

Cekos In Ekspert

Na osnovu člana 26. stav 1. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima ("Službeni glasnik RS", br. 30/10, 107/12, 105/17 - dr. zakon i 113/17 - dr. zakon),

Ministar zdravlja donosi

IZMENE I DOPUNE SMERNICA DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE

(Sl. glasnik RS br. 19/23)

Osnovni tekst na snazi od 16/03/2023 , u primeni od 16/03/2023

- izuzev pojedinih odredbi ! .

Član 1.

U Smernicama dobre proizvođačke prakse ("Službeni glasnik RS", broj 97/17), aneksi 1, 2 i 17 zamenjuju se novim aneksima 1 , 2 i 17 , koji su u prilogu ovog akta i čine njegov sastavni deo.

Član 2.

Posle Aneksa 19 dodaje se Aneks 21, koji je u prilogu ovog akta i čini njegov sastavni deo.

Član 3.

Posle Trećeg dela "Dokumentacija koja podržava dobru proizvođačku praksu" dodaje se Četvrti deo "Zahtevi dobre proizvođačke prakse za lekove za naprednu terapiju", koji je u prilogu ovog akta i čini njegov sastavni deo.

Član 4.

Ove smernice stupaju na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom glasniku Republike Srbije", osim odredaba Aneksa 1 koje se primenjuju od 25. avgusta 2023. godine i odredbe tačke 8.123 Aneksa 1 koja se primenjuje od 25. avgusta 2024. godine.

Broj 515-01-01721/2023-06

U Beogradu, 24. februara 2023. godine

Ministar,

prof. dr Danica Grujičić, s.r.

ANEKS 1

PROIZVODNJA STERILNIH LEKOVA ^[1]

1. Područje primene

Proizvodnja sterilnih proizvoda pokriva širok spektar vrsta sterilnih proizvoda (aktivna supstanca, pomoćna supstanca, primarni pakovni materijal/kontaktne ambalaže 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 brznoj 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. Odobranje dobavljača, kao što su dobavljači ključnih komponenti, sterilizacija komponenti i sistema za jednokratnu upotrebu (SUS), kao i davanja 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.
- x ii. 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 odobroj 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 B 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 pojedinične 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 $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksimalni limiti za ukupan broj čestica $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	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/m ³	Taložne ploče (dijametar 90 mm)	Kontaktne ploče (dijametar 55 mm)
		CFU/4 sata ^(a)	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 sprovedi 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. Izmjena 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 uključuje 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 sredstva 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 1 m 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 indicaciju 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 sterilisu 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 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 postoji(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 intervišu 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 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 suhu 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 aseptičnu 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:

- Svu opremu koja dolazi u kontakt sa proizvodima i komponentama treba sterilisati pre upotrebe.
- Sve polazne supstance ili međuproizvode treba sterilisati i aseptično dodavati.
- 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) ^[1]

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 B 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" defekata 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/mustrateke 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 sterilise 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 pozicije 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 dezinfekcije, neophodno je zaštititi ove predmete u cilju sprečavanja naknadne kontaminacije. 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 sonde povezanih na nezavisne sisteme kontrole i praćenja).

8.51. Pozicije temperaturnih sonde 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 sonde za kontrolu i zapisivanje, i treba da uključuju verifikaciju funkcije i lokacije ovih sonde 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 sterilise.

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 sterilise, 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 vakuumaska 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 uklanjanje 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 sterilisu 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 sterilisu, 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 začepjene 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 F_h 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. Faznu ventilaciju treba validirati kao deo validacije celokupnog postupka sterilizacije etilen oksidom.

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

8.79. Ukoliko proizvod ne može da se sterilise 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 (leachables/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 prefiltracije i procesni koraci pre filtera za terminalnu sterilizaciju, koji se primenjuju za otklanjanje čestica i bistenje 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 dokumentuje 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 pritiska, po potrebi,
- iii. Podešavanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura zatapanja, ujednačenosti temperature zatapanja duž zaptivke, vremena zatapanja i pritiska, 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 praćena 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 sterilise 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 koristiti 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 (leachables/extractables)),
- ii. Fragilnu prirodu sistema u poređenju sa fiksним 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. Proces 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 (leachables /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 (leachables), uključujući i one koje mogu da apsorbiraju 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 omogućiti 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 asepsa, 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 broj 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 trenda. 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 mikrobiloške 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 $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksimalni limiti za ukupan broj čestica $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	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 $\geq 5 \mu\text{m}$, 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 $\geq 0,5$ i $\geq 5 \mu\text{m}$), 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. Prpratni 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/m ³	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 sprovede 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 sprovede na takav način i onoliko često koliko se sprovede 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 (prestanaka 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 5.000 do 10.000 jedinica. Za male serije (npr. one manje od 5.000 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. čilibarno 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 dovoz 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 apsorbirana 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 sterilizuje 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 fuzionozno 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 reproducibilno 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 sterilisu 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 B 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 "ceva" 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 $12 \log_{10}$ 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) $\leq 10^{-6}$, ali u kome zahtevi za sterilizaciju parom (na primjer, F0 $\geq$ 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 x 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 μ m.

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. 1394/2007¹. 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:

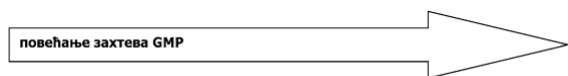
a) Za tkiva i ćelije koje se koriste za industrijsku proizvodnju lekova: primenjuje se Direktiva 2004/23/EK za uspostavljanje standarda za kvalitet i bezbednost za doniranje, nabavku, testiranje, proizvodnju, čuvanje, skladištenje i distribuciju humanog tkiva i ćelija, dok se Direktiva 2006/17/EK primenjuje 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 komponentata 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 komponentata 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



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 sterilise (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 spoljna 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):

- 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 proizvodnje⁹, 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.

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 obuhvata 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, serum, 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/EK¹⁰. 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.

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 proverí 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.

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: ŽIVOTINJSKI 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 izводе 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 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 baterijskoj 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): Stepni i vrsta neželjenih mikroorganizama prisutnih u polaznim materijalima, podlozi, biološkim supstancama, međuproduktima 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.

Ćelijski stock (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.

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.

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).

⁹ Formulacija, punjenje i pakovanje.

¹⁰ Za doniranje, nabavku i testiranje ćelija dobijenih iz krvi, takođe je prihvatljiva usaglašenost sa Direktivom 2002/98.

¹¹ Videti zahteve iz monografije 0333 Evropske farmakopeje.

¹² Videti Poglavlje 5, Prvi Deo Smernice Dobre proizvođačke prakse.

ANEKS 17

ISPITIVANJE U REALNOM VREMENU U CILJU PUŠTANJA SERIJE LEKA U PROMET I PARAMETARSKO PUŠTANJE SERIJE LEKA U PROMET

1. Princip

1.1. Lekovi koji se puštaju u promet moraju da budu usaglašeni sa svojim odobrenim specifikacijama, kao i sa zahtevima Smernica Dobre proizvođačke prakse (GMP), što se postiže sprovođenjem celog niza ispitivanja aktivnih supstanci, odnosno gotovih proizvoda, kako je definisano u dozvoli za stavljanje leka u promet ili odobrenju za kliničko ispitivanje. U posebnim okolnostima, kada je tako odobreno, na osnovu znanja o proizvodu i razumevanja procesa, umesto rutinske završne kontrole kvaliteta gotovog proizvoda za puštanje serije leka u promet mogu da se koriste podaci prikupljeni tokom proizvodnog procesa. Svaka pojedinačna aktivnost neophodna za ovakav način puštanja serije leka u promet mora da bude integralni deo Farmaceutskog sistema kvaliteta (PQS).

2. Područje primene

2.1. Cilj ovog aneksa je da definiše zahteve za primenu ispitivanja u realnom vremenu (RTRT) i parametarsko puštanje serije leka u promet kojim se odobrava kontrola kritičnih parametara i relevantnih osobina materijala

umesto rutinske završne kontrole kvaliteta aktivne supstance, odnosno gotovog proizvoda. Poseban cilj ove smernice je da se u svim fazama proizvodnog procesa i kod svih tipova gotovih proizvoda i aktivnih supstanci, uključujući i međuproizvode, primeni ispitivanje u realnom vremenu i parametarsko puštanje serije leka u promet.

3. Ispitivanje u realnom vremenu (RTRT)

3.1. Kada je to odobreno, odluka o puštanju serije leka u promet može da se donese na osnovu sprovedenih ispitivanja u realnom vremenu koje obuhvata kombinaciju monitoringa, odnosno praćenja procesnih parametara i kontrola, umesto rutinske završne kontrole kvaliteta gotovog proizvoda.

Potrebna je saradnja, odnosno komunikacija sa nadležnim regulatornim organima, odnosno telima pre i tokom procesa procene koja prethodi regulatornom odobrenju. Nivo saradnje zavisi od stepena složenosti procedure ispitivanja u realnom vremenu koja se primenjuje na mestu proizvodnje.

3.2. Prilikom planiranja strategije za ispitivanje u realnom vremenu, potrebno je da se utvrde i ispune najmanje sledeći kriterijumi:

- (i) da merenjem i kontrolom u realnom vremenu relevantnih inprocesnih parametara za materijale i procese, mogu tačno da se predvide odgovarajuće karakteristike kvaliteta gotovog proizvoda.
- (ii) validna kombinacija karakteristika materijala i kontrola procesa koji se procenjuju umesto rutinske završne kontrole kvaliteta gotovog proizvoda, treba da se uspostavi na osnovu naučnih dokaza u skladu sa znanjem o materijalu, proizvodu i procesu.
- (iii) kombinacija merenja u toku procesa (parametri procesa i karakteristike materijala), kao i ostalih testova koji se sprovode tokom proizvodnog procesa, treba da obezbedi pouzdanu osnovu za ispitivanje u realnom vremenu i donošenje odluke o puštanju serije leka u promet.

3.3. Strategija za ispitivanje u realnom vremenu treba da se integriše i kontroliše u okviru Farmaceutskog sistema kvaliteta (PQS). To uključuje ili se poziva na najmanje sledeće:

- upravljanje rizikom kvaliteta, uključujući potpunu procenu povezanih rizika u skladu sa principima opisanim u Delu 1, Poglavlje 1, kao i Delu 2, Poglavlje 2 Smernica Dobre proizvođačke prakse (GMP),
- program kontrole izmena,
- kontrolnu strategiju,
- specifičan program obuke osoblja,
- kvalifikacije i validacije,
- odstupanje/SARA sistem,
- proceduru za postupanje u slučaju nepredviđenog kvara procesnog senzora, odnosno opreme,
- program periodičnog pregleda, odnosno procene kojim se meri efektivnost plana ispitivanja u realnom vremenu za kontinuirano obezbeđenje kvaliteta proizvoda.

3.4. U skladu sa principima datim u Delu 1. Poglavlje 1, Delu 2, Poglavlje 13 i Aneksu 15, program kontrole izmena je važan deo pristupa ispitivanja u realnom vremenu. Za svaku izmenu koja može potencijalno da utiče na proizvodnju i ispitivanje ili na validacioni status pogona, sistema, opreme, analitičkih metoda ili procesa, procenjuje se rizik njenog uticaja na ponovljivost proizvodnog procesa. Svaka izmena treba da se obrazloži odgovarajućom primenom principa upravljanja rizikom kvaliteta i da se u potpunosti dokumentuje. Nakon implementacije izmene treba da se sprovede evaluacija kako bi se dokazalo da nema nenamernog ili štetnog uticaja izmene na kvalitet proizvoda.

3.5. Kontrolna strategija treba da bude uspostavljena ne samo za kontrolu procesa već i za održavanje statusa kontrole i obezbeđenje kontinuirane proizvodnje leka propisanog kvaliteta. U okviru kontrolne strategije koja se bazira na znanju o proizvodu, formulaciji i procesu, treba da budu opisane i potvrđene izabrane inprocesne

kontrole, karakteristike materijala i parametri procesa za koje je potrebna rutinska kontrola. Kontrolna strategija je dinamična i može da se menja tokom životnog ciklusa leka koristeći pristup upravljanja rizikom kvaliteta i upravljanja znanjem. Kontrolnom strategijom su obuhvaćeni i opis plana uzorkovanja i kriterijumi prihvatljivosti.

3.6. Osoblju je potrebno obezbediti posebnu obuku za tehnologije, principe i procedure za ispitivanje u realnom vremenu. Ključno osoblje treba da ima odgovarajuće iskustvo, znanje o proizvodu i procesu i njihovo razumevanje. Za uspešnu implementaciju ispitivanja u realnom vremenu potrebno je aktivno učešće funkcionalno povezanog multidisciplinarnog tima sa odgovarajućim iskustvom o specifičnim temama, kao što je inženjering, analitika, hemometrijsko modeliranje ili statistika.

3.7. Važni delovi strategije za ispitivanje u realnom vremenu su politika validacije i kvalifikacije, sa posebnim pozivanjem na napredne analitičke metode. U slučaju kada je sonda za uzorkovanje integralni deo proizvodne opreme posebnu pažnju treba posvetiti kvalifikaciji, validaciji i upravljanju in-line i on-line analitičkim metodama.

3.8. Svako odstupanje ili neuspeh procesa treba da se detaljno istraži, a svaki neželjeni trend koji ukazuje na promenu stanja kontrole treba da se prati na odgovarajući način.

3.9. Važno je stalno učenje kroz analizu podataka prikupljenih tokom životnog ciklusa leka i ono treba da bude deo Farmaceutskog sistema kvaliteta. Napretkom tehnologije mogu da se prate određeni trendovi podataka koji se odnose na trenutno prihvatljiv proces. Kako bi utvrdili kako ili da li takvi trendovi ukazuju na mogućnosti za unapređenje kvaliteta i/ili konzistentnost podataka, proizvođači treba naučno da procenjuju podatke i da konsultuju regulatorne organe, odnosno tela, ako je to primenljivo.

3.10. Kada je ispitivanje u realnom vremenu odobreno, ovaj pristup treba da se rutinski sprovodi u postupku puštanja serije leka u promet. U slučaju kada su rezultati ispitivanja u realnom vremenu van specifikacijskih granica ili kada pokazuju negativan trend, pristup ispitivanja u realnom vremenu ne može da zameni rutinsku kontrolu kvaliteta gotovog proizvoda. Svako odstupanje treba da se detaljno istraži i u zavisnosti od rezultata istrage treba da se razmotri prilikom donošenja odluke o puštanju serije leka u promet, i mora da bude u saglasnosti sa podacima iz dozvole za stavljanje leka u promet i zahtevima Smernica Dobre proizvođačke prakse (GMP). Trendove treba pratiti na odgovarajući način.

3.11. Karakteristike kvaliteta (npr. ujednačenost sadržaja) koje se indirektno kontrolišu odobrenim ispitivanjem u realnom vremenu treba da budu navedene u Sertifikatu analize za seriju. Treba da bude navedena odobrena metoda za završnu kontrolu kvaliteta gotovog proizvoda i rezultati sa napomenom "odgovara ako je ispitan", kao i sa naznakom "Kontrolisano odobrenim ispitivanjem u realnom vremenu".

4. Parametarsko puštanje sterilnih proizvoda

4.1. Ovo poglavlje aneksa daje smernice za parametarsko puštanje koje je definisano kao puštanje u promet serije leka koji je terminalno sterilisan i to na osnovu pregleda kritičnih parametara procesa, a ne na osnovu završne kontrole kvaliteta gotovog proizvoda ispitivanjem sterilnosti.

4.2. Mogućnost detekcije mikrobiološke kontaminacije u postupku završnog ispitivanja sterilnosti gotovog proizvoda je ograničena zbog toga što se ispitivanje obavlja na malom broju uzoraka u odnosu na veličinu serije, kao i zbog toga što hranljiva podloga može stimulisati rast samo nekih ali ne svih mikroorganizama. Iz tog razloga ispitivanjem sterilnosti gotovog proizvoda samo se obezbeđuje mogućnost za otkrivanje većih neusaglašenosti/propusta u sistemu za obezbeđenje sterilnosti (npr. neusaglašenost zbog koje dolazi do kontaminacije većeg broja jedinica proizvoda i/ili kontaminacije specifičnim mikroorganizmima čiji rast stimuliše propisana hranljiva podloga). Nasuprot tome, podaci dobijeni tokom monitoringa, odnosno praćenja procesnih parametara i kontrola (npr. Bioburden - prethodno biološko opterećenje pre sterilizacije proizvoda ili monitoring ambijentalnih uslova) i praćenja relevantnih parametara sterilizacije mogu da obezbede tačnije i relevantnije informacije za obezbeđenje sterilnosti proizvoda.

4.3. Parametarsko puštanje serije može da se primeni samo za proizvode koji se podvrgavaju završnoj, odnosno terminalnoj sterilizaciji u finalnom pakovanju, i to sterilizacijom vodenom parom, suvom toplotom ili jonizujućim zračenjem (dozimetrijsko puštanje), u skladu sa zahtevima Evropske farmakopeje.

