izvor polaznog materijala, za kontrolu kvaliteta i ispitivanje bezbednosti) i te odluke moraju da budu dokumentovane. Treba da se uspostavi procedura sledljivosti (look-back) za informacije potrebne za proces donošenja odluke o kontinuiranoj prikladnosti biološke aktivne supstance ili leka koji su proizvedeni od polaznih materijala životinjskog porekla. Ovaj proces donošenja odluke može da obuhvata i retestiranje referentnih uzoraka iz prethodno sakupljenog materijala od iste donatorske životinje kako bi se utvrdila poslednja negativna donacija. Podatak o vremenu prekida upotrebe terapijskih agenasa za lečenje donorskih životinja mora da se dokumentuje i koristi za donošenje odluke o isključenju ovih životinja iz programa na određeni vremenski period.

21. Posebno treba da se vodi računa da se spreči, kao i da se prati pojava infekcija donorskih životinja. Mere treba da obuhvate nabavku, objekte, gazdinstva, procedure biološke sigurnosti, režime testiranja, kontrolu prostirke za životinje i hrane. Ovo je od posebnog značaja za životinje bez specifičnih patogena (SPF) kada moraju da budu ispunjeni zahtevi monografija farmakopeja. Za ostale kategorije životinja treba da se definiše praćenje zdravstvenog stanja i prostora za smeštaj životinja (npr. zdrava stada ili krda).

22. Za proizvode koji se proizvode od transgenih životinja, treba da se održava sledljivost u stvaranju transgenih životinja od izvornih životinja.

23. Treba uzeti u obzir Direktivu 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u eksperimentalne i naučne svrhe. Prostor za smeštaj životinja koje se koriste za proizvodnju i kontrolu bioloških aktivnih supstanci i lekova treba da bude odvojen od prostora za proizvodnju i kontrolu.

24. Za različite životinjske vrste ključni kriterijumi treba da se definišu, prate i beleže. U ključne kriterijume spadaju starosna dob, težina i zdravstveni status životinja.

25. Sistem obeležavanja treba da se uspostavi za životinje, biološke agense i testove u cilju sprečavanja rizika od zabune, kao i u cilju kontrole svih utvrđenih opasnosti.

Dokumentacija

26. Za polazne materijale može da bude potrebna i dodatna dokumentacija o izvoru, poreklu, lancima snabdevanja, odnosno distribucije, postupcima proizvodnje, metodama ispitivanja koje se primenjuju, kako bi se obezbedio odgovarajući nivo kontrole kvaliteta uključujući i mikrobiološku kontrolu.

27. Za neke vrste proizvoda potrebno je definisati materijale koji čine seriju, naročito ćelija. U slučajevima autologno dobijenih proizvoda i proizvoda dobijenih od odgovarajućeg davaoca, proizvedeni proizvod se smatra serijom.

28. Kada se koriste ćelije ili tkiva ljudskih davaoca, neophodna je potpuna sledljivost od polaznih materijala, uključujući sve supstance koje dolaze u kontakt sa ćelijama ili tkivima, do potvrde prijema proizvoda na mestu upotrebe, uz poštovanje privatnosti pojedinaca i zaštite njihovih medicinskih podataka. Zapisi o sledljivosti moraju da se čuvaju 30 godina nakon isteka roka upotrebe leka. Posebna pažnja treba da se posveti održavanju sledljivosti lekova za posebne namene kao što su ćelije odgovarajućeg davaoca. Direktiva 2002/98/EK i Direktiva 2005/61/EK koja dopunjava Direktivu 2002/98/EK u pogledu zahteva sledljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja, primenjuju se na komponente krvi kada se one koriste kao polazni materijal za proizvodnju lekova.

Proizvodnja

29. S obzirom na veliku varijabilnost bioloških aktivnih supstanci i lekova, koraci koji se preduzimaju za povećanje robusnosti procesa u cilju smanjenja varijabilnosti i povećanje ponovljivosti u različitim fazama životnog ciklusa leka, kao što je dizajn procesa, treba da se preispitaju u pregledu kvaliteta proizvoda.

30. Pošto su uslovi kultivacije, hranljive podloge i reagensi dizajnirani tako da povećavaju rast ćelija ili mikroorganizama, obično u akseničnom stanju, naročita pažnja treba da se posveti kontrolnoj strategiji kako bi se obezbedili snažni koraci za sprečavanje ili smanjenje pojave neželjenog biološkog opterećenja (bioburden), kao i nastalih metabolita i endotoksina. U slučaju lekova za naprednu terapiju na bazi ćelija, koji se obično proizvode u malim serijama, rizik od unakrsne kontaminacije između ćelijskih preparata različitih davaoca čiji se zdravstveni status razlikuje, treba da se kontroliše u skladu sa definisanom procedurom i zahtevima.

Polazni materijali

31. Izvor, poreklo i pogodnost bioloških i drugih polaznih materijala (npr. krioprotektanti, hraniteljske ćelije, reagensi, mikrobiološke podloge, puferi, serumi, enzimi, citokini, faktori rasta), treba da budu jasno definisani. U slučaju kada neophodna testiranja traju dugo, može da se odobri upotreba polaznih materijala pre nego što se dobiju rezultati tih testiranja, pod uslovom da je rizik od korišćenja materijala potencijalno neodgovarajućeg kvaliteta i potencijalni uticaj na druge serije procenjen u skladu sa Upravljanjem rizikom kvaliteta. U takvim slučajevima, uslov za puštanje u promet gotovog proizvoda jesu zadovoljavajući rezultati tih testiranja. Identifikacija svih polaznih materijala treba da bude u skladu sa zahtevima koji odgovaraju određenoj fazi proizvodnje. Detaljnije smernice za biološke lekove date su u Prvom Delu i Aneksu 8, a za biološke aktivne supstance u Drugom Delu Smernice.

32. Mora da se proceni rizik od kontaminacije polaznih materijala u lancu snabdevanja, a posebno u odnosu na TSE. Mora da se obrati pažnja na materijale koji dolaze u direktan kontakt sa proizvodnom opremom i proizvodom (kao što su hranljive podloge koje se koriste u media fill testu i lubrikansi).

33. S obzirom da su rizici od kontaminacije i posledice na proizvod isti bez obzira na fazu proizvodnje, uspostavljanje kontrolne strategije u cilju zaštite proizvoda i pripreme rastvora, pufera i drugih dodataka, treba da se zasniva na principima i smernicama sadržanim u odgovarajućim delovima Aneksa 1. U slučajevima kada završna, odnosno terminalna sterilizacija nije moguća i kada je ograničena mogućnost uklanjanja mikrobioloških nus proizvoda, naročito za proizvode na bazi ćelija, od izuzetnog značaja je kontrola kvaliteta polaznih materijala i aseptičnog postupka proizvodnje. Kada je nosilac dozvole za stavljanje leka u promet ili nosilac odobrenja za kliničko ispitivanje odredio dozvoljenu vrstu i stepen prethodnog biološkog opterećenja (bioburden) kod aktivne supstance, kontrolna strategija treba da bude usmerena na način održavanja postignutog stepena prethodnog biološkog opterećenja (bioburden) u okviru definisanih limita.

34. Kada se zahteva sterilizacija polaznih materijala, ona treba da se izvrši toplotom kad god je to moguće. Kada je neophodno, i druge odgovarajuće metode sterilizacije mogu da se koriste za inaktivaciju bioloških materijala (npr. metoda zračenjem i filtracijom).

35. Za smanjenje prethodnog biološkog opterećenja (bioburden), kod nabavke živih tkiva i ćelija mogu da budu neophodne druge mere, kao što je upotreba antibiotika u ranim fazama proizvodnje. Upotreba antibiotika treba da se izbegne, ali kada je dokazano da je njihova upotreba neophodna, oni treba da se uklone u fazi procesa proizvodnje koju je odredio nosilac dozvole za stavljanje leka u promet ili nosilac odobrenja za kliničko ispitivanje.

36. Za humana tkiva i ćelije koji se koriste kao polazni materijal za proizvodnju bioloških lekova, neophodno je da se obezbedi sledeće:

a) Njihova nabavka, doniranje i testiranje u EU je uređeno Direktivom 2004/23/EK[10]. Mesta njihove nabavke u EU moraju da imaju odgovarajuće dozvole nacionalnih nadležnih organa, što mora da se potvrdi u skladu sa procedurom odobravanja/kvalifikacije dobavljača polaznih materijala.

b) Kada se ta humana tkiva i ćelije uvoze iz trećih zemalja oni moraju da zadovoljavaju standarde kvaliteta i bezbednosti koji su ekvivalentni standardima EU datim u Direktivi 2004/23/EK. Zahtevi u pogledu sledljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija i događaja dati su Direktivi 2006/86/EK.

c) Kada je potrebno, obrada ćelija i tkiva koji se koriste kao polazni materijali za proizvodnju bioloških lekova, vrši se u banci tkiva. Za ove proizvodne korake, koji su definisani direktivom 2004/23/EK, odgovorno je imenovano Odgovorno lice u banci ćelija, odnosno tkiva.

d) Pre isporuke proizvođaču lekova, Odgovorno lice u banci odobrava tkiva i ćelije, nakon čega se primenjuju uobičajene kontrole kvaliteta polaznog materijala za proizvodnju lekova. Rezultati testiranja svih ćelija i tkiva izvršenih u banci ćelija/tkiva, moraju da budu dostupni proizvođaču lekova. Ovi podaci su neophodni za donošenje odluka o izolaciji i skladištenju. U slučaju kada proizvodnja leka mora da započne pre nego što su u banci ćelija/tkiva dostupni rezultati testiranja, ćelije i tkiva mogu da se isporuče proizvođaču pod uslovom da su obezbeđene mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije.

e) Način transporta/prevoza ćelija i tkiva do mesta proizvodnje lekova mora da bude definisan ugovorom između ugovornih strana. Proizvođač lekova treba da raspolaže dokazima da su propisani uslovi održavani tokom skladištenja i transporta.

f) Treba da se obezbedi nastavak ispunjavanja zahteva u pogledu sledljivosti koji su uspostavljeni u banci ćelija/tkiva, uključujući i podatke o materijalima koji dolaze u kontakt sa ćelijama i tkivima.

g) Treba da postoji ugovor zaključen između ugovornih strana (npr. proizvođača, banke tkiva, sponzora, nosioca dozvole za stavljanje leka u promet) kojim su definisane odgovornosti svake strane, uključujući i Odgovornog lica u banci ćelija/tkiva i Kvalifikovanog lica odgovornog za puštanje serije leka u promet.

38. Kada se za proizvodnju koriste humane ili životinjske ćelije, treba da se uspostave odgovarajuće mere kontrole porekla, testiranja, skladištenja i transporta, uključujući i kontrolu usaglašenosti sa Direktivom 2004/23.

---

10 *za doniranje, nabavku i testiranje ćelija dobijenih iz krvi, takođe je prihvatljiva usaglašenost sa Direktivom 2002/98.*

Sistem izvora semena (seed lot) i sistem banke ćelija

39. Da bi se sprečila neželjena odstupanja osobina koja mogu da proizađu iz ponovljenih subkultura ili višestrukih generacija, proizvodnja bioloških supstanci i lekova dobijenih iz mikrobioloških kultura, ćelijskih kultura ili razmnožavanjem u embrionima i životinjama, treba da se zasniva na sistemu glavnih (*master*) i radnih izvora semena, odnosno banke ćelija.

40. Broj generacija (dupliranja, pasaža) između izvora semena ili banke ćelija, biološke aktivne supstance i gotovog proizvoda treba da bude u skladu sa specifikacijama, odnosno dokumentacijom dostavljenom za dobijanje dozvole za stavljanje leka u promet, odnosno za dobijanje odobrenja za kliničko ispitivanje.

41. U okviru upravljanja životnim ciklusom leka, uspostavljanje izvora semena i banke ćelija, uključujući i njihove glavne (*master*) i radne generacije, treba da se vrši pod uslovima koji su dokazano odgovarajući. Pripremanje izvora semena i banke ćelija treba da se vrši u odgovarajuće kontrolisanoj sredini, kako bi se oni zaštitili, kao i osoblje koje rukuje sa njima. U postupku pripremanja izvora semena i banke ćelija, ne treba istovremeno da se rukuje nekim drugim živim ili infektivnim materijalom (npr. virusima, ćelijskim linijama ili ćelijskim vrstama) u istom prostoru, niti od strane istog osoblja. U fazama koje prethode uspostavljanju izvora semena i banke ćelija, kada su primenljivi samo principi Dobre proizvođačke prakse, treba da bude dostupna dokumentacija kojom se obezbeđuje sledljivost, između ostalog i komponenti koje su korišćene tokom razvoja, a koje imaju potencijalni uticaj na bezbednost proizvoda (npr. reagensi biološkog porekla), i to podataka o poreklu i genetskom razvoju ako je primenljivo. Za vakcine se primenjuju zahtevi monografije Evropske farmakopeje 2005; 153 "Vakcine za humanu upotrebu".

42. U fazama posle uspostavljanja glavnih (*master*) i radnih banki ćelija i glavnih (*master*) i radnih izvora semena, treba da se prate procedure karantina i odobravanja za upotrebu. Ovo podrazumeva adekvatnu karakterizaciju i ispitivanje na prisustvo kontaminanata. Njihova kontinuirana pogodnost za upotrebu treba da bude dokazana na osnovu konzistentnosti karakteristika i kvaliteta uzastopnih serija leka. Podaci o stabilnosti i obnavljanju izvora semena i banki ćelija treba da budu dokumentovani, a zapisi da se vode na način koji omogućava praćenje trenda.

43. Izvori semena i banke ćelija treba da se čuvaju i koriste na takav način da se minimizira rizik od kontaminacije (npr. čuvanje u zatvorenim kontejnerima u gasnoj fazi tečnog azota) ili zamene. Kod čuvanja različitih izvora semena i/ili ćelija u istom prostoru ili opremi, primenjuju se kontrolne mere u cilju sprečavanja zamene, kao i sprečavanja kontaminacije koja potiče od infektivnosti materijala.

45. Kontejneri za čuvanje treba da budu hermetički zatvoreni, jasno obeleženi i na odgovarajućoj temperaturi. Mora da se vodi zapis o popisu ćelijskog *stock*-a. Temperatura skladištenja treba kontinuirano da se evidentira i stalno da se proverava tečni azot, kada se on koristi. Svako odstupanje od postavljenih limita, kao i preduzete korektivne i preventivne mere treba da se zabeleže.

46. Poželjno je da se ćelijski *stock*-ovi razdvajaju i da se čuvaju na različitim mestima, kako bi se smanjio rizik od potpunog gubitka. Kontrole na tim mestima treba da obezbede ispunjenje zahteva navedenih u prethodnim tačkama ovog dela aneksa.

47. Rukovanje ćelijskim *stock*-ovima treba da se vrši u skladu sa istim procedurama, i da se obezbede isti parametri uslova čuvanja. Kad se jednom iznesu iz skladišta, odnosno van sistema upravljanja ćelijskim *stock*-om, kontejneri više ne treba da se vraćaju u skladište.

Principi proizvodnje

48. Periodično treba da se razmotre efekti upravljanja izmenama (kontrola izmena), uključujući kumulativne efekte izmena (npr. procesa) na kvalitet, bezbednost i efikasnost leka.

49. Kritični operacioni (procesni) parametri, ili drugi ulazni parametri koji utiču na kvalitet proizvoda, treba da se identifikuju, validiraju i dokumentuju, kao i da se dokaže da mogu da se održavaju u okviru definisanih zahteva.

50. Kontrolna strategija prilikom unošenja komponenti i polaznih materijala u proizvodni prostor treba da se zasniva na principima upravljanja rizikom kvaliteta. Za aseptične procese, unošenje komponenti i polaznih materijala koji su termo-stabilni u čist ili čist/izolovan prostor, treba da se vrši kroz prolazne autoklave ili sterilizatore sa dvoje vrata. Komponente i materijali koji nisu otporni na toplotu se unose kroz vazdušni propusnik sa *inter-lock* sistemom blokiranja vrata, u kome se vrši sanitizacija njihovih površina u skladu sa definisanom procedurom dokazane efektivnosti. Prihvatljivo je da se sterilizacija komponenti i polaznih materijala izvrši na drugom mestu, pod uslovom da su nakon sterilizacije zaštićeni sa onoliko slojeva omotača koliko je prelazaka u čist prostor, kao i da se unose kroz vazdušni propusnik uz primenu odgovarajućih mera sanitizacije površina.

51. Treba da se dokaže da su karakteristike promocije rasta u hranljivim podlogama odgovarajuće za njihovu namenu. Kad god je moguće hranljive podloge treba da se sterilišu "na mestu" (*in situ*). Za rutinsko uvođenje gasova, odnosno dodavanje podloga, kiselina, baza ili antipenećih sredstava u fermentore, kad god je to moguće treba da se koriste tzv. "in-line" sterilizacioni filteri koji su povezani sa fermentorom.