4.4. Da bi mogao da koristi ovaj pristup, proizvođač treba da ima istorijat prihvatljive usaglašenosti sa zahtevima Smernica Dobre proizvođačke prakse (GMP) i uspostavljen robustan program obezbeđenja sterilnosti kojim dokazuje konzistentnost kontrole i razumevanja procesa.

4.5. Program obezbeđenja sterilnosti treba da se dokumentuje i da sadrži najmanje identifikaciju i monitoring, odnosno praćenje kritičnih parametara procesa, razvoj i validaciju sterilizacionih ciklusa, validaciju integriteta kontaktnog pakovanja, kontrolu prethodnog biološkog opterećenja, program monitoringa ambijentalnih uslova, šemu tereta proizvoda, odnosno raspored punjenja sterilizatora, opremu, usluge, dizajn prostora i program kvalifikacije prostora, program održavanja i kvalifikacije opreme, program kontrole izmena, obuku zaposlenih, i uključuje pristup upravljanja rizikom kvaliteta.

4.6. Upravljanje rizikom je osnovni uslov za parametarsko puštanje i treba da bude usmereno na ublažavanje faktora koji povećavaju rizik od neuspeha u postizanju i održavanju sterilnosti u svakoj pojedinačnoj jedinici proizvoda svake serije. Kada se razmatra uspostavljanje parametarskog puštanja novog proizvoda ili procesa, tokom razvoja procesa mora da se sprovede procena rizika uključujući i procenu podataka o proizvodnji postojećih proizvoda ako je to primenljivo. Kada se razmatra uspostavljanje parametarskog puštanja postojećeg proizvoda ili procesa, procena rizika treba da obuhvati i procenu svih prikupljenih istorijskih podataka.

4.7. Osoblje uključeno u postupak parametarskog puštanja treba da ima iskustvo u sledećim oblastima: mikrobiologija, obezbeđenje sterilnosti, inženjering, proizvodnja i sterilizacija. Treba da postoje dokumenta, odnosno zapisi o kvalifikaciji, iskustvu, kompetenciji i obuci osoblja koje je uključeno u postupak parametarskog puštanja.

4.8. Svaka predložena izmena koja može da utiče na obezbeđenje sterilnosti treba da se evidentira u sistemu kontrole izmena i pregleda od strane osoblja koje poseduje kvalifikacije i iskustvo u poslovima obezbeđenja sterilnosti.

4.9. Kao podrška za parametarsko puštanje potrebno je uspostaviti program monitoringa prethodnog biološkog opterećenja proizvoda i komponenti. Prethodno biološko opterećenje se ispituje za svaku seriju. Mesta uzorkovanja napunjenih jedinica proizvoda pre sterilizacije treba da se odrede na osnovu scenarija najgoreg slučaja i da budu reprezentativna za celu seriju. Svi mikroorganizmi otkriveni tokom ispitivanja prethodnog biološkog opterećenja treba da se identifikuju da bi se potvrdilo da ne stvaraju spore koje su otpornije na proces sterilizacije.

4.10. Prethodno biološko opterećenje proizvoda treba da se smanji na minimum odgovarajućim dizajnom proizvodnog prostora i procesa, i to:

- dobrim dizajnom opreme i pogona koji omogućavaju efektivno čišćenje, dezinfekciju i sanitizaciju;
- obezbeđenim detaljnim i efektivnim procedurama čišćenja, dezinfekcije i sanitizacije;
- upotrebom mikrobioloških filtera kad je to moguće;
- dostupnim operativnim procedurama i praksom koja pospešuje higijenu osoblja i sprovodi odgovarajuću kontrolu zaštitne odeće;
- odgovarajućim mikrobiološkim specifikacijama za polazne materijale, međuproizvode i materijale neophodne za proces proizvodnje (npr. gasovi).

4.11. U cilju minimizacije razvoja prethodnog biološkog opterećenja i endotoksina (ako je primenljivo) za vodene ili na drugi način mikrobiološki nestabilne proizvode potrebno je definisati vremenski razmak između rastvaranja polaznih supstanci, filtracije rastvora i sterilizacije.

Proces sterilizacije

4.12. Kvalifikacija i validacija su kritične aktivnosti koje obezbeđuju da oprema za sterilizaciju može dosledno da ispunjava radne parametre sterilizacionog ciklusa i da uređaji za monitoring omogućavaju verifikaciju procesa sterilizacije.

4.13. Periodičnu rekvalifikaciju opreme i revalidaciju procesa treba planirati i obrazložiti u skladu sa zahtevima Aneksa 1 i 15.

4.14. Kritični zahtev u programu parametarskog puštanja je odgovarajuće merenje kritičnih parametara tokom procesa sterilizacije. Potrebno je odrediti koji standardi se koriste za uređaje za merenja u toku procesa, a kalibracija treba da bude u skladu sa nacionalnim ili međunarodnim standardima.

4.15. Kritični parametri procesa treba da se utvrde, definišu i da se periodično vrši njihova ponovna procena. Radni opseg treba da se ustanovi na osnovu procesa sterilizacije, sposobnosti procesa, granica tolerancije za kalibraciju i kritičnosti parametra.

4.16. Rutinskim monitoringom sterilizatora treba da se dokaže da se tokom svakog sterilizacionog ciklusa postižu validirani uslovi koji su neophodni za realizaciju procesa sterilizacije. Kritični procesi treba posebno da se prate tokom faze sterilizacije.

4.17. Zapisi o sterilizaciji treba da obuhvate sve kritične parametre procesa. Zapisi o sterilizaciji treba da se proveravaju u pogledu usaglašenosti sa specifikacijom pomoću najmanje dva nezavisna sistema. Ove sisteme mogu da čine dva lica/operatora ili validirani kompjuterizovan sistem i jedno lice/operator.

4.18. Nakon što je parametarsko puštanje odobreno od strane regulatornih organa, odnosno tela, odluka o puštanju ili odbijanju serije treba da se zasniva na usaglašenosti sa odobrenim specifikacijama i pregledu podataka, odnosno rezultata kontrole kritičnih parametara procesa. Potrebno je da se vode zapisi o rutinskim proverama sterilizatora, izmenama, odstupanjima, aktivnostima neplaniranog/korektivnog i rutinskog planskog održavanja opreme, kao i da se pre puštanja serije leka u promet ovi zapisi procenjuju i odobravaju. U slučaju parametarskog puštanja neusaglašenost sa specifikacijom ne sme da se zanemari, bez obzira na zadovoljavajući rezultat ispitivanja sterilnosti proizvoda.

5. Rečnik

Ispitivanje u realnom vremenu u cilju puštanja serije leka u promet (u tekstu Aneksa: Ispitivanje u realnom vremenu)

Sposobnost procene i obezbeđenja kvaliteta tokom procesa i/ili finalnog proizvoda na osnovu podataka dobijenih tokom procesa, koji obično obuhvataju validnu kombinaciju rezultata merenja karakteristika kvaliteta i kontrola procesa.

Kontrolna strategija

Niz kontrola, planiran na osnovu trenutnog znanja o proizvodu i procesu, koji obezbeđuje performanse procesa i kvalitet proizvoda. Kontrole obuhvataju parametre i karakteristike aktivnih supstanci, materijala i komponenti za proizvodnju lekova, operativnih uslova u vezi sa pogonom i opremom, procesne kontrole, specifikacije gotovog proizvoda i odgovarajućih metoda i učestalost monitoringa i kontrole.

Kritični parametri procesa

Parametri procesa čija promenljivost ima uticaj na kritične karakteristike kvaliteta zbog čega treba da se prate i kontrolišu kako bi se obezbedilo da proces proizvodi željeni kvalitet (ICH Q8 (R2)).

Kritične karakteristike kvaliteta

Fizička, hemijska, biološka ili mikrobiološka svojstva ili karakteristike koje treba da budu u okviru odobrenih limita, opsega ili raspodela kako bi se obezbedio željeni kvalitet proizvoda (ICH (R2)).

Parametarsko puštanje serije leka u promet (u tekstu Aneksa: parametarsko puštanje)

Jedna od formi ispitivanja u realnom vremenu. Parametarsko puštanje za terminalno sterilisane proizvode se bazira na pregledu dokumentacije o monitoringu parametara procesa (npr. temperatura, pritisak, vreme sterilizacije), više nego na osnovu rezultata ispitivanja specifičnih karakteristika kvaliteta uzoraka (ICH (Q&A), uključujući i

usaglašenost sa specifičnim zahtevima Smernice Dobre proizvođačke prakse koji se odnose na parametarsko puštanje, na ovaj način se omogućava dobijanje proizvoda zahtevanog kvaliteta. (EMA smernice za ispitivanje u realnom vremenu u cilju puštanja serije leka u promet).

Status/stanje kontrole

Stanje u kojem skup kontrola dosledno omogućava obezbeđenje kontinuiranih performansi procesa i kvaliteta proizvoda. (ICH Q10)

ANEKS 21

UVOZ NA TERITORIJU EU/EEZ LEKOVA IZ ZEMALJA KOJE NISU ČLANICE EU/EEZ

1. Područje primene

Ovaj aneks sadrži sve zahteve Dobre proizvođačke prakse (GMP) koji su primenljivi na nosioca dozvole za proizvodnju, odnosno uvoz lekova na teritoriju EU/EEZ (Manufacturing and Importation Authorisation - MIA) prilikom uvoza lekova (lekovi za humanu upotrebu, lekovi namenjeni za kliničko ispitivanje i veterinarski lekovi), iz zemalja van Evropske unije/Evropske ekonomske zone (EU/EEZ). Kada je primenljivo, tokom izvođenja ostalih GMP aktivnosti, kao dodatne smernice se primenjuju odredbe glavnih poglavlja i ostalih aneksa EU Smernica Dobre proizvođačke prakse. Lekovi koji ulaze na teritoriju EU/EEZ isključivo sa namerom daljeg izvoza, a koji se na teritoriji EU/EEZ ne podvrgavaju bilo kom dodatnom procesu proizvodnje, niti se puštaju u promet na teritoriji EU /EEZ, nisu obuhvaćeni ovim aneksom.

2. Principi

2.1. Za potrebe ovog aneksa, termin uvoz se odnosi na radnju fizičkog unošenja leka na teritoriju EEZ/EU; finansijske transakcije nisu predmet ovog aneksa. Sertifikovanje ili puštanje serije leka u promet od strane kvalifikovanog lica (QP), se vrši tek nakon izvršenog fizičkog uvoza i carinjenja na carinskoj teritoriji države EU /EEZ. Uvezeni međuproizvodi i poluproizvodi (bulk) mogu, u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet ili odobrenjem za kliničko ispitivanje leka, da budu podvrgnuti daljim proizvodnim operacijama kada je to potrebno, pre sertifikovanja ili puštanja u promet od strane QR. Mesta na koja se odnose specifične odgovornosti za uvoz leka, međuproizvoda ili poluproizvoda (bulk), u smislu ovog aneksa, su:

- a) mesto fizičkog uvoza.
- b) mesto QR sertifikovanja uvezenih serija lekova ili mesto izdavanja QR potvrde za poluproizvode ili međuproizvode (bulk) koji se dalje podvrgavaju nekom od delova procesa proizvodnje, kada je to primenljivo.

Napred navedene odgovornosti za uvoz moraju biti sprovedene od strane subjekata navedenih u dozvoli za proizvodnju, odnosno uvoz lekova na teritoriju EU/EEZ (MIA).

2.2. Sve faze proizvodnje uvezenih lekova koje se sprovode u trećim zemljama treba da se odvijaju u skladu sa EU Smernica Dobre proizvođačke prakse ili ekvivalentnim standardima, kao i u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet (MA), odobrenjem za kliničko ispitivanje leka (CTA) i relevantnim ugovorom o kvalitetu, kada je to primenljivo.

2.3. Za lekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet u EU/EEZ, celokupna odgovornost za stavljanje lekova u promet jeste na nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet (MAH).

2.4. Kvalifikovano lice za puštanje leka u promet koje sertifikuje seriju gotovog leka mora, za sve lekove za humanu ili veterinarsku upotrebu ili lekove namenjene za klinička ispitivanja, koji se na teritoriju EU/EEZ uvoze iz treće zemlje, da obezbedi da su oni proizvedeni u skladu sa EU Smernica Dobre proizvođačke prakse ili priznatim ekvivalentnim standardima, a za lekove koji imaju dozvolu za stavljanje u promet, da su testirani, odnosno ispitani nakon uvoza na teritoriju EU/EEZ, osim u slučaju kada postoje odgovarajući aranžmani između EU i treće zemlje (npr. Sporazum o međusobnom priznavanju (MRA) ili Sporazum o ocenjivanju usaglašenosti i prihvatanju

industrijskih proizvoda, ACAA). Za dalje smernice videti Aneks 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse i Aneks 13, koji daje detaljne smernice Dobre proizvođačke prakse za lekove namenjene za klinička ispitivanja (IMP).

2.5. Ispitivanje u državi EU/EEZ treba da obuhvati sve testove sa ciljem potvrđivanja da lek odgovara zahtevima specifikacija koje su navedene u dozvoli za lek.

2.6. Treba da postoje pisani ugovori između mesta(a) koja obavljaju proizvodne ili uvozne aktivnosti i nosioca dozvole za stavljanje leka u promet (MAH) ili sponzora kliničkog ispitivanja u situaciji kada je to primenljivo, u skladu sa Poglavljem 7 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse.

3. Farmaceutski sistem kvaliteta

a. Svako mesto na kome se obavljaju aktivnosti uvoza treba da ima uspostavljen odgovarajuće detaljan Farmaceutski sistem kvaliteta u skladu sa Poglavljem 1 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse, a kojim su obuhvaćene aktivnosti koje se sprovode,

b. Pregled kvaliteta proizvoda treba da se obavlja na mestu koje je odgovorno za QP sertifikovanje za uvezene lekove, uključujući i one koji se uvoze radi podvrgavanja nekom od delova procesa proizvodnje pre izvoza, sa izuzetkom lekova namenjenih za kliničko ispitivanje.

- Potrebno je da postoje pisani ugovori sa definisanim pojedinačnim odgovornostima nosioca dozvole za stavljanje leka u promet (MAH), uvoznika, mesta odgovornog za QP sertifikovanje, i proizvođača iz trećih zemalja, kako je primenljivo, u vezi sa objedinjavanjem pregleda kvaliteta proizvoda kao što je navedeno u Poglavlju 1 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse.

- U slučaju kada se uzorkovanje leka koji se uvozi na teritoriju EU/EEZ vrši u trećoj zemlji u skladu sa Aneksom 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse, osim zahteva za pregled kvaliteta proizvoda (PQR) navedenih u Poglavlju 1 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse, pregled kvaliteta proizvoda (PQR) treba da sadrži i procenu osnova za kontinuirano oslanjanje na postupke uzorkovanja u trećoj zemlji. Pregled kvaliteta proizvoda treba da sadrži i pregled odstupanja tokom transporta sve do mesta sertifikovanja serije leka. Specifični zahtevi za uzorkovanje i transport lekova koji se uvoze na teritoriju EU/EEZ su detaljnije navedeni u Aneksu 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse.

- Kao deo ovog pregleda, potrebno je uporediti analitičke rezultate testiranja, odnosno ispitivanja dobijenih nakon uvoza na teritoriju EU/EEZ sa rezultatima iz Sertifikata analize izdatih od strane proizvođača leka iz treće zemlje. Sva odstupanja ili rezultate van trenda (OOT) treba dokumentovati i istražiti.

4. Prostorije i oprema

a. Sva mesta koja su uključena u aktivnosti uvoza treba da imaju adekvatne prostorije i opremu kako bi se obezbedila usklađenost obavljanja tih aktivnosti sa EU Smernicama Dobre proizvođačke prakse.

b. Nakon prijema uvezeni lekovi treba da se čuvaju u karantinu do njihovog odobravanja za dalje podvrgavanje procesima proizvodnje ili do QP sertifikovanja ili puštanja serije leka u promet od strane QR, kako je primenljivo, u skladu sa Aneksom 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse. Za lekove u statusu karantina treba da postoje namenski odvojeni prostori. Svaki sistem koji zamenjuje fizički karantin treba da obezbedi ekvivalentan nivo sigurnosti.

5. Dokumentacija

a. U vreme sertifikovanja ili puštanja u promet serije leka, kompletna dokumentacija o proizvodnji serije leka treba da bude dostupna nosiocu dozvole za proizvodnju, odnosno uvoz lekova na teritoriju EU/EEZ (MIA) koji je odgovoran za QP sertifikovanje ili puštanje serije leka u promet, kako je primenljivo. Ostali nosioci dozvole za proizvodnju, odnosno uvoz leka na teritoriju EU/EEZ (MIA), koji su uključeni u proces uvoza treba da imaju omogućen pristup dokumentaciji o proizvodnji serije leka, kada je potrebno, u skladu sa aktivnostima za koje je to mesto odgovorno, kao i u skladu sa pisanim ugovorima između ugovornih strana uključenih u proces uvoza.