52. Dodavanje materijala ili kultura u fermentore i druge sudove, kao i uzimanje uzoraka, treba da se vrši pod pažljivo kontrolisanim uslovima, kako bi se sprečila kontaminacija. Kada se dodaju materijali u fermentore ili kada se vrši uzorkovanje treba da se vodi računa da su sudovi ispravno povezani.

53. Kontinuirani monitoring nekih proizvodnih procesa (npr. fermentacija) može da bude potreban, u kom slučaju Dokumentacija o proizvodnji serije treba da sadrži te podatke. Kada se koristi kontinuirana kultivacija posebna pažnja treba da se obrati na one zahteve ispitivanja kvaliteta koji proističu iz ove vrste proizvodnje.

54. Centrifugiranje i mešanje proizvoda može da dovede do stvaranja aerosola, zbog čega je neophodno izolovati ove proizvodne operacije, radi sprečavanja unakrsne kontaminacije.

55. Slučajno prosipanje, naročito živih organizama mora brzo i bezbedno da se sanira. Za svaki mikroorganizam, ili grupu srodnih mikroorganizama treba da se obezbede kvalifikovane mere dekontaminacije. U slučaju različitih sojeva jedne bakterijske vrste ili kod vrlo sličnih virusa, proces dekontaminacije može da se validira na reprezentativnom soju, osim ako postoji razlog zbog koga se veruje da se oni značajno razlikuju u pogledu otpornosti na sredstvo koje se koristi za dekontaminaciju.

56. Materijal iz proizvodnje ili kontrole kao i dokumenta u papirnoj formi, koji su očigledno kontaminirani putem prolivanja ili aerosola koji sadrže potencijalno opasan mikroorganizam, moraju da se dezinfikuju na odgovarajući način, ili da se podaci sačuvaju na drugi način.

57. U slučajevima kad se procesi inaktivacije ili uklanjanja virusa izvode u toku proizvodnje, treba da se preduzmu posebne mere predostrožnosti kojima se sprečava rizik ponovne kontaminacije tretiranih proizvoda proizvodima koji nisu prethodno tretirani.

58. Kada se inaktivacija proizvoda vrši dodavanjem reagenasa (npr. mikroorganizmi u toku proizvodnje vakcina), postupak treba da obezbedi potpunu inaktivaciju živog organizma. Osim intenzivnog mešanja kulture i sredstva za inaktivaciju, treba da se obrati pažnja na kontaktne površine proizvoda koje su izložene živoj kulturi, i kada je potrebno da se proizvod prenese u drugi sud.

59. Za hromatografiju može da se koristi veoma raznovrsna oprema. Planiranje kontrolne strategije za matrice, kućišta i prateću opremu treba da se vrši u skladu sa principima upravljanja rizikom kvaliteta, u slučaju kada se oni koriste u kampanjskoj proizvodnji i kada se nalaze u okruženju više proizvoda. Treba da se izbegava ponovno korišćenje iste matrice u različitim fazama proizvodnje. Treba da se definišu kriterijumi prihvatljivosti, procesni uslovi, metode regeneracije, rok upotrebe, metode dezinfekcije ili sterilizacije kolona.

60. Kada se koristi ozračen materijal ili oprema, detaljna uputstva su data u Aneksu 12 Smernice.

61. U slučaju kada gotovi proizvodi ili međuproizvodi predstavljaju poseban rizik, treba da postoji sistem koji obezbeđuje integritet i zatvaranje kontejnera nakon punjenja, kao i procedure za postupanje u slučaju curenja ili izlivanja. U toku punjenja i pakovanja proizvoda treba da se održavaju uslovi u okviru postavljenih limita, npr. vreme i/ili temperatura.

62. Bočicama koje sadrže žive biološke agense mora da se rukuje na takav način da se spreči kontaminacija drugih proizvoda ili kontaminacija radne ili životne sredine ovim agensima. U okviru upravljanja ovim rizicima treba da se uzme u obzir sposobnost ovih agenasa da opstanu kao i njihova biološka klasifikacija.

63. Treba da se vodi računa prilikom pripreme, štampanja, čuvanja i lepljenja etiketa, kao i o svim specifičnim informacijama o proizvodu za određene pacijente, ili napomeni na unutrašnjem ili spoljnjem pakovanju

U slučaju kada se lekovi koriste za autolognu primenu, na spoljnjem pakovanju, ili na unutrašnjem pakovanju kada ne postoji spoljnje pakovanje, treba da se navede jedinstvena identifikacija pacijenta i napomena "samo za autolognu primenu".

64. Treba da se proveri kompatibilnost etiketa sa ultra niskim temperaturama skladištenja, ako se one koriste.

65. Kada su nakon nabavke dostupne informacije o zdravstvenom stanju davalaca (humanog ili životinjskog) koje mogu da utiču na kvalitet proizvoda, takve informacije treba da se uzmu u obzir radi procedure povlačenja proizvoda.

Kontrola kvaliteta

66. Procesna kontrola ima veći značaj za obezbeđenje konzistentnosti kvaliteta bioloških aktivnih supstanci i bioloških lekova, nego što je to slučaj kod konvencionalnih lekova. Procesna kontrola treba da se vrši u odgovarajućim fazama proizvodnje radi kontrole onih uslova koji su važni za kvalitet gotovog proizvoda.

67. Kada međuproizvodi mogu da se skladište tokom dužeg vremenskog perioda (više dana, nedelja ili duže), prilikom razmatranja njihove upotrebe za proizvodnju serija gotovog proizvoda treba da se uzme u obzir maksimalno vreme stajanja pre nastavka proizvodnje, koje je određeno u programu ispitivanja stabilnosti.

68. Određene vrste ćelija (npr. autologne ćelije) mogu da budu dostupne u ograničenim količinama, i kada je to odobreno u postupku izdavanja dozvole za stavljanje leka u promet, uspostavlja se i dokumentuje modifikovano testiranje i strategija uzimanja i čuvanja referentnih uzoraka.

69. U slučaju lekova na bazi ćelija, testovi sterilnosti treba da se sprovede na kulturi ćelija ili banci ćelija koje ne sadrže antibiotike, kako bi se obezbedio dokaz odsustva bakterijske i gljivične kontaminacije, kao i da bi se omogućila detekcija organizama koje je teško kultivisati, kada je to potrebno.

70. Za biološke lekove sa kratkim rokom upotrebe, a što prema svrsi ovog aneksa iznosi 14 dana ili kraće, kao i kada je potrebno da se serija leka odobri za upotrebu pre završetka svih testova kontrole kvaliteta gotovog proizvoda (npr. test sterilnosti), mora da se uspostavi odgovarajuća kontrolna strategija. Ova strategija mora da se zasniva na dobrom poznavanju performansi proizvoda i procesa i mora da se uzme u obzir kontrola i karakteristike polaznih materijala i sirovina. Posebno je značajno da pisana procedura za puštanje serije leka u promet bude precizna i detaljna, kao i da definiše odgovornosti zaposlenih koji vrše procenu podataka o proizvodnji i kontroli kvaliteta. Mora da se obezbedi stalna procena efektivnosti sistema obezbeđenja kvaliteta, uključujući i vođenje zapisa na takav način koji omogućava procenu trenda.

U slučaju kada rezultati testova za gotov proizvod ne mogu da budu dostupni zbog kratkog roka upotrebe leka, treba da se razmotre alternativne metode za dobijanje ekvivalentnih podataka radi inicijalnog odobravanja serije leka (npr. metode brze mikrobiološke kontrole). Procedura puštanja serije leka u promet može da se odvija u dve ili više faze:

a) procena dokumentacije o proizvodnji serije, rezultata monitoringa ambijentalnih uslova (kada je primenljivo) koja uključuje uslove proizvodnje, sva odstupanja od normalnih procedura, kao i pregled dostupnih analitičkih podataka, koju vrši lice određeno za obavljanje tih poslova u postupku pripreme za donošenje inicijalne odluke od strane Kvalifikovanog lica za puštanje serije leka u promet.

b) procena konačnih analitičkih rezultata i drugih podataka dostupnih za donošenje konačne odluke od strane Kvalifikovanog lica za puštanje serije leka u promet. Treba da se uspostavi procedura kojom su definisane mere koje treba da se preduzmu (uključujući vezu sa kliničkim osobljem), u slučaju dobijanja rezultata van specifikacije. Takvi događaji treba da se u potpunosti istraže, kao i da se preduzmu i dokumentuju odgovarajuće korektivne i preventivne mere u cilju sprečavanja njihovog ponavljanja.