5.1.1. Mesta odgovorna za QP sertifikovanje ili puštanje serije leka u promet, prema potrebi, treba da imaju omogućen pristup onim dokumentima na osnovu kojih se vrši sertifikovanje serije leka kao što je definisano u Aneksu 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse. Učestalost kojom se kompletna dokumentacija o proizvodnji serije leka pregleda na mestu odgovornom za QP sertifikovanje ili puštanje serije leka u promet, po potrebi, treba da bude potvrđena odgovarajućom procenom rizika i kako je definisano u Farmaceutskom sistemu kvaliteta. Treba da budu dostupni dokumentovani dokazi koji potvrđuju da je kvalifikovano lice za puštanje leka u promet (QP) sertifikovalo ili pustilo u promet seriju leka u skladu sa Dozvolom za stavljanje leka u promet (MA) ili odobrenjem za kliničko ispitivanje, kao i svim drugim regulatornim ograničenjima koja mogu da se primene (npr. kada EU GMP sertifikat ograničava aktivnosti na određene proizvodne pogone/zgrade u okviru mesta proizvodnje u trećoj zemlji).

5.1.2. Dokumentacija na mestu fizičkog uvoza, najmanje treba da sadrži informacije o detaljima transporta i prijemu proizvoda (videti takođe Aneks 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse).

5.1.3. Na mestu odgovornom za QP sertifikovanje ili puštanje serije leka u promet, po potrebi, treba da bude dostupna za proveru relevantna dokumentacija o nabavci i isporuci, sa jasno naznačenim sledećim podacima:

- Mesto sa kog je proizvod poslat (poreklo proizvoda).
- Mesto fizičkog uvoza.
- Detalji otpreme (uključujući transportnu rutu i evidenciju temperaturnog monitoringa) i carinsku dokumentaciju, kao što je pakovna lista, tovarni lista ili carinska uvozna deklaracija, prema potrebi.

b. Dokumentacija mora da se čuva u skladu sa zahtevima Poglavlja 4 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse. Mesto odgovorno za QP sertifikovanje treba da obezbedi da mesto proizvodnje u trećoj zemlji ima politiku čuvanja zapisa koja je ekvivalentna zahtevima EU.

c. Dokumentacija o proizvodnji serije leka, uključujući sertifikate serije, koja se dostavlja iz mesta proizvodnje u trećoj zemlji, treba da bude u formatu koji je uvozniku razumljiv. U cilju boljeg razumevanja može da postoji potreba da se obezbede dokumenta na više od jednog jezika.

d. Kako bi se obezbedio da su uvezeni lekovi proizvedeni u skladu sa zahtevima EU Smernica Dobre proizvođačke prakse ili ekvivalentnim zahtevima, kao i u skladu sa dozvolom za stavljanje leka u promet ili odobrenjem za kliničko ispitivanje, treba da postoje dokumentovani dokazi da je mesto koje vrši QP sertifikovanje kvalifikovalo proizvođača leka iz treće zemlje i da redovno nadzire njegov rad periodičnim proverama na mestu proizvodnje, bilo lično ili preko trećeg lica koje u ime QP vrši te aktivnosti u skladu sa Aneksom 16 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse.

e. U slučaju kada su serije podeljene, a pojedinačni delovi serije se uvoze odvojeno, dokumentacija koja potvrđuje usaglašenost sa dobijenim prinosom serije, treba da bude dostupna na mestu odgovornom za QP sertifikovanje. Svako neslaganje treba da se ispita u okviru odgovornosti QP koji vrši sertifikovanje.

6. Operacije

a. Mesto odgovorno za QP sertifikovanje treba da obezbedi sprovođenje programa kontinuiranog praćenja stabilnosti, prema zahtevima Poglavlja 6 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse. Program kontinuiranog praćenja stabilnosti može da se sprovodi na mestu proizvodnje u trećoj zemlji kao poverena aktivnost, pod uslovom da QP ima sve potrebne informacije na osnovu kojih može da potvrdi kontinuirani kvalitet proizvoda. Dokumenti programa kontinuiranog praćenja stabilnosti, kao što su protokoli, rezultati i izveštaji, treba da budu dostupni za proveru na mestu odgovornom za QP sertifikovanje.

b. QP koji vrši sertifikovanje serije odgovoran je da obezbedi da je pakovanje leka obeleženo sigurnosnim oznakama, kada postoji takav zahtev.

c. QP vrši sertifikovanje serije odgovoran je i da obezbedi da su referentni i kontrolni uzorci uzeti u skladu sa zahtevima iz Aneksa 19 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse i odgovarajućim detaljnim smernicama Dobre proizvođačke prakse za lekove namenjene za klinička ispitivanja (IMP).

7. Reklamacije, defekti kvaliteta i povlačenja leka iz prometa

a. Treba da postoje odgovarajuće definisane pojedinačne odgovornosti za svako mesto koje obavlja aktivnosti uvoza, proizvođača leka iz treće zemlje i nosioca dozvole za stavljanje leka u promet (MAH) ili sponzora kliničkog ispitivanja leka, u vezi rešavanja reklamacija, defekta kvaliteta i povlačenja leka iz prometa u skladu sa Poglavljem 8 EU Smernica Dobre proizvođačke prakse. Ove pojedinačne odgovornosti treba da budu definisane odgovarajućim ugovorima.

ČETVRTI DEO

ZAHTEVI DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE ZA LEKOVE ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. Uvod

1.1 Područje primene

1.10. Usklađenost sa dobrom proizvođačkom praksom ("GMP") je obavezna za sve lekove za koje je izdata dozvola za stavljanje u promet (u daljem tekstu: dozvola za lek). Takođe, proizvodnja lekova namenjenih za klinička ispitivanja mora biti u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom (u daljem tekstu: GMP). Lekovi za naprednu terapiju koji se daju pacijentima u skladu sa članom 3(7) Direktive 2001/83 /EC ¹ (lekovi koji se pripremaju namenski za potrebe određenog pacijenta i koriste se u bolnici pod medicinskim nadzorom (hospital exemption)) moraju biti proizvedeni u skladu sa standardima kvaliteta koji su ekvivalentni zahtevima za proizvodnju lekova za naprednu terapiju za koje se izdaje dozvola za lek.

1.11. Član 5 Uredbe (EK) br. 1394/2007 ² nalaže Komisiji da sastavi Smernice Dobre proizvođačke prakse namenjene za proizvodnju lekova za naprednu terapiju ("ATMPs"). Član 63(1) Uredbe (EU) br. 536/2014 ³ takođe ovlašćuje Komisiju da usvoji i objavi detaljne Smernice Dobre proizvođačke prakse primenjive na lekove namenjene za klinička ispitivanja.

1.12. Ove Smernice definišu zahteve dobre proizvođačke prakse (u daljem tekstu: GMP) koji treba da se primenjuju u proizvodnji lekova za naprednu terapiju (u daljem tekstu: ATMPs) koji su dobili dozvolu za lek i ATMPs namenjenih za klinička ispitivanja. Ove smernice se ne primenjuju na druge lekove osim za ATMPs. S druge strane, detaljne smernice iz drugog stava Člana 47. Direktive 2001/83 /EC ⁴ i Člana 63(1) Uredbe (EU) br. 536/2014 ne primenjuju se na ATMPs, osim ako to nije posebno navedeno u ovim Smernicama.

1.13. Kroz ove Smernice, termin ATMPs treba shvatiti tako da se odnosi kako na lekove za naprednu terapiju koji imaju dozvolu za lek, tako i na lekove za naprednu terapiju koji se klinički ispituju ili se koriste kao referenca u kliničkom ispitivanju (tj. lekovi za naprednu terapiju namenjeni za klinička ispitivanja). Kada se konkretne odredbe odnose samo na lekove za naprednu terapiju koji su dobili dozvolu za lek, koristi se izraz "ATMPs za koje je izdata dozvola za lek". Kada se posebne odredbe odnose samo na lekove za naprednu terapiju koji su namenjeni za klinička ispitivanja, koristi se termin "ispitivani ATMPs".

1.14. Nijedna odredba u ovim Smernicama (uključujući pristup zasnovan na riziku) ne može biti u suprotnosti sa uslovima iz dozvole za lek ili odobrenja/dozvole za kliničko ispitivanje.

Međutim, primećuje se da se neznatne izmene mogu izvršiti u procedurama i informacijama navedenim u dosijeu leka za kliničko ispitivanje (u daljem tekstu: Dosije sa specifikacijama proizvoda) bez prethodne saglasnosti nadležnih organa. ⁵

U ovom dokumentu termin "odobrenje/dozvola za kliničko ispitivanje" treba razumeti tako da podrazumeva i neznatne izmene koje su navedene u Dosijeu sa specifikacijama leka namenjenog za kliničko ispitivanje.

1.15. Ove Smernice nemaju nameru da postavljaju bilo kakvo ograničenje na razvoj novih koncepata novih tehnologija. Iako ovaj dokument opisuje standardna očekivanja, proizvođači mogu da primene alternativne pristupe ako dokažu da alternativni pristup ima sposobnost da ispuni isti cilj. Svaki primenjeni alternativni pristup mora biti

kompatibilan sa potrebom da se obezbedi kvalitet, bezbednost, efikasnost i sledljivost proizvoda. Pored toga, naglašeno je da se treba pridržavati uslova iz dozvole za lek/dozvole za kliničko ispitivanje.

Uloga nosioca dozvole za lek/sponzora kliničkog ispitivanja

1.16. Da bi proizvođač mogao da se pridržava GMP, neophodna je saradnja proizvođača i nosioca dozvole za lek (ili, u slučaju ispitivanih ATMPs, proizvođača i sponzora).

1.17. Proizvođač treba da se pridržava specifikacija i uputstava koja daje sponzor/nosilac dozvole za lek. Odgovornost je sponzora/nosioca dozvole za lek da obezbedi da su specifikacije/uputstva dostavljeni proizvođaču u skladu sa uslovima dozvole za kliničko ispitivanje/dozvole za lek. O svakoj promeni potrebno je odmah izvestiti nadležne.

1.18. Važno je da nosioci dozvole za lek/sponzori prenesu proizvođaču sve informacije koje su relevantne za proces proizvodnje, kao i svaku informaciju koja može da utiče na kvalitet, bezbednost i efikasnost leka (npr. istoriju ćelijskih linija). Prenos relevantnih informacija treba da je iscrpan.

1.19. Takođe i proizvođači treba da obaveštavaju nosioca dozvole za lek/sponzora o svakoj informaciji do koje se došlo u toku proizvodnih aktivnosti a koja je relevantna za kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka.

1.20. Obaveze nosioca dozvole za lek/sponzora i proizvođača treba definisati u pisanom obliku. U slučaju proizvoda za klinička ispitivanja, sporazum između sponzora i proizvođača treba posebno da predviđa razmenu izveštaja kliničkih ispitivanja i razmenu informacija o pitanjima kvaliteta.

1.1. Opšti principi

1.21. Kvalitet igra glavnu ulogu u kontekstu bezbednosti i efikasnosti ATMPs. Odgovornost je proizvođača ATMPs da obezbedi da se uspostave odgovarajuće mere za zaštitu kvaliteta proizvoda (takozvani "Farmaceutski sistem kvaliteta").

Farmaceutski sistem kvaliteta

1.22. Farmaceutski sistem kvaliteta obuhvata sve organizovane aktivnosti preduzete u cilju obezbeđenja takvog kvaliteta lekova koji je neophodan za njihovu nameravanu upotrebu.

1.23. Veličina kompanije i složenost aktivnosti treba uzeti u obzir prilikom razmatranja razvoja novog Farmaceutskog sistema kvaliteta. Više rukovodstvo treba da bude aktivno uključeno kako bi se obezbedila efektivnost Farmaceutskog sistema kvaliteta. Iako se neki aspekti mogu odnositi na celu kompaniju, delotvornost Farmaceutskog sistema kvaliteta se obično demonstrira na samom mestu proizvodnje.

1.24. Usklađenost sa dobrom proizvođačkom praksom ("GMP") je suštinski deo Farmaceutskog sistema kvaliteta. Konkretno, kroz Farmaceutski sistem kvaliteta treba obezbediti da:

- (i) je osoblje adekvatno obučeno i da postoji jasna podela odgovornosti;
- (ii) su prostorije i oprema pogodni za predviđenu namenu i da postoji odgovarajuće održavanje istih;
- (iii) postoji adekvatan sistem dokumentacije koji obezbeđuje da su postavljene odgovarajuće specifikacije za materijale, međuproizvode, proizvode u balku (bulk) i gotov proizvod, da je proizvodni proces jasno shvaćen i da se vodi odgovarajuća evidencija/zapisi;
- (iv) proizvodni proces je adekvatan da obezbedi konzistentnu proizvodnju (prikladnu relevantnoj fazi razvoja), kvalitet proizvoda i njegovu usklađenost sa relevantnim specifikacijama;
- (v) postoji sistem kontrole kvaliteta koji je operativno nezavisan od proizvodnje;
- (vi) da se prospektivno procenjuju planirane izmene i odobravaju pre sprovođenja, uzimajući u obzir regulatorne zahteve (tj. varijacija dozvole za lek u slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, ili odobrenja za suštinske promene kliničkih ispitivanja u slučaju ispitivanih ATMPs), kao i da se procenjuju sprovedene izmene;

(vii) da se defekti kvaliteta i odstupanja u procesu identifikuju što je pre moguće, da se istraže uzroci i preduzimaju odgovarajuće korektivne i/ili preventivne mere; i

(viii) da su primenjeni adekvatni sistemi kako bi se obezbedila sledljivost ATMPs i njihovih polaznih materijala i kritičnih sirovina.

1.25. Važna je kontinuirana procena efektivnosti sistema obezbeđenja kvaliteta. Rezultate parametara koji su identifikovani ili kao karakteristika kvaliteta ili kao kritični, treba proveriti i pratiti njihov trend da bi se uverili da su konzistentni jedni sa drugima. Proizvođač treba da sprovodi interne provere (samokontrole) kao deo Farmaceutskog sistema kvaliteta kako bi pratio primenu i poštovanje dobre proizvođačke prakse i predložio sve neophodne korektivne mere i/ili preventivne radnje. Treba voditi evidencije/zapise o takvim internim proverama i eventualnim korektivnim merama koje su naknadno preduzete.

1.26. U slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, pregled kvaliteta proizvoda treba da se sprovodi na godišnjem nivou da bi se verifikovala adekvatnost i doslednost postojećih procesa, i da bi se istakli svi trendovi i identifikovale mogućnosti za poboljšanja proizvoda i/ili procesa. Obim pregleda kvaliteta treba da bude određen obimom proizvedenih proizvoda i time da li je došlo do promena u proizvodnom procesu (tj. pregled kvaliteta treba da bude opsežniji kada je proizveden veliki broj serija (lot)/velika količina proizvoda, nego u slučaju malog broja serija (lot)/male količine proizvoda; pregled kvaliteta takođe treba da bude opsežniji kada su izmene u proizvodnom procesu uvedene tokom godine na koju se pregled kvaliteta odnosi, nego kada nisu napravljene nikakve promene). Pregledi kvaliteta mogu biti grupisani prema vrsti proizvoda kada je to naučno opravdano.

1.27. Proizvođač i - kada je u pitanju drugo pravno lice - nosilac dozvole za lek treba da proceni rezultate pregleda i proceni da li su potrebne korektivne i/ili preventivne mere.

2. Pristup zasnovan na riziku

2.1. Uvod

2.10. ATMPs su složeni proizvodi i rizici se mogu razlikovati u zavisnosti od vrste proizvoda, prirode/karakteristika polaznih materijala i nivoa složenosti proizvodnog procesa. Takođe poznato je da gotov proizvod može uključivati određeni stepen varijabilnosti zbog upotrebe bioloških materijala i/ili složenih koraka manipulacije (npr. kultivacija ćelija, manipulacije koje menjaju funkciju ćelija, itd.). Pored toga, proizvodnja i testiranje autolognih ATMPs (i alogenih proizvoda u slučaju kada su donori podudarni) predstavlja specifične izazove, a strategije koje se primenjuju da bi se obezbedio visok nivo kvaliteta moraju biti prilagođene ograničenjima proizvodnog procesa, veličinama serija i svojstvenim varijabilnostima polaznog materijala.

2.11. ATMPs su na čelu naučnih inovacija i ova oblast doživljava brze tehnološke promene koje takođe utiču na proizvodne procese. Na primer, pojavljuju se novi proizvodni modeli koji će odgovoriti na specifične izazove ATMPs (npr. "decentralizovana proizvodnja" autolognih proizvoda). Dodatno, ATMPs se takođe često razvijaju u akademskom ili bolničkom okruženju gde se radi po sistemima kvaliteta koji se razlikuju od onih koji su tipično zahtevani za proizvodnju konvencionalnih lekova.

2.12. Iz navedenog proizilazi da je, u postavljanju GMP zahteva koji se primenjuju na ATMPs, neophodno prepoznati određeni nivo fleksibilnosti kako bi proizvođač ATMPs mogao da primeni mere koje su najprikladnije imajući u vidu specifične karakteristike proizvodnog procesa i proizvoda. Ovo je posebno važno u slučaju ATMPs namenjenih za klinička ispitivanja, posebno u ranim fazama kliničkih ispitivanja (faza I i faza I/II), zbog često nepotpunog znanja o proizvodu (npr. potencia), kao i zbog prirode rutine koja se razvija (kako bi se proces proizvodnje prilagodio novim saznanjima o proizvodu).

2.2. Primena pristupa zasnovanog na riziku od strane proizvođača ATMPs

2.13. Pristup zasnovan na riziku ("RBA") primenljiv je na sve vrste ATMPs. Na jednak način primenjuje se na sve vrste okolnosti. Karakteristike kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti ATMPs i usklađenost sa GMP treba da budu obezbeđeni za sve ATMPs, bez obzira da li su razvijeni na bolničkom, akademskom ili industrijskom nivou.

2.14. Proizvođači su odgovorni za kvalitet ATMPs proizvoda. Pristup zasnovan na riziku dozvoljava proizvođaču da osmisli organizacione, tehničke i strukturne mere koje su uspostavljene radi usklađivanja sa GMP - i obezbeđenja kvaliteta - u skladu sa specifičnim rizicima proizvoda i proizvodnog procesa. Osim što pristup zasnovan na riziku donosi fleksibilnost, on takođe podrazumeva i odgovornost proizvođača da uvede neophodne mere kontrole /ublažavanja za rešavanje specifičnih rizika za proizvode i proizvodne procese.

2.15. Rizici za kvalitet ATMPs u velikoj meri zavise od bioloških karakteristika i porekla ćelija/tkiva, bioloških karakteristika vektora (npr. sposobnost replikacije ili reverzne transkripcije) i transgena, nivoa i karakteristika eksprimiranog proteina (za proizvode za gensku terapiju), svojstava drugih nećelijskih komponenti (sirovina, matrica) i proizvodnog procesa.

2.16. Kada identifikuje mere kontrole/ublažavanja koje su najprikladnije za svaki slučaj, proizvođač ATMPs treba da razmotri sve potencijalne rizike za proizvod ili proizvodni proces na osnovu svih dostupnih informacija, uključujući i procenu potencijalnih uticaja na kvalitet, bezbednost i efikasnosti proizvoda, kao i druge povezane rizike po ljudsko zdravlje ili životnu sredinu. Kada se pojave nove informacije koje mogu uticati na rizike, treba proceniti da li je kontrolna strategija (tj. celokupnost primenjenih mera kontrole i ublažavanja) i dalje adekvatna.

2.17. Procena rizika i efikasnosti mera kontrole/ublažavanja treba da se zasniva na aktuelnim naučnim saznanjima i stečenom iskustvu. U krajnjem slučaju, ova evaluacija je povezana sa zaštitom pacijenata.

2.18. Nivo aktivnosti i dokumentacije treba da bude srazmeran nivou rizika. Nije uvek prikladno, niti uvek neophodno koristiti formalni proces upravljanja rizikom (koristeći priznate alate i/ili interne procedure, npr. standardne operativne procedure). Upotreba neformalnih procesa upravljanja rizikom (koristeći empirijske alate i/ili interne procedure) takođe se može smatrati prihvatljivom.

2.19. Primena pristupa zasnovanog na riziku može olakšati usaglašavanje, ali ne oslobađa proizvođača od obaveze da se pridržava relevantnih regulatornih zahteva i da dokaže da je u stanju da na adekvatan način upravlja rizicima za proizvod/proizvodni proces. Ovaj pristup takođe ne zamenjuje odgovarajuću komunikaciju sa nadležnim organima/institucijama.

Ispitivani ATMPs

2.20. Primena GMP na ispitivane ATMPs ima za cilj da zaštiti ispitanika - učesnika u kliničkom ispitivanju, a takođe je važna i za pouzdanost rezultata kliničkog ispitivanja, posebno obezbeđivanjem doslednosti proizvoda, kao i da dokaže da na rezultate kliničkog ispitivanja ne utiče korišćenje nezadovoljavajuće proizvodnje i da su promene proizvoda tokom njegovog razvoja adekvatno dokumentovane.

2.21. Važno je obezbediti da podaci dobijeni tokom ranih faza kliničkog ispitivanja mogu da se koriste u narednim fazama razvoja. Stoga bi trebalo uspostaviti funkcionalan sistem kvaliteta za proizvodnju ispitivanih ATMPs.

2.22. Kvalitet i bezbednost proizvoda treba obezbediti od prvih faza razvoja. Ipak, poznato je da dolazi do postepenog povećanja znanja o proizvodu, tako da će se i nivo napora u osmišljavanju i primeni strategije radi obezbeđivanja kvaliteta postepeno povećavati. Posledično se očekuje i da proizvodni postupci i metode kontrole postanu detaljniji tokom naprednijih faza kliničkog ispitivanja.

2.23. Iako je za primenu pristupa zasnovanog na riziku odgovoran proizvođač, poželjno je dati mogućnost proizvođaču da potraži savet od nadležnih organa/institucija u vezi sa primenom pristupa zasnovanog na riziku za ispitivane ATMPs, a posebno u vezi sa ranim fazama kliničkih ispitivanja. Primena pristupa zasnovanog na riziku treba da bude u skladu sa uslovima iz odobrenja/dozvole za kliničko ispitivanje. Opis proizvodnog procesa i kontrole procesa navedenog u zahtevu za izdavanje odobrenja/dozvole za kliničko ispitivanje treba da, prema potrebi, objasni strategiju kvaliteta od strane proizvođača kada se primenjuje pristup zasnovan na riziku.

2.24. Za aspekte koji nisu posebno obuhvaćeni odobrenjem/dozvolom za kliničko ispitivanje, proizvođač je dužan da dokumentuje razloge za primenjeni pristup i da opravda da su sve primenjene mere adekvatne za obezbeđenje kvaliteta proizvoda. U tom cilju, treba napomenuti da su pristupi alternativni zahtevima objašnjenim u ovim Smernicama prihvatljivi samo ako su u stanju da ispune isti cilj.

ATMPs za koje je izdata dozvola za lek

2.25. Za ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, primena pristupa zasnovanog na riziku treba da bude u skladu sa uslovima dozvole za lek. Prilikom dostavljanja opisa proizvodnog procesa i kontrole procesa uz zahtev za izdavanje dozvole za lek (ili, kada je primenjivo, uz zahtev za odobrenje varijacije), mogu se uzeti u obzir specifične karakteristike proizvoda/proizvodnog procesa kako bi se obrazložilo prilagođavanje/odstupanje od standardnih očekivanja. Iz tog razloga, strategija za rešavanje specifičnih ograničenja koja mogu postojati u vezi sa proizvodnim procesom, uključujući kontrole sirovina i polaznih supstanci, postrojenja i opremu za proizvodnju, testove i kriterijume prihvatljivosti, validaciju procesa, specifikacije za puštanje serije leka u promet ili podatke o stabilnosti, treba da bude usaglašena u sastavu dozvole za lek.

2.26. Za aspekte koji nisu posebno obuhvaćeni dozvolom za lek, proizvođač je odgovoran da dokumentuje razloge za pristup koji je korišćen kada se primenjuje pristup zasnovan na riziku, i da obrazloži da je sveukupnost primenjenih mera dovoljna da se obezbedi kvalitet proizvoda pristupa zasnovanog na riziku.

2.3. Primeri primene pristupa zasnovanog na riziku

2.27. Ovaj Odeljak sadrži listu primera koji ilustruju neke od mogućnosti i ograničenja pristupa zasnovanog na riziku.

2.3.1. RBA u vezi sa sirovinama

2.28. Primena pristupa zasnovanog na riziku pri određivanju strategije za obezbeđivanje kvaliteta sirovina/polaznih materijala objašnjena je u tački 7.2.

2.29. Primena pristupa zasnovanog na riziku zahteva da proizvođač dobro razume ulogu sirovine/polaznog materijala u procesu proizvodnje, a posebno onih svojstva sirovina koja su ključna za proces proizvodnje i konačni kvalitet proizvoda.

2.30. Osim toga, važno je uzeti u obzir nivo rizika sirovina zbog njihovih prirodnih svojstava (npr. faktore rasta u odnosu na osnovne podloge, podloge za kulturu koje sadrže citokine u odnosu na osnovne podloge bez citokina, sirovine životinjskog porekla u odnosu na autolognu plazmu i dr.), ili njihove upotrebe u procesu proizvodnje (rizik je veći ako sirovina dođe u kontakt s polaznim supstancama).

2.31. Konačno, potrebno je proceniti da li je kontrolna strategija (npr. kvalifikacija dobavljača, izvođenje odgovarajućeg funkcionalnog testiranja, itd.) dovoljna da eliminiše rizike ili ih svede na prihvatljiv nivo.

2.3.2. RBA u vezi sa strategijom testiranja/ispitivanja

2.32. Poznato je da u nekim slučajevima možda neće biti moguće izvršiti testiranje za puštanje u promet aktivne supstance ili gotovog proizvoda zbog, na primer, tehničkih razloga (npr. možda neće biti moguće testiranje kombinovanih komponenata određenih kombinovanih proizvoda), vremenskih ograničenja (tj. proizvod treba upotrebiti odmah po završetku proizvodnje) ili kada je količina dostupnog proizvoda ograničena na kliničku dozu.

2.33. U ovim slučajevima treba osmisлити adekvatnu kontrolnu strategiju. Na primer, mogu se razmotriti sledeće opcije:

2.34. Testiranje ključnih međuproizvoda (umesto gotovog proizvoda) ili procesne kontrole (umesto testiranja za puštanje serije u promet) ako se može dokazati relevantnost rezultata ovih ispitivanja za kritične karakteristike kvaliteta gotovog proizvoda.

2.35. Testiranje u realnom vremenu u slučaju materijala/proizvoda sa kratkim rokom trajanja.

2.36. Povećano oslanjanje na validaciju procesa. Kada nedostatak materijala ili veoma kratak rok trajanja ograničavaju mogućnosti za kontrolu kvaliteta u postupku puštanja u promet, ograničenja treba kompenzovati pojačanom validacijom procesa (npr. dodatnim testovima, kao što su ispitivanje potence /jačine ili proliferacije koji se mogu izvršiti nakon puštanja serije u promet, kao podaci za podršku validaciji

procesa). To takođe može biti relevantno za ispitivane ATMPs: s obzirom da validacija procesa nije očekivana za lekove namenjene za klinička ispitivanja (videti tačku 10.3), to može biti važno kada je rutinska procesna kontrola ili testiranje za puštanje u promet ograničeno ili nemoguće.

2.37. Treba naglasiti da strategiju testiranja za puštanje u promet treba sprovoditi u skladu sa dozvolom za kliničko ispitivanje/dozvolom za lek.

2.38. Sledeći primeri se takođe mogu uzeti u obzir:

2.39. Test sterilnosti za gotov proizvod u skladu sa Evropskom farmakopejom (Ph. Eur. 2.6.1) možda neće uvek biti moguće uraditi zbog nedovoljno dostupnog materijala ili možda neće biti moguće čekati konačni rezultat testa pre nego što se proizvod stavi u promet zbog kratkog roka trajanja ili medicinske potrebe. U ovim slučajevima, strategija u vezi sa obezbeđenjem sterilnosti mora biti prilagođena. Na primer, može se razmotriti upotreba alternativnih metoda za preliminarne rezultate, u kombinaciji s testiranjem sterilnosti podloga ili međuproizvoda u vremenskim terminima koji slede (koji su relevantni).

2.40. Takođe, može se razmotriti upotreba validiranih alternativnih brzih mikrobioloških metoda. Isključivo oslanjanje na alternativne mikrobiološke metode prema Ph. Eur. 2.6.27 može biti prihvatljivo kada je to opravdano s obzirom na specifične karakteristike proizvoda i povezane rizike, i pod uslovom da je demonstrirana prikladnost metode za određeni proizvod.

2.41. Ako rezultati testa sterilnosti proizvoda nisu dostupni pri puštanju serije u promet, potrebno je primeniti odgovarajuće mere za ublažavanje rizika, što uključuje obaveštavanje ordinirajućeg lekara (videti tačku 11.3.2).

2.42. Pošto ćelije u suspenziji nisu prozirni rastvori, prihvatljivo je test čestica zameniti testom izgleda (npr. boje), pod uslovom da se implementiraju alternativne mere, kao što su kontrola čestične kontaminacije iz materijala (npr. filtracijom rastvora sirovina) i opreme koja se koristi tokom proizvodnje, ili provera sposobnosti proizvodnog procesa da obezbedi proizvode s niskim sadržajem čestica sa simuliranim uzorcima (bez ćelija).

2.43. Neophodno je opravdati odustajanja od programa kontinuiranog praćenja stabilnosti za proizvode s kraćim rokom trajanja.

2.3.3. Dodatna razmatranja relevantna za ATMPs koji nisu predmet značajne manipulacije

2.44. Procesi proizvodnje ATMPs koji ne uključuju značajnu manipulaciju ćelijama/tkivima obično su povezani s manjim rizicima od proizvodnje ATMPs koja uključuje složene značajne manipulacije. Međutim, ne može se zaključiti da su procesi koji nisu kvalifikovani kao "značajna manipulacija" bez rizika, posebno ako obrada ćelija podrazumeva dugo izlaganje ćelija/tkiva ambijentalnim uslovima. Shodno tome, treba izvršiti analizu rizika konkretnog procesa proizvodnje kako bi se identifikovale mere koje su neophodne da bi se obezbedio kvalitet proizvoda.

2.45. U cilju smanjenja biološkog opterećenja, u primeni zahteva GMP na ATMPs, čiji proizvodni proces ne podrazumeva značajnu manipulaciju, mogu se uzeti u obzir ekvivalentni standardi koje primenjuju proizvođači ATMPs u skladu sa drugim zakonskim okvirima. Na primer, prostorije i opremu koji su propisno validirani za obradu ćelija/tkiva za potrebe transplantacije u skladu sa standardima koji se mogu smatrati uporedivim sa onima navedenim u ovim Smernicama ⁶ nije potrebno ponovo validirati (za istu vrstu proizvodnih operacija).

2.46. Međutim, postoje određeni elementi GMP koji imaju za cilj da obezbede kvalitet, bezbednost i efikasnost ATMPs koji nisu posebno obrađeni u drugim propisima i koji, prema tome, treba da budu u skladu sa zahtevima iz ovih Smernica, čak i kada proces proizvodnje ne uključuje značajnu manipulaciju. Posebno treba ispoštovati zahteve za karakterizaciju proizvoda (kroz postavljanje adekvatnih specifikacija), validaciju procesa (očekivanja za ispitivane ATMPs opisana su u tački 10.3), kontrolu kvaliteta (u skladu sa uslovima dozvola za kliničko ispitivanje /dozvole za lek) i sertifikovanje od strane QP.

2.47. ATMPs proizvedeni i primenjeni tokom iste hirurške procedure nisu izuzeti od regulative za ATMPs (uključujući i usklađenost sa GMP).

2.3.4. Dodatna razmatranja relevantna za ispitivane ATMPs

2.48. Iako dodatna prilagođavanja u primeni GMP mogu biti opravdana u slučaju ispitivanih ATMPs, treba naglasiti da kvalitet, bezbednost i sledljivost proizvoda treba da se obezbede i u uslovima kliničkog ispitivanja.

2.49. Slede primeri dodatnih mogućih adaptacija koje se mogu prihvatiti u slučaju ispitivanih ATMPs:

2.50. S obzirom da ispitivani ATMPs treba da se proizvode u prostorijama za koje su zahtevi u pogledu kvaliteta vazduha u skladu sa zahtevima navedenim u tački 4.3.2 i 9.5, u slučaju ispitivanih ATMPs koji se koriste u vrlo ranim fazama kliničkog ispitivanja, odnosno fazi dokazivanja koncepta, u izuzetnim slučajevima proizvod se može proizvoditi u otvorenom sistemu u kritičnom čistom prostoru klase A sa okruženjem C klase čistoće ako su ispunjeni sledeći (kumulativni) uslovi:

- (i) Izvršena je procena rizika i dokazano je da su sprovedene mere kontrole adekvatne da obezbede proizvodnju proizvoda odgovarajućeg kvaliteta. Osim toga, kontrolna strategija treba da bude opisana u Dosijeu sa specifikacijama leka namenjenog za kliničko ispitivanje.
- (ii) Proizvod je namenjen za lečenje stanja opasnog po život za koje ne postoje terapijske alternative.
- (iii) Relevantni nadležni organi su saglasni (saglasnost i monitora kliničkog ispitivanja i inspektora nadležnih za mesto proizvodnje).

2.51. U ranim fazama kliničkog istraživanja (faze I i I/II kliničkog ispitivanja), kada je proizvodna aktivnost veoma niska, kalibraciju, aktivnosti održavanja, inspekciju ili proveru pogona i opreme treba izvršiti u odgovarajućim intervalima zasnovanim na analizi rizika. Pogodnost za upotrebu sve opreme treba proveriti pre upotrebe.