Deo B.

SPECIFIČNA UPUTSTVA ZA ODREĐENE TIPOVE PROIZVODA

B1: Proizvodi životinjskog porekla[11]

Ova uputstva se odnose na životinjske materijale u koje spadaju i materijali iz klanica. Kako lanci snabdevanja mogu da budu obimni i složeni, kontrola treba da se bazira na principima upravljanja rizikom kvaliteta, kao i zahtevima monografija Evropske farmakopeje uključujući i potrebu za specifičnim testovima u određenim fazama. Treba da se obezbedi dokumentacija koja pruža podatke o sledljivosti u lancu snabdevanja[12] i jasnim odgovornostima svih učesnika u tom lancu i koja treba da sadrži dovoljno detaljan i ažuran dijagram procesa.

1. Za bolesti životinja koje mogu da utiču na zdravlje ljudi treba da se uspostavi program monitoringa. Prilikom procene faktora rizika i planiranja mera za njihovo smanjenje treba da se uzmu u obzir izveštaji iz proverenih izvora o nacionalnoj rasprostranjenosti bolesti (npr. Svetska organizacija za zdravlje životinja, OIE, itd.). Pored navedenog treba da se uzmu u obzir i informacije o zdravlju životinja i programima monitoringa i kontrole na nacionalnom i lokalnom nivou odakle potiču životinje (npr. farme ili klanice), kao i preduzete kontrolne mere tokom transporta do klanice.

2. U slučaju kada su životinjska tkiva poreklom iz klanica, treba da se potvrdi da one rade po standardima koji su jednaki evropskim. Treba da se uzmu u obzir i izveštaji organizacija kao što je Evropska uprava za veterinu (FVO) koja utvrđuje usaglašenost regulative trećih zemalja koje izvoze u zemlje EU sa evropskom regulativom u pogledu zahteva za kvalitet i bezbednost hrane, kao i zaštitu zdravlja životinja i bilja.

3. Mere kontrole polaznog materijala i sirovina na mestu njihovog porekla (npr. u klanicama) treba da sadrže odgovarajuće elemente Sistema upravljanja kvalitetom kako bi se obezbedio zadovoljavajući nivo obučenosti operatera, sledljivosti materijala, kontrole i konzistentnosti. Ove mere ne moraju da budu iz evropske smernice Dobre proizvođačke prakse, već iz drugih ekvivalentnih izvora koji obezbeđuju ekvivalentan nivo kontrole.

4. Treba da se implementiraju takve mere kontrole polaznog materijala i sirovina da se spreče intervencije koje mogu da utiču na kvalitet materijala, ili koje bar obezbeđuju zapise o takvim aktivnostima tokom proizvodnje i u lancu snabdevanja. Ovi zapisi treba da obuhvate kretanje materijala od mesta početnog prikupljanja, preko mesta delimičnog i finalnog prečišćavanja, mesta skladištenja, konsolidatora i posrednika. Detalji o ovim kretanjima treba da se evidentiraju u okviru sistema sledljivosti, a bilo kakvo odstupanje treba da se dokumentuje, istraži i da se preduzmu odgovarajuće mere.

5. Treba da se vrše redovne provere (audit) dobavljača polaznog materijala ili sirovina kako bi se potvrdila usaglašenost kontrole materijala u različitim fazama proizvodnje. Sve zapažanja moraju da budu istražena u skladu sa njihovim značajem, o čemu se vodi potpuna dokumentacija. Takođe, treba da se uspostave sistemi koji obezbeđuju sprovođenje efektivnih korektivnih i preventivnih mera.

---

[11] *videti zahteve iz monografije 0333 Evropske farmakopeje*

[12] *videti Poglavlje 5, Prvi Deo Smernice Dobre proizvođačke prakse*

B2: ALERGENI

Materijali mogu da se proizvode ekstrakcijom iz prirodnih izvora ili tehnologijom rekombinantne DNK.

1. Izvorni materijal treba da se opiše sa dovoljno detalja kako bi se obezbedila doslednost njihove nabavke, npr. uobičajeno i naučno ime, poreklo, priroda, limiti kontaminanata, način prikupljanja. Izvorni materijali životinjskog porekla treba da budu poreklom od zdravih životinja. Odgovarajuća kontrola biološke sigurnosti treba da se uspostavi na mestu kolonija (npr. grinja, životinja) koje se koriste za ekstrakciju alergena. Alergeni treba da se čuvaju pod određenim uslovima da bi se smanjilo njihovo propadanje.

2. Proizvodni koraci koji uključuju pred-tretman, ekstrakciju, filtraciju, dijalizu, koncentraciju ili liofilizaciju, treba da se detaljno opišu i validiraju.

3. Procesi modifikacije u proizvodnji modifikovanih ekstrakata alergena (npr. alergoidi, konjugati) treba da se opišu. Međuproizvodi u procesu proizvodnje treba da se identifikuju i opišu.

4. Smeše ekstrakata alergena treba da se pripremaju od pojedinačnih ekstrakata iz istog izvornog materijala. Svaki pojedinačan ekstrakt treba da se tretira kao jedna aktivna supstanca.

B3: Žlvotinjski imunoserumi

1. Posebna pažnja treba da se obrati na kontrolu antigena biološkog porekla, kako bi se obezbedio kvalitet, doslednost i odsustvo slučajnih neželjenih agenasa. Priprema materijala koji se koristi za imunizaciju izvorne životinje (npr. antigena, nosača haptena, adjuvanasa, stabilizatora), kao i čuvanje tog materijala do imunizacije, treba da se vrši u skladu sa pisanom procedurom.

2. Imunizacija, test krvarenja i šema krvarenja radi berbe treba da budu u skladu sa podacima iz dozvole za stavljanje leka u promet ili odobrenja za kliničko ispitivanje.

3. Proizvodni uslovi za pripremu subfragmenata antitela (npr. Fab ili F(ab)2) ili bilo koju dalju modifikaciju moraju da budu u skladu sa validiranim i odobrenim parametrima. U slučaju kada se enzimi sastoje od nekoliko komponenti treba da se obezbedi njihova konzistentnost.

B4: Vakcine

1. U slučaju kada se koriste jaja, treba da se potvrdi zdravstveno stanje jata od kojih se dobijaju jaja (da li je potvrđeno odsustvo patogena ili zdrava jata).

2. Mora da se validira integritet kontejnera u kojima se čuvaju međuproizvodi i vreme čuvanja međuproizvoda do sledeće faze proizvodnje.

3. Kontejneri sa inaktivisanim proizvodima ne treba da se otvaraju ili uzorkuju u prostorima koji sadrže žive biološke agense.

4. Redosled i način dodavanja aktivnih sastojaka, adjuvanasa i ekscipijenasa prilikom proizvodnje međuproizvoda ili gotovih proizvoda mora da bude u skladu sa specifikacijama.

5. U slučaju kada se za proizvodnju ili testiranje koriste mikroorganizmi koji zahtevaju viši nivo biološke bezbednosti (npr. sojevi pandemijske vakcine), moraju da se obezbede odgovarajuće mere izolacije. Za ovakve mere treba da se obezbedi saglasnost/odobrenje nacionalnih institucija i odobrenja treba da budu dostupna kao dokaz.

B5: Rekombinantni proizvodi

1. Uslovi procesa tokom rasta ćelija, ekspresije proteina i prečišćavanja moraju da se održavaju u okviru validiranih parametara kako bi se obezbedio konzistentan proizvod sa opsegom nečistoća definisanim u okviru sposobnosti procesa da ih smanji na prihvatljiv nivo. U zavisnosti od tipa ćelija koje se koriste za proizvodnju može da bude neophodno povećanje mera koje treba da se preduzmu kako bi se obezbedilo odsustvo virusa. Za proizvodnju koja podrazumeva višestruku berbu period kontinuirane kultivacije treba da bude u okviru definisanih limita.

2. Proces prečišćavanja radi uklanjanja proteina ćelije domaćina, nukleinskih kiselina, ugljenih hidrata, virusa i drugih nečistoća treba da se vrši u okviru definisanih validiranih granica.

B6: Monoklonska antitela

1. Monoklonska antitela mogu da se proizvode od hibridoma miševa, hibridoma ljudi ili tehnologijom rekombinantne DNK. Treba da se uspostave kontrolne mere koje su odgovarajuće za različite izvore ćelija (uključujući hraniteljske ćelije, ako se koriste) i materijale koji se koriste za uspostavljanje hibridoma/ćelijskih linija, kako bi se obezbedio kvalitet i bezbednost proizvoda. Treba da se potvrdi da su bezbednost i kvalitet proizvoda u okviru odobrenih limita. Posebna pažnja treba da se obrati na oslobađanje od virusa. Treba napomenuti da su podaci koji potiču od proizvoda dobijenih istom proizvodnom tehnologijom prihvatljivi za dokazivanje podobnosti.