2.52. Nivo formalnosti i detaljnosti dokumentacije može se prilagoditi fazi razvoja. Međutim, zahteve za sledljivost treba primeniti u potpunosti.

2.53. Tokom ranih faza kliničkog razvoja (faze I i I/II kliničkog ispitivanja) specifikacije se mogu zasnivati na širem opsegu kriterijumima prihvatljivosti uzimajući u obzir trenutna saznanja o rizicima, i po odobrenju od strane nadležnog organa koji izdaje dozvolu za kliničko ispitivanje.

2.54. Moguća prilagođavanja u vezi s kvalifikacijom prostorija i opreme, validacijom čišćenja, validacijom procesa i validacijom analitičkih metoda opisana su u Odeljku 10.

3. Osoblje

3.1. Opšti principi

3.10. Proizvođač LNT ATMPs da ima odgovarajući broj zaposlenih s odgovarajućim kvalifikacijama i odgovarajućim praktičnim iskustvom relevantnim za planirane proizvodne operacije.

3.11. Celokupno osoblje uključeno u proizvodnju ili testiranje/ispitivanje ATMPs treba jasno da razume svoje zadatke i obaveze, i da poseduje znanje o proizvodu koje je odgovarajuće za dodeljene zadatke.

3.2. Obuka

3.12. Celokupno osoblje treba da prođe obuku o principima GMP koji se odnose na njih, kao i da prođe početnu i periodičnu obuku relevantnu za poslove koje obavljaju.

3.13. Treba da postoji odgovarajuća (i periodična) obuka o zahtevima specifičnim za proizvodnju, testiranje i sledljivost proizvoda.

3.14. Osoblje koje radi u čistim prostorima treba da prođe posebnu obuku o aseptičnoj proizvodnji, uključujući osnovne aspekte mikrobiologije.

3.15. Pre učestvovanja u rutinskim aseptičnim proizvodnim operacijama, osoblje treba da učestvuje u uspešnom testu simulacije procesa (videti tačku 9.5.2). Potrebna je i obuka o zahtevima za zaštitnu odeću navedenim u tački 3.3. Najmanje jednom godišnje treba proceniti kompetencije osoblja koje radi u prostorima klase čistoće A/B po pitanju ispunjavanja zahteva u vezi sa zaštitnom odećom.

3.16. Mikrobiološki monitoring osoblja koje radi u prostorima klase čistoće A/B treba obavljati nakon kritičnih proizvodnih operacija i tokom napuštanja prostora klase čistoće A/B. Takođe, treba uspostaviti sistem diskvalifikaciju/isključivanje iz rada osoblja na osnovu rezultata programa monitoringa kao i drugih parametara koji mogu biti relevantni. 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. Savetuje se da ponovno obučavanje/rekvalifikacija podrazumeva učešće u uspešnom realizovanom testu simulacije procesa.

3.17. Osim toga, treba da postoji odgovarajuća obuka za sprečavanje prenosa zaraznih bolesti s bioloških sirovina i polaznih supstanci na operatere i obrnuto. Osoblju koje rukuje genetski modifikovanim organizmima ("GMO") potrebna je dodatna obuka kako bi se sprečili rizici od unakrsne kontaminacije i potencijalni uticaj na ambijentalne uslove.

3.18. Osoblje zaduženo za čišćenje i održavanje takođe treba da prođe obuku relevantnu za poslove koje obavlja, posebno o merama za izbegavanje rizika po proizvod, ambijentalne uslove i zdravlje.

3.19. Obuka se može obezbediti interno. Efikasnost obuke treba periodično procenjivati. Treba voditi i evidencije o obuci.

3.3. Higijena

3.20. Neophodni su visoki standardi lične higijene i čistoće. Potrebno je uspostaviti higijenske programe.

3.21. U prostoru za proizvodnju i skladištenje zabranjeno konzumirati hranu, piće, žvakati ili pušiti, kao i čuvati hranu ili lične lekove.

3.22. Treba izbegavati direktan kontakt između ruku operatera i izloženog proizvoda, kao i bilo kog dela opreme koji dolazi u kontakt sa proizvodima.

3.23. Svako lice koje ulazi u proizvodne prostore treba da nosi čistu odeću odgovarajuću za proizvodnu aktivnost kojom se bavi, i tu odeću treba presvući kada je to prikladno. Dodatnu zaštitnu odeću koja odgovara proizvodnim operacijama koje treba izvesti (npr. štitnici za glavu, lice, šake i/ili ruke) treba nositi kada je to potrebno.

3.24. Radna odeća i njen kvalitet treba da odgovaraju procesu i klasi čistoće radnog prostora. Treba je nositi na način da zaštiti operatera i proizvod od rizika od kontaminacije.

3.25. Opis odeće potrebne za čiste prostore je sledeći:

- Klasa D: Kosa, i kad je to primenljivo, brada i brkovi treba da su pokriveni. Treba da se nosi zaštitna odeća i odgovarajuća obuća ili nazuvci. Treba preduzeti odgovarajuće mere kako bi se izbegla bilo kakva kontaminacija čistog prostora iz spoljašnje sredine.

- Klasa C: Kosa i, kad je to primenljivo, brada i brkovi treba da budu pokriveni. Treba da se nosi zaštitna odeća iz jednog ili dva dela, koja je skupljena na zglobovima, i s visokim okovratnikom, kao i odgovarajuća obuća ili nazuvci. Sa zaštitne odeće i obuće ne treba da otpadaju bilo kakva vlakna ili čestice.

- Klasa A/B: Sterilna kapuljača treba u potpunosti da pokriva kosu i kad je to primenljivo bradu i brkove; treba je uvući u okovratnik odela; treba da se nose sterilna maska za lice i štitnici za oči ⁷ kako bi se sprečilo raspršivanje kapljica i čestica. Treba da se nose odgovarajuće sterilisane gumene ili plastične rukavice koje nisu posute puderom, kao i sterilisana ili dezinfikovana obuća. Nogavice pantalona treba da su uvučene u obuće, a rukavi odeće u rukavice. Zaštitna odeća treba da zadrži čestice koje otpadaju s tela, a sa nje ne treba da otpadaju bilo kakva vlakna ili čestice.

3.26. U prostorije za presvlačenje koje vode u prostorije klase čistoće B i C ne treba unositi odeću koja se nosi napolju. Za svakog radnika koji ulazi u prostor klase A/B, treba da se obezbedi čisto (sterilisano) zaštitno odelo (uključujući maske za lice i štitnike za oči ⁷) za svaki ulazak; potreba za izlaskom i ponovnim ulaskom u čist prostor zbog drugačijeg proizvodnog koraka/različite serije treba da bude određena u skladu sa rizikom aktivnosti. Rukavice treba redovno dezinfikovati tokom proizvodnih operacija. Po izlasku iz čistog prostora treba vizuelno proveriti integritet radne odeće.

3.27. Zaštitna odeća za čiste prostore treba da se pere i njome se postupa na takav način da se ne skupljaju dodatni kontaminanti koji kasnije mogu da se rasipaju u prostor. Prilikom rada u ograničenom prostoru, zaštitnu odeću treba odložiti pre napuštanja ograničenog prostora.

3.28. Ručne satove, šminku i nakit ne treba nositi u čistim prostorima.

3.29. Tamo gde je potrebno da se rizik od unakrsne kontaminacije svede na minimum, treba primeniti ograničenja kretanja celokupnog osoblja. Generalno, osoblje (ili bilo koje drugo lice) ne treba da prelazi direktno iz prostora u kojima je izloženo živim mikroorganizmima, GMO, toksinima ili životinjama, u prostore u kojima se rukuje drugim proizvodima, inaktiviranim proizvodima ili različitim organizmima. Ako je takvo kretanje neizbežno, treba primeniti odgovarajuće mere kontrole (uzimajući u obzir rizike). Kada se lice kreće iz jedne čiste sobe u drugu čistu sobu (iz više u nižu klasu čistoće, ili iz niže u višu klasu čistoće), treba primeniti odgovarajuće mere dezinfekcije. Treba poštovati zahteve za zaštitnu odeću koji su propisani za odgovarajuću klasu čistoće.

3.30. Aktivnosti u čistim prostorima, posebno kada su u toku aseptične proizvodne operacije, treba da budu svedene na minimum. Treba izbegavati prekomerno rasipanje čestica i organizama usled prevelike aktivnosti.

3.31. U čistim prostorima treba da bude prisutan samo minimalan broj zaposlenih. Inspekcije i kontrole treba sprovoditi što je moguće dalje od čistih prostora.

3.32. Treba preduzeti potrebne korake kako bi se obezbedilo da se prijavljuje zdravstveno stanje osoblja koje može biti relevantno za kvalitet ATMPs, i da u proizvodnji ATMPs ne učestvuje nijedno lice koje boluje od neke zarazne bolesti koja može negativno da utiče na kvalitet proizvoda, ili koje ima otvorene lezije na izloženoj površini tela.

3.33. Praćenje zdravstvenog stanja osoblja treba da bude srazmerno rizicima. Kada je potrebno, imajući u vidu konkretne rizike po proizvod, osoblje angažovano u proizvodnji, održavanju, testiranju i internim kontrolama i brizi o životinjama treba da bude vakcinisano. Može se javiti potreba za uvođenjem drugih mera za zaštitu osoblja u skladu s poznatim rizicima po proizvod i materijale koji se koriste u njegovoj proizvodnji.

3.4. Ključno osoblje

3.34. Zbog njihove ključne uloge u sistemu kvaliteta, lice odgovorno za proizvodnju, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta i Kvalifikovano lice za puštanje serije leka u promet ("QP") treba da imenuje više rukovodstvo. U slučaju da ATMPs sadrže ili se sastoje od GMO, više rukovodstvo takođe treba da imenuje lice odgovorno za biološku bezbednost.

3.35. Uloge i odgovornosti ključnog osoblja treba da budu jasno definisane i saopštene unutar organizacije.

3.36. Kao minimum, lice odgovorno za proizvodnju je odgovorno da obezbedi da se proizvodnja obavlja u skladu s relevantnim specifikacijama/uputstvima, za osposobljenost i održavanje prostorija i opreme koja se koristi u proizvodnim operacijama, i da obezbedi da se izvrše odgovarajuće validacije. Odgovornosti lica zaduženog za kontrolu kvaliteta detaljno su opisane u tački 12.1, a odgovornosti QP su opisane u tački 11.2.

3.37. Osim toga, u zavisnosti od veličine i organizacione strukture kompanije, može se osnovati posebna jedinica odgovorna za obezbeđenje kvaliteta. U ovom slučaju, lice odgovorno za proizvodnju i lice odgovorno za kontrolu kvaliteta dele odgovornosti s licem odgovornim za obezbeđenje kvaliteta.

3.38. Lice odgovorno za proizvodnju, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta i - gde je primenljivo - lice odgovorno za obezbeđenje kvaliteta, dele neke odgovornosti u vezi s dizajnom i primenom Farmaceutskog sistema kvaliteta, a posebno u vezi sa obukom, dokumentacijom, validacijom procesa, validacijom uslova transporta i procesa

rekonstitucije (gde je primenljivo), kontrolom ambijentalnih uslova u proizvodnji, kontrolom poverenih aktivnosti i ispitivanjem kvaliteta.

3.39. Iako se dužnosti ključnog osoblja mogu preneti na lica sa odgovarajućim kvalifikacijama, ne treba da postoje nedostaci ili neobjašnjiva preklapanja u odgovornostima ključnog osoblja.

3.40. Isto lice može obavljati ulogu lica odgovornog za kontrolu kvaliteta i QP. Takođe je moguće da QP bude odgovorno za proizvodnju. Međutim, odgovornost za proizvodnju i kontrolu kvaliteta ne može da preuzme isto lice. U malim kompanijama, u kojima su timovi višestruko kvalifikovani i obučeni za kontrolu kvaliteta i proizvodne aktivnosti, prihvatljivo je da isto lice bude odgovorno za obe uloge (proizvodnju i kontrolu kvaliteta) u odnosu na različite serije lekova. Odgovornost za proizvodnju i kontrolu kvaliteta serije mora biti poverena različitim licima za svaku zasebnu seriju. Shodno tome, posebno je važno da se kroz odgovarajuće pisane procedure jasno utvrdi nezavisnost aktivnosti kontrole kvaliteta od proizvodnih aktivnosti za istu seriju.

4. Prostorije

4.1. Opšti principi

4.10. Prostorije moraju biti odgovarajuće za poslove koji se u njima obavljaju. Treba da budu projektovane tako da na se na minimum svede mogućnost spoljne kontaminacije, unakrsne kontaminacije, rizik od grešaka i, uopšte, bilo kakav negativan uticaj na kvalitet proizvoda.

4.11. Važno je da se primenjuju sledeći opšti principi:

- (i) Prostorije treba redovno čistiti (dezinfekciju primeniti po potrebi).
- (ii) Prostorije treba pažljivo održavati, obezbeđujući da operacije popravke i održavanja ne predstavljaju nikakvu opasnost po kvalitet proizvoda.
- (iii) Osvetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija treba da budu odgovarajući za aktivnosti koje se obavljaju i ne bi trebalo da negativno utiču na ATMPs ili funkcionisanje opreme.
- (iv) Treba primeniti odgovarajuće mere za monitoring ključnih parametara ambijentalnih uslova.
- (v) Prostorije treba projektovati i opremiti tako da pružaju maksimalnu zaštitu od ulaska insekata ili drugih životinja.
- (vi) Treba preduzeti mere da se spreči ulazak neovlašćenih lica. Kroz prostore za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta ne treba da se kreće osoblje koje ne radi u njima. Kada je takvo kretanje neizbežno, treba primeniti odgovarajuće mere kontrole.
- (vii) Proizvodnja otrova, kao što su pesticidi i herbicidi, ne treba da bude dozvoljena u prostorijama koje se koriste za proizvodnju ATMPs.

4.12. Prostorije treba da budu osposobljene za proizvodnju ATMPs (videti tačku 10.1)

4.2. Višenamenski pogon

4.13. Proizvodnja ATMPs u višenamenskom pogonu prihvatljiva je kada se sprovede odgovarajuće mere za smanjenje rizika srazmerne samim rizicima kako bi se sprečilo mešanje i unakrsna kontaminacija. Dalja objašnjenja mogu se naći u tački 9.4.

4.14. Ako se u proizvodnom objektu proizvode lekovi koji nisu ATMPs, u skladu sa procenom rizika, proizvodnja ATMPs će možda morati da se odvija u namenskom delu objekta.

4.15. Za proizvodnju ATMPs koji predstavljaju rizik koji se ne može adekvatno kontrolisati operativnim i/ili tehničkim merama, treba koristiti odvojene proizvodne prostore. U slučaju kada nema odvojenih proizvodnih jedinica, treba sprovesti postupak temeljnog čišćenja, dekontaminacije i validacije istih, pre nego što dođe do bilo kakve sledeće proizvodnje u istom prostoru (vremensko razdvajanje).

4.16. Treba preduzeti posebne mere opreza u slučaju proizvodnih aktivnosti koje uključuju zarazne virusne vektore (npr. onkolitičke viruse): ove aktivnosti treba da se odvijaju u odvojenom prostoru.

Istovremena proizvodnja različitih serija/proizvoda

4.17. Proizvodne aktivnosti koje se odnose na različite polazne supstance i/ili gotove proizvode treba razdvojiti, prostorno ili vremenski.

4.2.1. Prostorno razdvajanje:

4.18. Istovremena proizvodnja dva različita ATMPs/serije u istom prostoru nije prihvatljiva. Međutim, izolovani i ograničeni sistemi mogu se koristiti za razdvajanje aktivnosti na sledeći način:

4.19. (a) Upotreba više od jednog zatvorenog izolatora (ili drugih zatvorenih sistema) u istoj sobi u isto vreme je prihvatljiva, pod uslovom da se preduzmu odgovarajuće mere za ublažavanje posledica kako bi se izbegla unakrsna kontaminacija ili mešanje materijala, uključujući odvojeno izbacivanje izduvnog vazduha iz izolatora i redovne provere integriteta izolatora.

4.20. Kada se za obradu različitih virusnih vektora u istoj sobi koriste dva izolatora, treba da postoji 100% izvlačenje vazduha iz sobe i postrojenja (tj. da nema recirkulacije). U drugim slučajevima, može biti prihvatljiva filtracija vazduha. Dodatno, u slučaju istovremene proizvodnje virusnih vektora, potrebno je obezbediti zatvoren, odvojen i jednosmeran tok kretanja otpada.

4.21. (b) Mogućnost korišćenja više od jednog kabineta za biološku bezbednost u istoj prostoriji je prihvatljiva samo ako se primenjuju delotvorne tehničke i organizacione mere za razdvajanje aktivnosti (npr. Definisani su strogi tokovi kretanje materijala i osoblja, bez kršenja pravila u korišćenju opreme u istoj sobi, itd.). Treba naglasiti da istovremena upotreba više od jednog kabineta za biološku bezbednost povlači dodatne rizike i stoga treba dokazati da su primenjene mere delotvorne za izbegavanje rizika po kvalitet proizvoda i mogućnost mešanja.