2. Treba da se potvrdi da su kriterijumi koje treba pratiti na kraju proizvodnog ciklusa i za rani prestanak proizvodnog ciklusa, u okviru odobrenih granica.

3. Uslovi za proizvodnju subfragmenata antitela (npr. Fab, F(ab)2, scFv) i svako dalje modifikovanje (npr. radio obeležavanje, konjugacija, hemijsko povezivanje) mora da bude u skladu sa validiranim parametrima.

B7: Proizvodi transgenih životinja

Doslednost polaznih materijala transgenog porekla obično predstavlja veći problem nego u slučaju ne-transgenih materijala biotehnološkog porekla. Shodno tome, povećani su zahtevi da se pokaže potpuna konzistentnost proizvoda od serije do serije.

1. Čitav niz vrsta može da se koristi za proizvodnju bioloških lekova, i oni se mogu naći u telesnim tečnostima (npr. mleku) koje se prikupljaju i prečišćavaju. Životinje treba da budu obeležene na jasan i jedinstven način i treba da se obezbedi sistem za čuvanje (*backup*) podataka u slučaju gubitka primarnog markera.

2. Prostor za smeštaj i negu životinja treba da bude tako uređen da se minimizira izloženost životinja patogenima ili zoogenim agensima. Treba da se uspostave mere za zaštitu spoljašnje sredine. Treba da se uspostavi program zdravstvene kontrole i da se dokumentuju svi rezultati, kao i da se ispita svaki incident i njegov uticaj kako na dalju upotrebu životinje tako i na prethodne serije proizvoda. Neophodno je da se obezbedi da lekovi koji se koriste za lečenje životinja ne kontaminiraju proizvod.

3. Rodoslov od roditeljske do životinje koja se upotrebljava u proizvodnji mora da se dokumentuje. Pošto se transgene ćelije izvode iz jedne roditeljske životinje, materijali iz različitih transgenih linija ne treba da se mešaju.

4. Uslovi pod kojima se proizvodi prikupljaju treba da budu u skladu sa uslovima definisanim u dokumentaciji dozvole za stavljanje leka u promet ili odobrenja za kliničko ispitivanje. Raspored sakupljanja proizvoda i uslovi pod kojima se životinje uklanjaju iz proizvodnje treba da se odrede prema odobrenoj proceduri i da se odrede limiti prihvatljivosti.

B8: Proizvodi transgenih biljaka

Doslednost polaznih materijala transgenog porekla obično predstavlja veći problem nego u slučaju ne-transgenih materijala biotehnološkog porekla. Shodno tome, povećani su zahtevi da se pokaže potpuna konzistentnost proizvoda od serije do serije.

1. Osim mera navedenih u u Delu A, mogu da budu neophodne i dodatne mere za sprečavanje kontaminacije glavnih (master) ili radnih transgenih banaka stranim biljnim materijalom ili relevantnim pomoćnim agensima. Treba da se prati stabilnost gena u okviru određenog broja generacija.

2. Biljke treba da budu obeležene na jasan i jedinstven način i da se u okviru kulture u definisanim intervalima potvrde ključne karakteristike biljke, uključujući i zdravstveno stanje, kako bi se obezbedila doslednost prinosa u okviru jedne kulture.

3. Kad god je moguće, treba da se definišu mere bezbednosti za zaštitu kulture, kao što je smanjenje izloženosti mikrobiološkoj kontaminaciji ili unakrsnoj kontaminaciji nesrodnim biljkama. Treba da se uspostave mere za sprečavanje kontaminacije materijala pesticidima ili đubrivom. Treba da se uspostavi program kontrole i da se dokumentuju svi rezultati, kao i da se ispita svaki incident i njegov uticaj na dalju upotrebu kulture za proizvodnju.

4. Treba da se odrede uslovi pod kojima se uklanjaju biljke iz proizvodnje. Treba da se uspostave kriterijumi prihvatljivosti za materijale (npr. proteini domaćina) koji mogu da utiču na proces prečišćavanja. Treba da se potvrdi da su rezultati u okviru limita prihvatljivosti.

5. Treba da se vode zapisi o spoljašnjim uslovima (temperatura, kiša) koji mogu da utiču na karakteristike kvaliteta i prinos rekombinantnog proteina od sađenja, preko gajenja do berbe i privremenog skladištenja materijala. Prilikom uspostavljanja ovih kriterijuma treba da se uzmu u obzir principi određeni u dokumentima Komiteta za biljne lekove kao što su Smernice dobre poljoprivredne i prakse u sakupljanju polaznog materijala biljnog porekla.

Rečnik za Aneks 2

U tekstu Aneksa 2 upotrebljeni su izrazi koji zahtevaju dalja objašnjenja. Za definicije koje već postoje u propisima ili drugim izvorima izvršena su upućivanja na njih. U tom smislu, primenjuju se značenja reči Smernice Dobre proizvođačke prakse, osim ukoliko nije drugačije naznačeno.

Adjuvans: Hemijska ili biološka supstanca koja pojačava imuni odgovor na antigen.

Aktivna supstanca: Videti član 1.(3a) Direktive 2001/83/EK.

Alergoid: Alergeni koji su hemijski modifikovani tako da se umanjuje reaktivnost IgE.

Antigeni: Supstance (npr. toksini, strani proteini, bakterije, ćelije tkiva) sposobne da izazovu specifičan imuni odgovor

Antitelo: Proteini koje proizvode B limfociti i koji se vezuju za specifične antigene. Antitela mogu da se podele na 2 glavna tipa na osnovu ključnih razlika u načinu proizvodnje:

Banka ćelija: skup odgovarajućih kontejnera, čiji je sadržaj jednakog sastava, koji se čuvaju pod definisanim uslovima. Svaki kontejner je alikvot jednog ćelijskog pula.

Bez specifičnih patogena (*SPF*): Životinjski materijali (npr. pilići, embrioni ili ćelijske kulture) koji se koriste za proizvodnju ili kontrolu kvaliteta bioloških lekova koji se dobijaju iz grupa (npr. jata, stada) životinja bez specifičnih patogena. Takva jata ili stada su definisani kao životinje koje dele zajedničko okruženje i imaju svoje negovatelje koji nemaju kontakte sa grupama koje nisu SPF.

Biološki lek: Videti 3. stav tačke 3.2.1.1.b. Dela I Aneksa 1. Direktive 2001/83/EK.

Višenamenski pogon: Pogon za proizvodnju, bilo u istovremenom ili kampanjskom režimu, različitih bioloških medicinskih supstanci ili lekova u kojoj oprema može ili ne mora biti namenjena specifičnoj supstanci ili proizvodu.

Gen: sekvenca DNK koja kodira jedan ili više proteina.

Genetski modifikovani organizam (*GMO*). Videti član 2(2) Direktive 2001/18/EK.

Glavna (*master*) banka ćelija (*MCB*): alikvot jednog ćelijskog pula koji se obično priprema od odabranog klona ćelija pod definisanim uslovima, podeljen na više kontejnera i koji se čuva pod definisanim uslovima. ***MCB*** se koristi za dobijanje svih radnih banki ćelija. **Glavni (*master*) izvor semena virusa - *MVS*** - kao napred navedeno, ali u vezi sa virusima; **Glavna (*master*) transgena banka** - kao napred navedeno, ali za transgene biljke ili životinje.

Ekscipijens: Videti član 1(3b) Direktive 2001/83/EK.

***Ex-vivo*:** Kada se procedure sprovode na tkivima ili ćelijama izvan živog organizma i vraćaju se u živi organizam.

Zatvoreni sistem. Kada supstanca ili proizvod nije izložen uticaju neposredne okoline za vreme proizvodnje

Zoonoze: Bolesti životinja koje se mogu preneti na ljude.

***In-vivo*.** Postupci koji se sprovode u živim organizmima.

Kampanjska proizvodnja: Proizvodnja niza serija istog proizvoda uzastopno u okviru određenog vremenskog perioda uz strogo pridržavanje propisanih mera kontrole pre prelaska na drugi proizvod. Proizvodi se ne proizvode u isto vreme, ali mogu da se proizvode na istoj opremi.

Međuproizvod: Videti značenje u rečniku Smernice Dobre proizvođačke prakse, Drugi Deo.

Monoklonska antitela (*MAb*) - populacija homogenih antitela koja se dobija iz jednog klona limfocita ili rekombinantnom tehnologijom i koja se vezuje za pojedinačni epitop.

Monosepsa (*axenic*): pojedinačni organizam iz kulture koji nije kontaminiran drugim organizmima.

Namerno oslobađanje: Videti član 2(3) Direktive 2001/18/EK kojom se ukida Direktive Saveta 90/220/EEK od 12. marta 2001. godine, o namernom oslobađanju u okolinu genetski modifikovanih organizama.

Nivo biološke bezbednosti (*biosafety level - BSL*): ispunjenje određenih uslova koji se zahtevaju za bezbedno rukovanje mikroorganizmima različitih hazardnih nivoa od BSL1 (najniži stepen rizika za izazivanje oboljenja kod ljudi) do BSL4 (najviši stepen rizika za izazivanje ozbiljnih oboljenja kod ljudi, sa mogućim i verovatnim širenjem i bez dostupne efikasne profilakse i lečenja).

Nosač (*scaffold*): nosač, sistem za isporuku ili matriks, koji može da obezbedi strukturu ili omogući migraciju, vezivanje ili transport ćelija i/ili bioaktivnih molekula.

Ograničena upotreba: Videti član 2(c) Direktive 2009/41/EK za sve genetski modifikovane organizme.

Odgovorna osoba (*RP*) Osoba imenovana u skladu sa članom 17. Direktive 2004/23/EK.

Plazmid: Deo DNK, obično prisutan u bakterijskoj ćeliji kao cirkularni deo, odvojen od ćelijskog hromozoma; on može da bude izmenjen molekularno-biološkim metodama, prečišćen od bakterijske ćelije i upotrebljen za prenos DNK u drugu ćeliju.

Polazni materijal: Videti stav 4. tačke 3.2.1.1.b. Dela I Aneksa 1 Direktive 2001/83/EK.

Poliklonska antitela - dobijaju se iz jednog broja limfocitnih klonova koji su ljudskog ili životinjskog porekla kao odgovor na epitope većine "stranih" molekula.

Polazni materijal: Videti odeljak 1. i 2. tačke 3.2.1.1. Dela 1 Aneksa 1 Direktive 2001/83/EK.

Procedura sledljivosti (*look-back*): dokumentovana procedura kojom se istražuje negativan uticaj upotrebe materijala humanog ili životinjskog porekla u proizvodnji biološkog leka, koji nije ispunio zahteve za odobrenje zbog prisustva kontaminirajućih agenasa ili kada uzroci zabrinutosti postaju očigledni na izvornoj životinji ili čoveku.

Zona/Prostor: Posebne prostorije u okviru objekta u kome se obavlja proizvodnja jednog ili više proizvoda, a koje imaju zajednički uređaj za filtraciju vazduha.

Prethodno biološko opterećenje (*bioburden*): Stepen i vrsta neželjenih mikroorganizama prisutnih u polaznim materijalima, podlozi, biološkim supstancama, međuproizvodima ili proizvodima. Bioburden se smatra kontaminacijom kada stepen i/ili vrsta prekoračuju specifikacije.

Radna banka ćelija (*WCB*) - homogeni skup mikroorganizama ili ćelija, koji je ujednačeno podeljen u više kontejnera dobijen iz glavne banke ćelija i koji se čuva tako da se obezbedi stabilnost i za upotrebu u proizvodnji. **Radni izvor virusa** (**working virus seed** - ***WVS***) - kao napred navedeno, ali u vezi sa virusima, **radna transgenska banka** - kao napred navedeno, ali za transgene biljke ili životinje.

Somatske ćelije: ćelije, izuzev reproduktivnih ćelija, od kojih se sastoji telo čoveka ili životinje. Ove ćelije mogu biti autologne (od pacijenta), alogene (od drugog ljudskog organizma) ili ksenogene (od životinja) somatske žive ćelije koje su obrađene ili izmenjene ex vivo, da bi se primenile na ljudima u cilju terapijskog, dijagnostičkog ili preventivnog delovanja

Transgeni: organizam koji sadrži strani gen u svom normalnom genetskom sastavu za ekspresiju biološkog farmaceutskog materijala.

Ćelijskistock (*cell stock*): primarne ćelije proširene na određen broj ćelija kako bi bile alikvot i upotrebljene kao polazni materijal za proizvodnju ograničenog broja serija leka na bazi ćelija.

Hraniteljske ćelije: Ćelije koje se koriste u ko-kulturama za održavanje pluripotentnih matičnih ćelija. Za ljudske embrionalne matične ćelijske kulture, tipični hraniteljski slojevi uključuju mišije embrionske fibroblaste (*MEFs*) ili humane embrionske fibroblaste koji se prethodno tretiraju da bi se sprečila njihova deoba.

Hapten: Molekul niske molekulske mase koji sam po sebi nije antigenski, sve dok se ne konjuguje sa molekulom "nosačem".

Hibridom: beskonačno živeća ćelijska linija koja stvara željena (monoklonska) antitela i koja se tipično dobijaju fuzijom B limfocita sa tumorskim ćelijama.

Aneks 3
PROIZVODNJA RADIOFARMACEUTSKIH LEKOVA

Princip

Proizvodnja radiofarmaceutika treba da se obavlja u skladu sa principima datim u Prvom i Drugom delu Smernica Dobre proizvođačke prakse. Ovaj aneks se posebno odnosi na neke principe koji su specifični za radiofarmaceutike.

Napomena i. ovaj aneks se ne odnosi na pripremu radiofarmaceutika koja se, u bolnicama ili apotekama, vrši upotrebom generatora ili kitova za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet ili odobrenje nacionalnog nadležnog organa, osim ako to nije zahtev nacionalnih propisa.

Napomena ii. prema propisima za zaštitu od jonizujućih zračenja potrebno je obezbediti da svako medicinsko izlaganje jonizujućem zračenju bude pod kliničkom odgovornošću lekara - specijaliste nuklearne medicine. Medicinsko izlaganje u dijagnostičkoj i terapijskoj nuklearnoj medicini obavlja se uz obavezno učešće stručnjaka iz oblasti fizike primenjene u medicini.

Napomena iii. ovaj aneks se odnosi i na radiofarmaceutike namenjene za kliničko ispitivanje.

Napomena iv. transport radiofarmaceutika je regulisan važećim propisima za zaštitu od jonizujućeg zračenja.

Napomena v. osim metoda koje su opisane u ovom aneksu, poznato je da postoje i druge prihvatljive metode pomoću kojih je moguće dostizanje principa obezbeđenja kvaliteta. Te druge metode treba da budu validirane i da omogućavaju dostizanje nivoa obezbeđenja kvaliteta koji je bar ekvivalentan nivou koji je propisan ovim aneksom.

Uvod

1. Proizvodnja i rukovanje radiofarmaceuticima je potencijalno opasno. Nivo rizika naročito zavisi od aktivnosti izvora jonizujućeg zračenja, vrste i energije emitovanog zračenja i vremena poluraspada radioizotopa. Posebna pažnja mora da se obrati na sprečavanje unakrsne kontaminacije, zadržavanje radionuklidnih kontaminanata i odlaganje otpada.

2. Neki radiofarmaceutici se, zbog kratkog vremena poluraspada njihovih radionuklida**,** stavljaju u promet i pre završetka nekih od propisanih ispitivanja kontrole kvaliteta. U tom slučaju je veoma važno da celokupna procedura puštanja radiofarmaceutika u promet bude precizno i veoma detaljno opisana, uključujući i odgovornosti osoblja koje je uključeno u ovu proceduru Pri tome je veoma važna i kontinuirana procena efektivnosti sistema obezbeđenja kvaliteta.

3. Ovaj aneks se primenjuje na industrijsku proizvodnju radiofarmaceutika, kao i na proizvodnju i kontrolu kvaliteta u nuklearnim centrima/institutima i *PET* centrima, i to sledećih proizvoda:

- radiofarmaceutskih lekova,

- radiofarmaceutskih lekova za pozitronsku emisionu tomografiju (*PET*),

- radioaktivnih prekursora za proizvodnju radiofarmaceutika,

- radionuklidnih generatora.

vrsta proizvodnje	bez GMP[21] zahteva	I i II deo GMP i odgovarajući aneksi			
radiofarmaceutski lekovi PET- radiofarmaceutski lekovi radioaktivni prekursori	proizvodnja u reaktoru/ciklotronu	hemijska sinteza	prečišćavanje	izrada, formulacija deljenje/raspodela	aseptičan postupak ili završna, odnosno terminalna sterilizacija
radionuklidni generatori	proizvodnja u reaktoru/ciklotronu	proizvodnja			

[21] *Meta i prenosni sistem od ciklotrona do mesta sinteze radiofarmaceutika može se smatrati kao prvi korak proizvodnje aktivne supstance*

4. Proizvođač radiofarmaceutika treba da opiše i potvrdi koje faze proizvodnje aktivne supstance i radiofarmaceutskog leka su usaglašene sa kojim zahtevima Smernice Dobre proizvođačke prakse (Prvog i Drugog dela).