4.22. (c) Prihvatljivo je obavljati proizvodnu aktivnost u čistoj sobi u kojoj se nalazi inkubator koji se koristi za drugu seriju/proizvod, ako postoji odvojeno izbacivanje izduvnog vazduha iz inkubatora. Posebnu pažnju treba posvetiti sprečavanju mogućnosti mešanja.

4.23. (d) Istovremena inkubacija/čuvanje različitih serija u okviru istog inkubatora je prihvatljivo samo ako su fizički odvojene (npr. različite ćelijske kulture u zatvorenim sudovima). Kada se simultana inkubacija /skladištenje različitih serija odvija kao što je opisano, proizvođač treba da proceni moguće rizike i primeni odgovarajuće mere kako bi se izbegla mogućnost mešanja materijala.

4.24. Međutim, istovremena inkubacija/skladištenje vektora/proizvoda sposobnih za replikaciju zasnovanu na njima, ili zaraženog materijala/proizvoda zasnovanu na njima s drugim materijalima/proizvodima nije prihvatljiva.

4.25. (e) S obzirom na njihov niži profil rizika, istovremena proizvodnja nevirusnih vektora u odvojenim komorama sa laminarnim protokom vazduha smeštenih u istoj sobi može biti prihvatljiva ako se primene odgovarajuće mere da se izbegne mogućnost mešanja.

4.2.2. Vremensko razdvajanje:

4.26. Čitav proizvodni pogon ili ograničen proizvodni prostor može biti namenjen za kampanjsku proizvodnju određenog proizvoda, nakon čega sledi proces čišćenja validirane efikasnosti (videti tačku 10.2).

4.3. Proizvodni prostori

4.3.1. Projektovanje i konstrukcija

4.27. Preporučuje se da prostorije budu projektovane tako da se proizvodnja odvija u prostorima povezanim logičnim redosledom koji odgovara redosledu proizvodnih operacija i potrebnom nivou čistoće. Isto tako, uređenje radnog okruženja, opreme i materijala treba da bude odgovarajuće kako bi se rizik od zamene različitih proizvoda ili

njihovih komponenti sveo na minimum, kako bi se izbegla unakrsna kontaminacija i kako bi se na minimum sveo rizik od izostavljanja ili pogrešne primene bilo kojeg od proizvodnih ili kontrolnih koraka.

4.28. Raspored prostorija treba da omogući odvajanje tokova nesterilnih i korišćenih materijala i opreme od sterilisanih. Gde to nije moguće, rukovanje nesterilnim i korišćenim materijalima/opremom treba razdvojiti vremenski i primeniti odgovarajuće mere čišćenja.

4.29. Za proizvodne prostore treba obezbediti efikasnu ventilaciju, sa sistemima za kontrolu vazduha (uključujući temperaturu i, gde je potrebno, vlažnost i filtraciju vazduha) koji su odgovarajući kako za proizvode kojima se rukuje, i proizvodne operacije koje se u njima obavljaju, tako i za ambijentalne uslove okruženja.

4.30. Klima komore treba da budu projektovane, izgrađene i održavane tako da spreče rizik od unakrsne kontaminacije između različitih prostora u okviru istog mesta proizvodnje i nekad moraju da budu specifične za određeni prostor. U zavisnosti od specifičnih rizika za proizvod, treba razmotriti upotrebu sistema s jednosmernim protokom vazduha.

4.31. U čistim prostorima, sve izložene površine treba da budu glatke, nepropusne i neoštećene kako bi se smanjilo rasipanje ili akumulacija čestica ili mikroorganizama i kako bi se omogućila redovna primena sredstava za čišćenje i dezinfekciju, tamo gde se koriste.

4.32. Da bi se smanjilo nakupljanje prašine i olakšalo čišćenje, ne treba da postoje udubljenja koja se ne mogu čistiti, a prisustvo izbočina, polica, ormana i opreme treba da bude minimalno. Vrata treba da budu dizajnirana tako da se izbegnu udubljenja koja se ne mogu očistiti; iz tog razloga klizna vrata mogu biti nepoželjna.

4.33. Spuštene tavanice treba da budu potpuno zatvorene kako ne bi došlo do kontaminacije iz prostora iznad njih.

4.34. Cevi, kanali i drugi vodovi treba da budu instalirani tako da se ne stvaraju udubljenja, da nemaju nezaptivene otvore i površine koje se teško čiste.

4.35. Čistim/ograničenim prostorima treba pristupiti kroz propusnik sa vratima koja se međusobno zaključavaju /blokiraju ili odgovarajućim proceduralnim kontrolama kako bi se obezbedilo da se vrata ne otvaraju istovremeno. Završna faza propusnika treba, u stanju mirovanja, da bude iste klase čistoće kao i prostor u koji vodi.

4.36. Svlačionice treba da budu projektovane kao propusnici i da se koriste tako da obezbede fizičko razdvajanje različitih faza presvlačenja i da se minimizira kontaminacija zaštitne odeće mikroorganizmima i česticama. Treba ih efektivno "ispirati" filtriranim vazduhom. Ponekad je poželjno koristiti odvojene svlačionice za ulazak i izlazak iz čistih prostora. Upošteno, prostorije za pranje ruku treba obezbediti samo u prvom delu svlačionica.

4.3.2. Aseptični ambijentalni uslovi

4.37. Prostorije treba da budu pogodne za predviđene proizvodne operacije i da budu adekvatno kontrolisane kako bi se obezbedili aseptični ambijentalni uslovi. Mere koje se primenjuju da bi se obezbedili aseptični ambijentalni uslovi treba da budu adekvatne imajući u vidu sve specifične rizike proizvoda i proizvodnog procesa. Potrebno je obratiti posebnu pažnju u slučaju kada se ne radi terminalna sterilizacija gotovog proizvoda.

Čisti prostori

4.38. Kritičan čist prostor je prostor u kom je proizvod izložen ambijentalnim uslovima i stoga treba da bude projektovan tako da obezbedi aseptične uslove. Vazduh u neposrednoj blizini kritičnog čistog prostora takođe treba adekvatno kontrolisati (okruženje čistog prostora). Čiste prostore treba snabdevati vazduhom koji je prošao kroz filtere odgovarajuće efikasnosti. Treba odrediti odgovarajući nivo klasifikacije vazduha uzimajući u obzir specifične rizike, kao i prirodu proizvoda i proizvodnog procesa, s posebnim osvrtom na to da li se proizvodni proces odvija u otvorenom ili zatvorenom sistemu (videti tačku 9.5.1).

4.39. Klasifikaciju čistih soba/uređaja za čist vazduh treba obavljati prema standardu ISO 14644-1. Kako bi se ispunili ovi standardi, treba izmeriti čestice u vazduhu veličine jednake ili veće od 0,5 µm. Ovo merenje treba izvoditi i u stanju mirovanja i tokom rada. Maksimalna dozvoljena koncentracija čestica u vazduhu za svaku klasu čistoće je sledeća:

Maksimalni dozvoljeni broj čestica jednakih ili većih od 0,5 µm			
Klasa	U stanju mirovanja (po m³)	Tokom rada (po m³)	ISO klasifikacija (u stanju mirovanja/tokom rada)
A	3. 520	3.520	5/5
B	3.520	352.000	5/7
C	352.000	3.520.000	7/8
D	3.520.000	Nije definisano	8

4.40. Kao deo kvalifikacije čistih soba, treba meriti mikrobiološko opterećenje čiste sobe tokom rada. Limiti mikrobiološke kontaminacije za svaku klasu čistoće su sledeće (preporučene vrednosti):

Klasa	Uzorak vazduha CFU/m³	Taložne ploče (prečnik 90 mm) CFU /4 sata *	Kontaktne ploče (prečnik 55 mm) CFU/ploča
A **	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Pojedinačne taložne ploče mogu biti izložene manje od 4 sata. Limite navedene u tabeli treba koristiti i kada su taložne ploče izložene manje od 4 sata. Taložne ploče treba da budu izložene tokom kritičnih proizvodnih operacija i zamenjene po potrebi nakon 4 sata.

** Treba napomenuti da očekivani rezultat za klasu A treba da bude 0 CFU; svaki oporavak od 1 CFU ili više treba da rezultira istragom.

4.41. Prisustvo kontejnera i/ili materijala koji mogu da generišu čestice treba svesti na minimum u čistim prostorima.

4.42. Odgovarajuće čišćenje/sanitacija čistih zona je od suštinskog značaja, uključujući uklanjanje rezidua sredstava za čišćenje/dezinfekciju. Fumigacija može biti korisna za smanjenje mikrobiološke kontaminacije na nepristupačnim mestima. U slučaju kada se koriste dezinfekciona sredstva, treba proveriti njihovu efikasnost. Takođe je preporučljivo da se koristi više od jedne vrste dezinfekcionih sredstava (periodična promena) kako bi se izbegao razvoj otpornih sojeva i kako bi se postigao širi spektar aktivnosti biološke dekontaminacije. Sredstva za dezinfekciju, deterdženti i sredstva za čišćenje koji se koriste u čistim prostorima klase A i B treba da budu sterilni.

4.3.3. Monitoring ambijentalnih uslova

4.43. Programi monitoringa ambijentalnih uslova su važni "alati" za procenu delotvornosti mera kontrole kontaminacije i identifikovanje specifičnih pretnji za čistoću proizvoda. Program monitoringa ambijentalnih uslova treba da uključuje sledeće parametre: nežive/žive kontaminante, razlike vazdušnog pritiska i - ako je za proces potrebna odgovarajuća kontrola - temperaturu i relativnu vlažnost, a rezultate treba pratiti.

4.44. Lokacije za monitoring treba odrediti uzimajući u obzir rizike (npr. na lokacijama koje predstavljaju najveći rizik od kontaminacije) i rezultate dobijene tokom kvalifikacije prostorija.

4.45. Broj uzoraka, zapremina, učestalost monitoringa, nivoi upozorenja i akcioni limiti treba da budu odgovarajući, uzimajući u obzir rizike i ukupnu kontrolnu strategiju određenog mesta proizvodnje. Metode uzimanja uzorka ne treba da predstavljaju rizik od kontaminacije proizvodnih operacija.

Monitoring neživih čestica

4.46. Treba uspostaviti sisteme za monitoring čestica u vazduhu da bi se dobili podaci za procenu potencijalnih rizika od kontaminacije i da bi se obezbedili aseptični ambijentalni uslovi u čistoj sobi. Potreban je i monitoring ambijentalnih uslova za izolatore i kabinete za biološku bezbednost.

4.47. Stepen kontrole ambijentalnih uslova neživih čestica i izbor sistema za monitoring treba da budu prilagođeni specifičnim rizicima proizvoda i proizvodnog procesa (npr. živi organizmi). Učestalost, zapremina ili trajanje uzimanja uzorka, limiti za aktiviranje upozorenja i korektivne mere treba da se utvrđuju od slučaja do slučaja uzimajući u obzir rizike. Nije neophodno da zapremina uzorka bude ista kao ona koji se koristi za kvalifikaciju čiste sobe.

4.48. Treba definisati odgovarajuće limite za aktiviranje upozorenja i akcione limite. U cilju identifikovanja potencijalnih izmena koje mogu biti štetne za proces, limiti za aktiviranje upozorenje za klase B do D treba da budu niži od onih koje su navedeni kao akcioni limiti, i treba da se zasnivaju na performansama prostora.

4.49. Sistem za monitoring treba da obezbedi da se prekoračenje granica za aktiviranje upozorenja brzo identifikuje (npr. podešavanje alarma). Ako su akcioni limiti prekoračeni, treba preduzeti odgovarajuće korektivne mere. Njih treba dokumentovati.

4.50. Preporučeni akcioni limiti su:

Klasa	Preporučeni maksimalni limiti za čestice $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Preporučeni maksimalni limiti za čestice $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	tokom rada	u mirovanju	tokom rada	u mirovanju
A	3.520	320	20*	20 *
B	352.000	3.520	2.900	29
C	3.520.000	352.000	29.000	2.900
D	Postaviti limit na osnovu procene rizika	3 520.000	Postaviti limit na osnovu procene rizika	29.000

* Zbog ograničenja opreme za monitoring zadržana je vrednost od 20. Takođe treba pokrenuti istragu u slučaju čestih kontinuiranih oporavaka ispod te vrednosti.

4.51. Za prostore A klase čistoće, monitoring čestica treba da se sprovodi tokom celog trajanja kritičnog procesa, uključujući sastavljanje opreme, osim kada je to obrazloženo (npr. kontaminanti u procesu koji mogu da oštete

brojač čestica ili kada to predstavlja opasnost, npr. živi patogeni organizmi). U takvim slučajevima, treba da se obavi monitoring tokom operacija postavljanja opreme (tj. pre izlaganja proizvoda opasnosti). Monitoring takođe treba obavljati tokom simuliranih proizvodnih operacija.

4.52. Za prostore B klase čistoće, monitoring čestica treba da se sprovedi tokom kritičnih proizvodnih operacija, iako praćenje ne mora da pokrije celokupno trajanje kritičnog procesa. Prostor klase B treba pratiti odgovarajućom učestalosti koristeći odgovarajuću zapreminu uzorka kako bi se omogućilo da se identifikuju promene u nivoima kontaminacije.

4.53. Strategija monitoringa za klase C i D treba da bude osmišljena uzimajući u obzir rizike i posebno prirodu proizvodnih operacija koje se sprovode.

4.54. U slučaju kada se ne vrše kritične operacije (tj. u stanju mirovanja), uzimanje uzorka treba obavljati u odgovarajućim intervalima. U stanju mirovanja, HVAC sistem ne treba prekidati, jer to može izazvati potrebu za ponovnom kvalifikacijom. U slučaju prekida, treba izvršiti procenu rizika kako bi se utvrdile sve mere koje bi mogle biti potrebne uzimajući u obzir aktivnosti koje se obavljaju u tim prostorima (npr. dodatni monitoring).

4.55. Iako nije potrebno u svrhu kvalifikacije, monitoring koncentracije čestica veličine $\geq 5,0 \mu\text{m}$ u prostorima A i B klase čistoće je potreban u svrhu rutinskog monitoringa jer je važan dijagnostički alat za rano otkrivanje kvarova. Povremena indikacija broja makro čestica, posebno veličine $\geq 5,0 \mu\text{m}$ može se smatrati lažnim rezultatom, dok uzastopan ili redovan broj niskih nivoa može ukazivati na moguću pojavu kontaminacije i treba da se istraži. Takvi događaji mogu, na primer, ukazivati na rani kvar HVAC (sistema grejanja, ventilacije i klimatizacije), kvar opreme za punjenje ili takođe mogu ukazati na problem nastao tokom podešavanja i rutinskog rada mašine.

Monitoring živih čestica

4.56. Provere za otkrivanje prisustva specifičnih mikroorganizama u čistoj sobi (npr. gljivice, plesni, itd.) treba sprovesti po potrebi. Monitoring živih čestica treba sprovoditi i za izolatore i kabinete za biološku bezbednost.

4.57. Tamo gde se izvode aseptične operacije, monitoring treba da bude čest, korišćenjem metoda kao što su taložne ploče, volumetrijsko uzimanje uzorka vazduha i uzorkovanje sa površina (npr. brisevi i kontaktne ploče). Treba razmotriti upotrebu metoda brzog mikrobiološkog monitoringa i one se mogu [2].

4.58. Tokom kritičnih proizvodnih operacija u kojima je proizvod izložen ambijentalnim uslovima neophodan je kontinuirani monitoring. Površine i osoblje treba pratiti nakon kritičnih proizvodnih operacija. Dodatno mikrobiološko praćenje može takođe biti potrebno van proizvodnih operacija u zavisnosti od rizika.

4.59. Za mikrobiološki monitoring čistih prostora primenjuju se sledeći preporučeni maksimalni limiti:

Klasa	Uzorak vazduha CFU/m ³	Taložne ploče (prečnik 90 mm) CFU/4 sata *	Kontaktne ploče (prečnik 55 mm) CFU/ploča	Otisak rukavica 5 prstiju CFU/rukavica
A **	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

* Pojedinačne taložne ploče mogu biti izložene manje od 4 sata. Tamo gde su taložne ploče izložene manje od 4 sata, i dalje treba koristiti limite navedene u tabeli. Taložne ploče treba da budu izložene tokom kritičnih operacija i da se promene po potrebi nakon 4 sata.

** Treba napomenuti da za klasu A očekivani rezultat treba da bude 0 oporavljenih CFU; svaki oporavak od 1 CFU ili više treba da rezultira istragom.