5. Priprema radiofarmaceutika podrazumeva usaglašenost sa propisima za zaštitu od zračenja.

6. Radiofarmaceutici koji se primenjuju parenteralno treba da odgovaraju zahtevima sterilnosti za parenteralne lekove i, kada je to relevantno, uslovima aseptičnog postupka proizvodnje sterilnih lekova, kako je opisano u Aneksu 1 Smernice Dobre proizvođačke prakse.

7. Specifikacije i procedure kontrole kvaliteta koje se primenjuju za radiofarmaceutike date su u Evropskoj farmakopeji ili u dozvoli za stavljanje leka u promet.

Klinička ispitivanja

8. Proizvodnja radiofarmaceutika namenjenih za klinička ispitivanja treba da bude u skladu sa Aneksom 13 Smernice Dobre proizvođačke prakse.

Obezbeđenje kvaliteta

9. Obezbeđenje kvaliteta je posebno značajno u slučaju proizvodnje radiofarmaceutika zbog njihovih specifičnih karakteristika, malih količina i činjenice da ih u nekim slučajevima treba primeniti i pre završetka nekih ispitivanja Kontrole kvaliteta.

10. Kao i drugi lekovi, radiofarmaceutici moraju da se zaštite od kontaminacije i unakrsne kontaminacije. Međutim, moraju da se sprovode propisane mere zaštite od jonizujućih zračenja radi zaštite života i zdravlja profesionalno izloženih lica kao i zaštite životne sredine od štetnog dejstva jonizujućih zračenja. Iz navedenog se može zaključiti da je uloga efektivnog sistema obezbeđenja kvaliteta od presudnog značaja.

11. Važno je da se podaci dobijeni tokom monitoringa proizvodnih prostorija i procesa obavezno zapisuju i procenjuju u okviru procedure puštanja serije leka u promet.

12. Principi kvalifikacije i validacije treba da se primenjuju na proizvodnju radiofarmaceutika, a pristup procene rizika koji se koristi za određivanje obima kvalifikacije/validacije, treba da obuhvati i Dobru proizvođačku praksu i zaštitu od jonizujućeg zračenja.

Osoblje

13. Za obavljanje svih operacija proizvodnje odgovorno je osoblje koje je dodatno kompetentno i za zaštitu od jonizujućeg zračenja. Osoblje uključeno u procese proizvodnje, kontrole kvaliteta i puštanja serije radiofarmaceutika u promet treba da ima i odgovarajuću obuku za aspekte sistema upravljanja kvalitetom koji su specifični za radiofarmaceutike. *QP* treba da ima sveukupnu odgovornost za puštanje serije radiofarmaceutika u promet.

14. Svi zaposleni (uključujući i zaposlene zadužene za čišćenje i održavanje) u prostorima u kojima se proizvode radioaktivni proizvodi treba da prođu dodatnu obuku specifičnu za ovu vrstu proizvoda.

15. U slučaju kada se proizvodne prostorije koriste i za obavljanje istraživačke delatnosti, osoblje koje obavlja istraživačku delatnost mora da bude obučeno u pogledu zahteva dobre proizvođačke prakse, a Obezbeđenje kvaliteta mora da pregleda i odobri istraživačke aktivnosti kako bi obezbedilo da one ne predstavljaju nikakav rizik za proizvodnju radiofarmaceutika.

Prostorije i oprema

Opšte

16. Radioaktivni proizvodi treba da se proizvode u prostoru koji je kontrolisan (u pogledu ambijentalnih uslova i radioaktivnosti). Svi proizvodni koraci treba da se obavljaju u izolovanom pogonu namenjenom za proizvodnju radiofarmaceutika.

17. Treba da se definišu i implementiraju mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije od strane osoblja, materijala, radionuklida i dr. Kad god je to moguće treba da se koriste zatvoreni sistemi ili izolovana oprema. Kada se koristi otvorena oprema ili kada se oprema otvara, treba da se preduzmu mere opreza radi minimizacije rizika od kontaminacije. U cilju dokazivanja da klasa čistoće prostora odgovara vrsti radiofarmaceutika koji se proizvodi, treba da se izvrši procena rizika.

18. Pristup proizvodnim prostorijama treba da se ograniči na ovlašćeno osoblje i da se obezbedi ulazak kroz prostorije za presvlačenje.

19. Za radna mesta i njihovo okruženje treba da se obezbedi monitoring radioaktivnosti, monitoring čestica i mikrobiološke čistoće, kako je to utvrđeno tokom kvalifikacije performansi (*PQ*).

20. Program preventivnog održavanja, kalibracije i kvalifikacije treba da se sprovodi tako da su celokupan proizvodni prostor i oprema koji se koriste za proizvodnju radiofarmaceutika, odgovarajući i kvalifikovani. Ove aktivnosti treba da obavlja kvalifikovano osoblje i da vodi zapise i dnevnike rada opreme.

21. Potrebno je da se preduzimaju mere za sprečavanje radioaktivne kontaminacije u okviru pogona. Treba da se uspostave adekvatne kontrole za detekciju i najmanje radioaktivne kontaminacije, bilo direktno pomoću detektora radijacije, ili indirektno tehnikom briseva.

22. Delovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom ne treba da budu reaktivni, aditivni ili absorptivni do granice koja može da utiče na kvalitet proizvoda.

23. Treba da se izbegava recirkulacija vazduha koji se odvodi iz prostora u kojima se rukuje sa radioaktivnim proizvodima, osim ako je to opravdano. Odvodi za vazduh treba da budu projektovani tako da se izbegne moguća kontaminacija prostora radioaktivnim česticama i gasovima, kao i da se preduzmu odgovarajuće mere za zaštitu kontrolisanog prostora od čestične i mikrobiološke kontaminacije.

24. U cilju zadržavanja radioaktivnih čestica, može biti neophodno da vazdušni pritisak u prostorijama u kojima su radiofarmaceutski proizvodi smešteni bude niži nego u prostorima u okruženju. Međutim, važan zahtev je i da se proizvodi zaštitite od kontaminacije iz okruženja. Ovo može da se postigne, na primer, upotrebom tehnologije propusnika, koji služe kao vazdušne barijere.

Sterilna proizvodnja

25. Sterilni radiofarmaceutici se proizvode ili aseptičnim postupkom ili postupkom završne, odnosno terminalne sterilizacije. U zavisnosti od vrste sterilne proizvodnje, u proizvodnim prostorima treba da se održava odgovarajuća klasa čistoće vazduha. Proizvodni prostori za sterilne radiofarmaceutike, u kojima se lekovi ili pakovni materijal mogu naći izloženi uticaju okruženja, treba da odgovaraju klasifikaciji prostora, propisanoj u Aneksu 1 Smernice (Proizvodnja sterilnih medicinskih proizvoda).

26. Potrebno je izvršiti procenu rizika da bi se odredila razlika pritisaka, model protoka vazduha i čistoća vazduha koji su odgovarajući za proizvodnju radiofarmaceutika.

27. Kada se koriste zatvoreni i automatizovani sistemi (hemijska sinteza, prečišćavanje, "on-*line*" sterilna filtracija), odgovarajući je prostor klase C ("vruća ćelija"). Vruće ćelije treba da zadovoljavaju visok stepen čistoće vazduha, sa filtracijom vazduha koji se ubacuje u zatvorene vruće ćelije. Aseptični postupci proizvodnje moraju da se obavljaju u prostoru klase A.

28. Pre početka procesa proizvodnje, sklapanje sterilisanih delova opreme i pribora (povezivanje creva, sterilisanih filtera i sterilnih zatvorenih i zapečaćenih bočica u zatvoren sistem) mora da se obavlja pod aseptičnim uslovima

Dokumentacija

29. Sva dokumentacija u vezi sa proizvodnjom radiofarmaceutika treba da bude pripremljena, pregledana, odobrena i izdata u skladu sa pisanim procedurama.