4.60. Potrebno je definisati odgovarajuće limite upozorenja i akcione limite. U cilju identifikovanja potencijalnih promena koje mogu biti štetne po proces, limiti za upozorenje za klase B do D treba da budu niži od onih koje su navedeni kao akcioni limiti i treba da se zasnivaju na performansama prostora. Ako su prekoračeni akcioni limiti, treba preduzeti odgovarajuće korektivne mere. Njih treba dokumentovati.

4.61. Ako su mikroorganizmi detektovani u prostoru klase A, treba ih identifikovati do nivoa vrste (odrediti vrstu) i proceniti njihov uticaj na kvalitet proizvoda i na prikladnost prostorija za vršenje planiranih proizvodnih operacija.

Vazdušni pritisak

4.62. Suštinski deo prevencije kontaminacije je adekvatno odvajanje prostora za rad. Da bi se održao kvalitet vazduha, važno je postići pravilan protok vazduha iz prostora veće čistoće u susedne manje čiste prostore. Za prostore veće čistoće vazduha od suštinske je važnosti da imaju značajnu pozitivnu razliku pritiska u odnosu na susedne prostorije niže čistoće vazduha. Ove kaskade pritiska treba da budu jasno definisane i kontinuirano praćene odgovarajućim metodama (npr. podešavanjem alarma). Susedne prostorije različitih klasa čistoće treba da imaju razliku pritiska od 10-15 Pa (preporučene vrednosti).

4.63. Međutim, negativan pritisak u određenim prostorima može biti potreban zbog zadržavanja (npr. kada se koriste vektori sposobni za replikaciju ili patogene bakterije). U takvim slučajevima, prostori pod negativnim pritiskom treba da budu okruženi čistim prostorom sa pozitivnim pritiskom odgovarajuće klase.

4.3.4. Odvodi

4.64. Odvodi treba da budu odgovarajuće veličine i da imaju slivnike sa sifonskim zatvaračem. Odvodni sistemi moraju biti projektovani tako da se otpadna voda može efikasno neutralisati ili dekontaminirati kako bi se smanjio rizik od unakrsne kontaminacije. Otvorene kanale treba izbegavati gde je to moguće, ali ako su neophodni, treba da budu plitki da bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija. Proizvođači treba da budu upućeni da, za rizike koji se odnose na biohazardni otpad, treba poštovati lokalne propise.

4.65. Čisti prostori klase A i B ne treba da imaju ugrađene sudopere ili odvode.

4.4. Skladišni prostori

4.66. Skladišni prostori treba da budu dovoljnog kapaciteta da omoguće uredno skladištenje različitih kategorija materijala i proizvoda: polaznih supstanci i sirovina, materijala za pakovanje, međuproizvoda, proizvoda u balku (bulk) i gotovih proizvoda, proizvoda u statusu karantina, odobrenih, odbijenih, vraćenih ili proizvoda povučenih iz prometa.

4.67. Prostori za skladištenje treba da budu čisti i suvi i da se održavaju u okviru prihvatljivih temperaturnih granica. U slučaju kada se zahtevaju posebni uslovi skladištenja (npr. temperatura, vlažnost) iste je potrebno definisati i pratiti.

4.68. U slučaju kada je status karantina obezbeđen skladištenjem u odvojenim prostorima, ti prostori treba da budu jasno obeleženi, a pristup dozvoljen samo ovlašćenom osoblju. Bilo koji drugi sistem koji zamenjuje fizički karantin treba da pruži ekvivalentnu bezbednost.

4.69. Potrebno je obezbediti odvojene prostore za skladištenje povučenih i vraćenih materijala/proizvoda iz prometa, osim ako je kontrola ovih materijala/proizvoda obezbeđena elektronskim putem. Odbijeni materijali /proizvodi treba da se čuvaju u prostorima sa ograničenim pristupom (npr. zaključani prostori).

4.70. Visoko reaktivne materijale/proizvode treba čuvati u sigurnim i bezbednim prostorima.

4.5. Prostorije za kontrolu kvaliteta

4.71. Laboratorije za kontrolu kvaliteta treba da budu projektovane tako da odgovaraju operacijama koje se u njima obavljaju. Potrebno je obezbediti dovoljno prostora da se izbegne zamena i unakrsna kontaminacija tokom testiranja. Potrebno je obezbediti adekvatan odgovarajući prostor za skladištenje uzoraka i evidencija/zapisa.

4.72. Laboratorije za kontrolu kvaliteta treba da budu odvojene od proizvodnih prostorija. Međutim, procesne kontrole se mogu sprovoditi unutar proizvodnog prostora pod uslovom da ne nose nikakav rizik po proizvode. Više detalja je dostupno u tački 12.1.

4.6. Pomoćne prostorije

4.73. Prostorije za odmor i osveženje zaposlenih treba da budu odvojene od prostora za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta. Toaleti i prostorije za pranje ne treba da budu direktno povezani sa prostorima za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta.

4.74. Prostorije za laboratorijske životinje treba da budu izolovane od prostorija za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta, i da imaju poseban ulaz i uređaje za klimatizaciju vazduha. Potrebno je uvesti odgovarajuća ograničenja po pitanju kretanja osoblja i materijala.

5. Oprema

5.1. Opšti principi

5.10. Oprema koja se koristi u proizvodnim ili kontrolnim operacijama treba da bude odgovarajuća za njenu namenu i da ne predstavlja nikakvu opasnost za proizvod. Delovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt s proizvodom ne treba da imaju neželjena reaktivna, aditivna, adsorpciona ili apsorpciona svojstva koja mogu uticati na kvalitet proizvoda. Osim toga, delovi opreme koji dolaze u kontakt s ćelijama/tkivima treba da budu sterilni.

5.11. Glavnu opremu (npr. reaktori, kontejneri za skladištenje) i fiksirani cevovodi treba na odgovarajući način identifikovati kako bi se sprečila zabuna.

5.12. Integritet delova opreme treba da se proveriti na odgovarajući način uzimajući u obzir specifičan rizik za proizvod i nameravani proizvodni proces (npr. obezbeđivanje strukturalnog integriteta tokom zamrzavanja i odmrzavanja).

5.13. Lokacija i instalacija opreme treba da su adekvatne kako bi se smanjio rizik od grešaka ili kontaminacije. Povezivanje koje se izvodi u aseptičnim uslovima treba da bude izvedeno u kritičnom čistom prostoru klase A sa okruženjem B klase čistoće, osim u slučaju kada se vrši naknadna sterilizacija "parom na mestu" ili ako se povezivanje vrši pomoću validiranog sterilnog sistema (npr. zavarivač sterilnih cevčica, aseptične veze sa sterilnim septumom).

5.14. Vage i oprema za merenje treba da budu odgovarajućeg opsega i preciznosti kako bi se obezbedila tačnost operacija merenja.

5.15. Kvalifikacija relevantne opreme treba da se izvrši u skladu s principima iz tačke 10.1.

5.16. Neispravnu opremu treba, ako je moguće, ukloniti iz prostora za proizvodnju i kontrolu kvaliteta, ili je bar jasno označiti kao neispravnu.

5.2. Održavanje, čišćenje, popravka

5.17. Opremu treba adekvatno održavati:

- (i) Opremu treba kalibrisati, pregledati ili proveravati (po potrebi) u definisanim intervalima kako bi se obezbedile njene adekvatne performanse. U slučaju kompjuterizovanih sistema, provere treba da obuhvataju procenu sposobnosti sistema da obezbedi integritet podataka. Treba voditi odgovarajuće evidencije o tim proverama.

(ii) Vazdušni filteri za ventilaciju treba da budu adekvatno kvalifikovani i održavani i treba da se menjaju u odgovarajućim intervalima (podešeni u skladu sa kritičnošću filtera). Kvalifikaciju može da izvrši proizvođač, ili dobavljač/proizvođač filtera. Nakon zamene, filter treba da bude podvrgnut testu integriteta.

5.18. Adekvatno čišćenje i čuvanje opreme je od suštinskog značaja kako bi se izbegao rizik od kontaminacije proizvoda. Kad god je moguće, treba koristiti materijale za čišćenje za jednokratnu upotrebu. Procedure čišćenja /dekontaminacije koje se primenjuju za opremu za višestruku upotrebu koja dolazi u kontakt s proizvodom treba da budu validirane kao što je objašnjeno u tački 10.2.

5.19. Popravka i održavanje ne treba da predstavljaju nikakvu opasnost po kvalitet proizvoda. Koliko je to moguće, operacije održavanja i popravke treba da se obavljaju van čistog prostora. U slučaju kada se operacije popravke ili čišćenja odvijaju u čistom prostoru, s proizvodnjom ne treba nastavljati dok se ne potvrdi da je prostor adekvatno očišćen i da je ponovo uspostavljen potreban status ambijentalnih uslova.

5.20. Tamo gde je potrebno da se smanji rizik od unakrsne kontaminacije, treba ograničiti pomeranje opreme. Generalno, opremu ne treba premeštati iz prostora visokog rizika u druge prostore, ili između prostora visokog rizika (npr. opremu koja se koristi za rukovanje ćelijama inficiranih donora ili rukovanje onkolitičkim virusima). Kada se to dogodi, potrebno je primeniti odgovarajuće mere kako bi se izbegao rizik od unakrsne kontaminacije. Takođe, potrebno je preispitati kvalifikacioni status premeštene opreme.

6. Dokumentacija

6.1. Opšti principi

6.10. Dobra dokumentacija je suštinski deo sistema kvaliteta i ključni je element GMP. Osnovni cilj sistema dokumentacije koji se koristi je da uspostavi, kontroliše, prati i evidentira sve aktivnosti koje direktno ili indirektno mogu uticati na kvalitet lekova. Takođe, treba čuvati podatke koji su potrebni da bi se obezbedila sledljivost.

6.11. Postoje dve osnovne vrste dokumentacije relevantne za sistem obezbeđenja kvaliteta: specifikacije/uputstva (uključujući, po potrebi, tehničke zahteve, standardne operativne procedure ("SOP") i ugovore) i zapise/izveštaji.

6.12. Postoje različiti oblici dokumentacije, uključujući papirne, elektronske, fotografske medije ili video zapise.

6.13. Bez obzira na formu u kojoj se podaci čuvaju, treba primeniti odgovarajuće kontrole kako bi se obezbedio integritet podataka, uključujući:

(i) Sprovođenje mera za zaštitu podataka od slučajnog gubitka ili oštećenja, npr. metodama kao što su umnožavanje ili pravljenje rezervnih kopija i prenos u drugi sistem čuvanja.

(ii) Sprovođenje mera za zaštitu podataka od neovlašćene manipulacije. Treba uspostaviti fizičke i/ili logičke kontrole kako bi se pristup kompjuterizovanom sistemu omogućio samo ovlašćenim licima. Odgovarajuće metode za sprečavanje neovlašćenog ulaska u sistem mogu uključivati npr. upotrebu ključeva, propusnica, ličnih kodova s lozinkama, biometrijskih podataka ili ograničen pristup računarskoj opremi i prostorima za čuvanje podataka. Obim bezbednosnih mera zavisi od kritičnosti kompjuterizovanog sistema.

(iii) Sprovođenje mera za obezbeđivanje tačnosti, celovitosti, dostupnosti i čitljivosti dokumenata tokom celog perioda čuvanja.

6.14. Sadržaj dokumenata treba da bude nedvosmislen.

6.15. Kada se različiti proizvodni koraci izvode na različitim lokacijama pod nadležnošću različitih QP, prihvatljivo je održavati odvojene datoteke samo za informacije od značaja za aktivnosti na lokacijama na kojima se one sprovode.

6.2. Specifikacije i uputstva

6.16. Specifikacije za materijale i gotov proizvod i uputstva za proizvodnju imaju za cilj da obezbede usaglašenost sa uslovima dozvole za lek/kliničko ispitivanje, konzistentnost proizvoda (koja odgovara relevantnoj fazi razvoja) i zahtevani nivo kvaliteta. Stoga je važno da se specifikacije i uputstva dokumentuju na odgovarajući način i da su dovoljno jasne i detaljne.

6.17. Dokumenta koja sadrže specifikacije i uputstva (uključujući i njihove izmene) treba da budu odobrena, potpisana i datirana od strane ovlašćenih lica i za njih treba definisati datum stupanja na snagu. Treba preduzeti neophodne korake kako bi se obezbedilo da se koristi samo aktuelna verzija dokumenta.

6.18. Specifikacije i uputstva treba periodično ponovo procenjivati tokom razvoja i nakon izdavanja dozvole za puštanje u promet, i po potrebi ažurirati. Svaka nova verzija treba da uzme u obzir najnovije podatke, aktuelnu tehnologiju koja se koristi, kao i uslove dozvole za lek/kliničko ispitivanje. Takođe, potrebno je da se obezbedi sledljivost do prethodno važećeg dokumenta.

6.19. Obrazloženja za izmene treba da budu evidentirana, a posledice izmena po kvalitet proizvoda, bezbednost ili efikasnost i, gde je primenljivo, na bilo koju nekliničku studiju ili klinička ispitivanja koja su u toku treba istražiti i dokumentovati. Treba napomenuti da se izmene proizvodnih zahteva odobrenih kao deo dozvole za lek moraju dostaviti nadležnim organima (procedura varijacije dozvole),⁸ i da značajne modifikacije u procesu proizvodnje ispitivanog ATMPs takođe zahtevaju odobrenje nadležnih organa.⁹

6.20. Kao minimum, potrebno je dokumentovati sledeće:

(i) Specifikacije za sirovine/polazne materijale, uključujući:

- Opis sirovina, uključujući upućivanje na naznačeni naziv i sve druge informacije potrebne da bi se izbegao rizik od greške (npr. upotreba internih kodova). Pored toga, za sirovine biološkog porekla, takođe treba navesti vrstu i anatomske sredine iz koje materijali potiču.
- Zahteve u pogledu kvaliteta za kritične sirovine (npr. serume, faktore rasta, enzime (npr. tripsin), citokine), da bi se obezbedila pogodnost za predviđenu upotrebu, kao i kriterijume prihvatljivosti (videti tačku 7.2). Zahteve kvaliteta dogovorene s dobavljačima treba održavati (očekivanja u slučaju ispitivanih ATMPs objašnjena su u tački 7.2).
- Uputstva za uzimanje uzorka i ispitivanje, prema potrebi (videti tač. 7.2, 12.2 i 12.3).
- Uslove skladištenja i maksimalni period skladištenja.
- Uslove transporta i mere predostrožnosti.

(ii) Specifikacije za polazne supstance, uključujući:

- Opis polaznih supstanci, uključujući sve relevantne informacije potrebne za izbegavanje rizika od greške (npr. korišćenje internih kodova). Za polazne supstance ljudskog porekla, takođe treba identifikovati dobavljača i navesti anatomsku sredinu iz koje potiču ćelije/tkiva/virus (ili, prema potrebi, identifikaciju ćelijske linije, glavne banke ćelija, izvora semena).
- Zahteve kvaliteta kako bi se obezbedila pogodnost za predviđenu upotrebu, kao i kriterijume prihvatljivosti (videti tačku 7.3). Ugovore i zahteve kvaliteta dogovorene s dobavljačima treba čuvati.
- Uputstva za uzimanje uzorka i testiranje (videti tač. 7.3, 12.2 i 12.3).
- Uslove skladištenja i maksimalan period skladištenja.
- Uslove transporta i mere predostrožnosti.

(iii) Specifikacije za međuproizvode i proizvode u balku treba da budu dostupne tamo gde je to primenljivo, uključujući kriterijume za odobravanje za upotrebu i maksimalni period skladištenja.

(iv) Specifikacije za primarne materijale za pakovanje, uključujući kriterijume za odobravanje za upotrebu.

(v) Gde je primenjivo, specifikacije za druge materijale koji se koriste u procesu proizvodnje a koji mogu imati kritičan uticaj na kvalitet (npr. medicinska sredstva koja se koriste u kombinovanim ATMPs, supstance i potrošni materijali koji imaju svojstvenu biološku aktivnost putem koje mogu da utiču na ćelije, kao što su posude ili perle obložene monoklonskim antitelima - mAb).

(vi) Definiciju serije. Proizvode dobijene od različitih polaznih supstanci treba smatrati kao posebne serije.

(vii) Uputstva za proizvodnju (uključujući opis glavne opreme koja će se koristiti) i kontrole u procesu.

(viii) Specifikacije za gotove proizvode, posebno:

- Naziv/identifikaciju proizvoda.
- Opis farmaceutskog oblika.
- Uputstva za uzimanje uzorka i ispitivanje (videti tač. 12.2 i 12.3).
- Kvalitativne i kvantitativne zahteve sa granicama prihvatljivosti.
- Uslove skladištenja/čuvanja i transporta i mere predostrožnosti. U slučaju gde je primenjivo, posebnu pažnju treba obratiti na zahteve u fazi kriokonzervacije (npr. stopa promene temperature tokom zamrzavanja ili odmrzavanja) kako bi se obezbedio kvalitet proizvoda.
- Rok upotrebe.

(ix) U slučaju gde je primenjivo, kontrolnu strategiju za postupanje kada rezultati ispitivanja polaznih supstanci, međuproizvoda i/ili gotovog proizvoda nisu dostupni pre puštanja leka u promet (videti tačku 11.3.2).