30. Treba da se uspostave i dokumentuju specifikacije za polazne supstance, materijale za pakovanje, štampani pakovni materijal, kritične međuproizvode i gotove proizvode. Takođe, treba da postoje i specifikacije za sve druge kritične materijale koji se koriste u procesu proizvodnje, kao što su pomoćni pribor za proizvodnju, zaptivci, sterilni kompleti za filtraciju, koji mogu da imaju kritičan uticaj na kvalitet.

31. Treba da se uspostave kriterijumi prihvatljivosti za gotove proizvode, uključujući kriterijume u specifikaciji za puštanje serije u promet i kriterijume u specifikaciji u toku roka upotrebe (npr: radionuklidna čistoća, radiohemijska čistoća, radioaktivna koncentracija, hemijska čistoća i specifična aktivnost).

32. Zapisi o upotrebi, čišćenju, sanitizaciji, sterilizaciji i održavanju glavne opreme, treba, kada je to od značaja, da sadrže podatke o nazivu radiofarmaceutika i broju serije, kao i datum i vreme obavljanja aktivnosti i potpise izvršilaca koji su uključeni u ove aktivnosti.

33. Zapisi treba da se čuvaju najmanje tri godine, osim ako se drugačije nije propisano.

Proizvodnja

34. Proizvodnja različitih radioaktivnih proizvoda ne treba da se obavlja istovremeno ili uzastopno u istom prostoru (npr. vruće ćelije, laminarne komore) kako bi se minimizirao rizik od radioaktivne unakrsne kontaminacije ili zamene.

35. Posebna pažnja treba da se obrati na validacije, uključujući i validaciju kompjuterizovanih sistema koja treba da se sprovodi prema zahtevima Aneksa 11 Smernice Dobre proizvođačke prakse. Za nove proizvodne procese treba da se uradi prospektivna validacija.

36. Kritični parametri po pravilu treba da se utvrde pre ili tokom validacije, kao i da se definiše opseg tih parametara neophodan za ponovljivost operacija.

37. Test integriteta membranskih filtera treba da se vrši kod aseptičnog postupka punjenja proizvoda, vodeći računa o potrebnoj zaštiti od jonizujućeg zračenja i održavanju sterilnosti filtera.

38. Zbog zaštite od izlaganja jonizujućem zračenju, prihvatljivo je da se veći deo kontaktne ambalaže obeležava pre početka proizvodnog procesa. Sterilne prazne zatvorene bočice mogu delimično da se obeleže pre procesa punjenja tako da ovaj postupak ne ugrožava sterilnost, niti otežava vizuelnu kontrolu napunjenih bočica.

Kontrola kvaliteta

39. Neki radiofarmaceutici mogu da budu isporučeni i upotrebljeni na bazi procene dokumentacije pre završetka nekih od hemijskih i mikrobioloških ispitivanja kvaliteta.

Puštanje u promet serije radiofarmaceutika može da se izvrši u dve ili više faza, pre ili posle završetka kompletnih ispitivanja:

a) Odgovorna osoba, na osnovu procene dokumentacije o proizvodnji serije radiofarmaceutika kojom su obuhvaćeni uslovi proizvodnje i ispitivanja koja su do tada završena, dozvoljava distribuciju radiofarmaceutika u statusu karantina do nuklearno-medicinskih centara;

b) Kvalifikovano lice (*QP*), pre izdavanja sertifikata za puštanje serije leka u promet, procenjuje konačne rezultate ispitivanja, pod uslovom da su sva odstupanja dokumentovana, opravdana i propisno odobrena. U slučaju kada rezultati nekih ispitivanja nisu dostupni pre primene proizvoda, Kvalifikovano lice (*QP)* može uslovno da pusti u promet seriju radiofarmaceutika, a kada se kompletiraju rezultati svih ispitivanja, izdaje konačno zvanično pisano odobrenje/sertifikat za puštanje serije leka.

40. Većina radiofarmaceutika se upotrebljava u kratkom vremenskom periodu. Zbog kratkog vremena poluraspada, rok upotrebe mora da se jasno naznači.

41. Radiofarmaceutici koji sadrže radionuklide sa dugim vremenom poluraspada, treba da se ispitaju kako bi se dokazalo da zadovoljavaju sve kriterijume prihvatljivosti pre puštanja serije u promet od strane Kvalifikovanog lica (*QP)*.

42. Pre započinjanja nekih ispitivanja uzorci mogu da se čuvaju kako bi se omogućio dovoljan broj radioaktivnih raspada. Sva ispitivanja, uključujući i test sterilnosti treba da se izvrše što pre.

43. Treba da postoji pisana standardna operativna procedura (*SOP*) kojom se propisuju svi podaci o proizvodnji i ispitivanju kvaliteta, koji treba da se razmotre pre nego što se serija leka isporuči.

44. Proizvodi koji ne ispunjavaju zahteve kvaliteta treba da se odbiju. Ako se materijal ponovo koristi (reprocesira), to treba da se radi u skladu sa prethodno odobrenom procedurom, a gotov proizvod treba da ispuni kriterijume prihvatljivosti pre puštanja u promet. Proizvodi vraćeni iz prometa ne smeju da se ponovo koriste i moraju da se odlažu kao radioaktivan otpad.

45. Takođe, treba da postoji procedura koja propisuje mere koje treba da preduzme Kvalifikovano lice za puštanje serije leka u promet (*QP*) u slučaju dobijanja nezadovoljavajućih rezultata ispitivanja (rezultata van specifikacije - *OOS*) nakon isporuke leka a pre isteka roka njegove upotrebe. U ovakvim slučajevima treba da se sprovede istraga i da se preduzmu odgovarajuće korektivne i preventivne kako bi se sprečilo ponavljanje ovakvih slučajeva u budućnosti. Ovaj postupak mora da se dokumentuje.

46. Ako je potrebno, informacije se dostavljaju odgovornom zdravstvenom radniku. Da bi se to olakšalo, neophodno je da se implementira sistem sledljivosti za radiofarmaceutike.

47. Treba da se uspostavi sistem za proveru kvaliteta polaznog materijala. Odobravanje dobavljača treba da obuhvati procenu koja obezbeđuje odgovarajuće dokaze da materijal dosledno ispunjava zahteve specifikacije. Polazni i pakovni materijali, kao i kritični materijali koji se koriste u procesu proizvodnje treba da se nabavljaju od odobrenih dobavljača.

Referentni i rezervni uzorci

48. Ako nije drugačije opravdano na osnovu upravljanja rizikom, treba da se čuva dovoljna količina uzoraka svake serije radiofarmaceutika, i to najmanje šest meseci nakon isteka roka upotrebe leka.

49. Uzorci polaznih materijala, osim rastvarača, gasova i vode koji se koriste u proizvodnji, treba da se čuvaju najmanje dve godine nakon puštanja serije radiofarmaceutika u promet. Taj period može da bude kraći za one materijale koji nisu stabilni, a što se navodi u odgovarajućim specifikacijama.

50. Za polazne supstance i radiofarmaceutike koji se proizvode pojedinačno ili u malim količinama ili kada njihovo čuvanje može da prouzrokuje posebne teškoće, proizvođač može u dogovoru sa nadležnim organom da utvrdi drugačije uslove uzorkovanja i čuvanja.

Distribucija proizvoda

51. Za radiofarmaceutike je prihvatljiva distribucija gotovih proizvoda pod kontrolisanim uslovima i pre nego što su dostupni svi rezultati ispitivanja kvaliteta, ako se obezbedi da njihova primena u bolnicama ne započne pre nego što se dobiju odgovarajući rezultati svih ispitivanja i procenu tih rezultata izvrši za to odgovorna osoba.

10. **Rečnik**

Vruće ćelije: zatvoreno**,** zaštićeno radno mesto (boks) za proizvodnju i rukovanje radioaktivnim materijalom. Vruće ćelije ne moraju da budu dizajnirane kao izolatori.

Kvalifikovano lice za puštanje serije leka u promet: *QP* kako je to definisano u Direktivi 2001/83/EC i 2001/82/EC. Odgovornosti *QP* opisane su u Aneksu 16 Smernice dobre proizvođačke prakse.

Priprema: rukovanje i radioobeležavanje kitova radionuklidima eluiranim iz generatora ili radioaktvnim prekursorima u bolnici. Kitovi, radionuklidi i prekursori treba da poseduju dozvolu za stavljanje u promet ili odobrenje nacionalnih nadležnih organa.

Proizvodnja: proces proizvodnje od aktivne supstance i polaznih materijala, kontrola kvaliteta, puštanje serije leka u promet i isporuka radiofarmaceutika.

Sledeći