(x) Uputstva za pakovanje za svaki proizvod. Posebnu pažnju treba posvetiti obezbeđivanju sledljivosti proizvoda. Napominje se da, za ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, identifikacioni kod za donaciju dobijen od ustanove za prikupljanje krvi/tkiva treba da bude naveden na spoljašnjem pakovanju ili, ako nema spoljašnje pakovanje, na kontaktnom pakovanju. Ostali zahtevi za obeležavanje navedeni su u čl. 11. i 12. Uredbe (ES) br. 1394/2007.

Ispitivani ATMPs: Dosije sa specifikacijama proizvoda (Product Specification File)

6.21. U slučaju ispitivanih ATMPs, nivo detalja u specifikacijama i uputstvima treba prilagoditi vrsti proizvoda i fazi razvoja. S obzirom na razvoj/poboljšanje procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta koje je tipično za ispitivane proizvode, važno je da nivo dokumentacije bude dovoljan da omogući identifikaciju specifičnih karakteristika svake serije. Takođe, treba napomenuti da nedovoljna karakterizacija proizvoda može ometati prihvatljivost rezultata kliničkog ispitivanja za potrebe dobijanja dozvole za lek.

6.22. Pored specifikacija i uputstava, u slučaju kada podaci o proizvodu predstavljaju tajnu, Dosije sa specifikacijama proizvoda treba da sadrži odgovarajuću dokumentaciju o sistemu koji se koristi da bi se obezbedila tajnost. Takav sistem treba da obezbedi da se tajnost postigne i održava, istovremeno omogućavajući identifikaciju proizvoda kada je to potrebno. Efikasnost postupaka prikrivanja, odnosno maskiranja podataka treba da je verifikovana.

6.23. Kopija naloga za proizvodnju i kopija odobrene etikete takođe treba da se čuvaju kao deo Dosijea sa specifikacijama proizvoda. Pošto je Dosije sa specifikacijama proizvoda obično podložan promenama, posebnu pažnju u nalogu za proizvodnju treba obratiti na identifikaciju verzije koje proizvođač treba da se pridržava.

6.24. Podaci sadržani u Dosijeu sa specifikacijama proizvoda treba da predstavljaju osnovu za procenu podobnosti za sertifikovanje i puštanje određene serije u promet od strane QP i stoga treba da budu dostupne kvalifikovanom licu (QP).

6.3. Zapisi/izveštaji

6.25. Zapisi pružaju dokaz da se poštuju relevantne specifikacije/uputstva. Zapis treba napraviti ili popuniti tokom preduzimanja svake radnje. Svaka izmena u zapisu treba da bude odobrena, potpisana i datirana od strane ovlašćenih lica.

6.26. Nivo dokumentacije će varirati u zavisnosti od proizvoda i faze razvoja. Zapis treba da omoguće praćenje celokupnog istorijata serije. Osim toga, zapisi/izveštaji treba da čine osnovu za procenu podobnosti za sertifikovanje i puštanje u promet određene serije. Kao minimum, potrebno je dokumentovati sledeće:

(i) Zapis o prijemu za svaku isporuku sirovina, polaznih supstanci, proizvoda u balku, međuproizvoda kao i primarnih materijala za pakovanje.

Zapisi o prijemu treba da sadrže:

- naziv materijala na otpremnici i kontejnerima, kao i bilo koji "interni naziv" i/ili interni kod ako je primenljivo; naziv dobavljača i naziv proizvođača;
- seriju ili referentni broj dobavljača;
- ukupnu primljenu količinu;
- datum prijema;
- jedinstveni broj priznanice dodeljen nakon prijema; i
- bilo koji relevantan komentar.

(i) Za svaku proizvedenu seriju treba voditi evidenciju o proizvodnji serije; ona treba da sadrži sledeće informacije:

- naziv proizvoda i broj serije;
- datume i vreme početka, kritičnih međufaza i završetka proizvodnje;
- količine i broj serije svake polazne supstance;
- količine i broj serije kritičnih sirovina;
- gde je primenljivo, količine i broj serije drugih materijala koji se koriste u procesu proizvodnje i koji mogu imati kritičan uticaj na kvalitet (npr. medicinska sredstva koja se koriste u kombinovanim ATMPs, supstance i potrošni materijali koji imaju svojstvenu biološku aktivnost kroz koju mogu da utiču na ćelije, kao što su posude ili perle obložene mAb);
- potvrdu da je izvršeno raščišćavanje linije pre početka proizvodnih operacija;
- identifikaciju (npr. pomoću inicijala ili drugog odgovarajućeg sistema) operatera koji je izvršio svaki značajan korak i, gde je to prikladno, lica koje je proveravalo ove proizvodne operacije;
- evidenciju kontrola u procesu;
- identifikaciju čiste sobe i glavne opreme koja se koristi;
- prinos proizvoda dobijen u relevantnim fazama proizvodnje; i
- napomene o posebnim problemima uključujući detalje, sa potpisanim ovlašćenjem za svako odstupanje od uputstva za proizvodnju.

(ii) Rezultate testiranja za puštanje serije leka u promet.

(iii) Zapis o monitoringu ambijentalnih uslova.

(iv) Program kontinuiranog praćenja stabilnosti u skladu sa tačkom 12.4 (za ATMPs za koje je izdata dozvola za lek).

(v) Nalaze samoinspekcije (interne provere) treba evidentirati. Zapisi treba da sadrže sva zapažanja nastala tokom interne kontrole i, gde je primenljivo, predloge korektivnih mera. Izjave o naknadno preduzetim radnjama takođe treba evidentirati.

6.27. Sva odstupanja treba evidentirati i istražiti i preduzeti odgovarajuće korektivne mere.

6.4. Ostala dokumentacija

6.28. Potrebno je da postoji odgovarajuća dokumentacija o pravilima i procedurama koje proizvođač treba da primenjuje u cilju očuvanja kvaliteta proizvoda, uključujući:

- (i) Kvalifikaciju prostorija i opreme.
- (ii) Validaciju proizvodnog procesa (očekivanja za ispitivane ATMPs opisana su u tački 10.3).
- (iii) Validaciju relevantnih analitičkih metoda.
- (iv) Održavanje i kalibraciju opreme.
- (v) Procedure čišćenja.
- (vi) Monitoring ambijentalnih uslova.
- (vii) Istraživanja odstupanja i neusaglašenosti.
- (viii) Procedure za postupanje u slučaju reklamacija na kvalitet i povlačenje proizvoda iz prometa.

6.29. Potrebno je voditi zapise za opremu koja se koristi za kritične operacije proizvodnje i ispitivanja.

6.30. Dokumentaciju o pravilima i procedurama navedenim u tački 6.28. treba prilagoditi fazi razvoja. Dokumentacija za klinička ispitivanja faze I i I/II može imati i veća ograničenja, ali se očekuje da postane sveobuhvatnija u kasnijim fazama razvoja.

6.31. Za svako mesto proizvodnje uključeno u proizvodnju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek treba pripremiti Glavnu dokumentaciju mesta proizvodnje (SMF - Site Master File). Glavna dokumentacija mesta proizvodnje treba da pruži detaljan opis prostorija, aktivnosti koje se sprovedu na mestu proizvodnje i implementiranog sistema kvaliteta.¹⁰

6.5. Čuvanje dokumenata

6.32. Ne dovodeći u pitanje navedeno u tački 6.6, Dokumentaciju o proizvodnji serije (tj. dokumenta u evidenciji o proizvodnji serije, rezultate testiranja za puštanje serije u promet, kao i - tamo gde je to primenljivo - sve podatke o odstupanjima u vezi sa proizvodom) treba čuvati godinu dana nakon isteka roka upotrebe serije ili najmanje pet godina nakon sertifikovanja serije od strane QP, koji god da je rok duži. Za ispitivane lekove, Dokumentacija o proizvodnji serije mora se čuvati najmanje pet godina nakon završetka ili zvaničnog prekida poslednjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija korišćena.

6.33. Prihvatljivo je da se neki od podataka koji se odnose na Dokumentaciju o seriji čuvaju u posebnoj datoteci, pod uslovom da su lako dostupni i da su nedvosmisleno povezani s relevantnom serijom.

6.34. Kritična dokumentacija, uključujući izvorne podatke (na primer, koji se odnose na validaciju ili stabilnost) koji potkrepljuju informacije u dozvoli za lek, treba da se čuva do kraja roka na koji je dozvola izdata. Međutim, prihvatljivo je arhivirati određenu dokumentaciju (npr. izvorne podatke koji potkrepljuju izveštaje o validaciji ili izveštaje o stabilnosti) kada su podaci zamenjeni novim skupom podataka. Obrazloženje za to treba da bude dokumentovano i treba da se uzmu u obzir zahtevi za čuvanje dokumentacije o seriji.

6.6. Podaci o sledljivosti

6.35. Potrebno je osmisлити sistem koji omogućava dvosmerno praćenje ćelija/tkiva sadržanih u ATMPs, od mesta donacije, preko proizvodnje, do isporuke gotovog proizvoda primaocu. Takav sistem, koji može biti ručni ili elektronski, treba uspostaviti od započinjanja proizvodnje serija za kliničku upotrebu.

6.36. U skladu s Članom 15. Uredbe 1394/2007, informacije o sledljivosti treba da obuhvataju i sirovine i sve supstance koje dolaze u kontakt s ćelijama ili tkivima. Ovaj Odeljak opisuje vrstu i količinu podataka koje moraju da generišu i čuvaju proizvođači ATMPs.

6.37. Proizvođač treba da obezbedi da se sledeći podaci čuvaju najmanje 30 godina nakon isteka roka upotrebe proizvoda, osim ako u dozvoli za lek nije predviđen duži period:

(i) Identifikacioni kod za donaciju primljenu od banke tkiva/krvi. Za ćelije i tkiva koji nisu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC ¹¹ ili Direktivom 2002/98/EC ¹², kao što su npr. ćelijske linije ili banke ćelija osnovane van EU, treba čuvati informacije koje omogućavaju identifikaciju donora.

(ii) Interni kod (ili drugi identifikacioni sistem) koji generiše proizvođač za nedvosmisleno identifikovanje tkiva /ćelije koje se koriste kao polazne supstance, tokom celog procesa proizvodnje do momenta puštanja serije u promet. Proizvođač mora da obezbedi da se uvek može uspostaviti veza između internog koda i identifikacionog koda donacije. Za polazne supstance koje nisu obuhvaćene Direktivom 2004/23/EC ili Direktivom 2002/98/EC, treba obezbediti da se uvek može uspostaviti veza između internog koda i identifikacije donora.

(iii) Identifikacija (uključujući broj serije) kritičnih sirovina i drugih supstanci koje dolaze u kontakt s ćelijama ili tkivima koja se koriste kao polazne supstance a koje mogu imati značajan uticaj na bezbednost gotovog ATMPs (npr. reagensi biološkog porekla, ćelijski nosači, matrice). Za biološke materijale, takođe treba identifikovati dobavljača, navesti vrste i anatomske sredinu iz koje materijali potiču.

(iv) Tamo gde je primenljivo, izvršiti identifikaciju (uključujući broj serije) svih drugih aktivnih supstanci koje se nalaze u ATMPs.

6.38. Kada se ksenogene ćelije koriste kao polazne supstance za ATMPs, informacije koje omogućavaju identifikaciju životinje donora treba da se čuvaju 30 godina.

6.39. Podatke o sledljivosti treba čuvati kao dokumente koji se mogu proveriti. Prihvatljivo je da se čuvaju van evidencije o proizvodnji serije, pod uslovom da su lako dostupni i nedvosmisleno povezani s odgovarajućim lekom. Sistem čuvanja treba da obezbedi da se podacima o sledljivosti može brzo pristupiti u slučaju neželjene reakcije na lek od strane pacijenta.

6.40. Pisanim ugovorom, odgovornost za čuvanje podataka o sledljivosti može se preneti na nosioca dozvole /sponzora.

7. Polazne supstance i sirovine

7.1. Opšti principi

7.10. Kvalitet polaznih supstanci i sirovina je ključni faktor koji treba uzeti u obzir u proizvodnji ATMPs. Posebnu pažnju treba posvetiti izbegavanju kontaminacije i, koliko god je to moguće, svođenju varijabilnosti polaznih supstanci i sirovina na minimum. Specifikacije koje se odnose na proizvod (kao što su one u monografijama Farmakopeje, dozvolama za lek/kliničko ispitivanje) diktiraju da li i do koje faze supstance i materijali mogu imati definisan nivo biološkog opterećenja ili moraju biti sterilni. Pre uvođenja u proces proizvodnje, potrebno je proveriti usaglašenost s relevantnim zahtevima.

7.11. Upotreba antimikrobnih sredstava može biti neophodna da bi se smanjilo prethodno biološko opterećenje povezano s nabavkom živih tkiva i ćelija. Međutim, naglašava se da upotreba antimikrobnih sredstava ne zamenjuje zahtev za aseptičnom proizvodnjom. Kada se koriste antimikrobna sredstva, treba ih ukloniti što je pre moguće, osim ako njihovo prisustvo u gotovom proizvodu nije posebno predviđeno u dozvoli za lek/klinička ispitivanja (npr. antibiotici koji su deo matrice gotovog proizvoda). Osim toga, važno je obezbediti da antibiotici ili antimikrobna sredstva ne ometaju testiranje sterilnosti i da nisu prisutni u gotovom proizvodu (osim ako to nije izričito predviđeno u dozvoli za lek/kliničko ispitivanje). ¹³

7.2. Sirovine

7.12. Sirovine treba da budu odgovarajućeg kvaliteta imajući u vidu njihovu namenu. Posebno treba dokazati da su svojstva hranljive podloge koja podstiču na rast prikladna za predviđenu upotrebu.

7.13. Koliko god je to moguće, sirovine koje se koriste u proizvodnji ATMPs treba da uzmu u obzir opšte poglavlje Ph. Eur. 5.2.12 o sirovinama biološkog porekla za proizvodnju lekova zasnovanih na ćelijama i za gensku terapiju. Mada sirovine treba da budu farmaceutskog kvaliteta, u nekim slučajevima se prihvata da su dostupni samo materijali koji su kvaliteta za potrebe istraživanja. Treba razumeti rizike upotrebe materijala koji su kvaliteta za potrebe (uključujući rizike za kontinuitet snabdevanja kada se proizvode veće količine proizvoda). Osim toga, treba obezbediti prikladnost takvih sirovina za predviđenu upotrebu, uključujući, gde je to primenjivo, ispitivanjem /testiranjem (npr. funkcionalni test, test bezbednosti).

7.14. Specifikacije za sirovine treba postaviti kao što je objašnjeno u tački 6.2. U slučaju kritičnih sirovina, specifikacije treba da sadrže zahteve za kvalitet kako bi se obezbedila prikladnost za predviđenu upotrebu, kao i kriterijume prihvatljivosti. Za ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, ovi zahtevi u pogledu kvaliteta treba da budu dogovoreni s dobavljačem (ima) ("dogovorene specifikacije"). Za ATMPs koji se klinički ispituju, tehničke specifikacije za kritične sirovine treba da budu dogovorene s dobavljačima kad god je to moguće. Procenu da li je određena sirovina kritična treba da uradi proizvođač leka (ili, prema potrebi, sponzor ili nosilac dozvole za lek) imajući u vidu specifične rizike. Donete odluke treba da budu dokumentovane. Dogovorene specifikacije treba da pokriju aspekte proizvodnje, ispitivanja i kontrole, i druge aspekte rukovanja i distribucije prema potrebi. Postavljene specifikacije treba da budu u skladu s uslovima dozvole za lek u promet ili za kliničko ispitivanje.

7.15. Proizvođač ATMPs treba da potvrdi da su materijali isporučeni od dobavljača usklađeni s dogovorenim specifikacijama. Nivo nadzora i daljeg testiranja od strane proizvođača ATMPs treba da bude srazmeran rizicima koje predstavljaju pojedinačni materijali. Oslanjanje na sertifikat analize dobavljača je prihvatljivo ako su svi rizici u potpunosti shvaćeni i ako se preduzmu mere kako bi se otklonili rizici ili ublažile posledice do prihvatljivog nivoa (npr. kvalifikacija dobavljača). Za sirovine koje su u EU odobrene kao lekovi (npr. citokini, humani serumski albumin, rekombinantni proteini) sertifikat analize od dobavljača nije potreban. Kada su dostupni, treba podsticati upotrebu lekova za koje je izdata dozvola za lek.

7.16. Mora se proceniti rizik od kontaminacije sirovina biološkog porekla tokom njihovog kretanja duž lanca snabdevanja, s posebnim naglaskom na virusnu i mikrobnu bezbednost i transmisivnu spongiformnu encefalopatiju ("TSE"). Potrebna je usaglašenost s najnovijom verzijom Napomene o smernicama o minimiziranju rizika od prenošenja agensa spongiformne encefalopatije životinja (TSE) putem humanih i veterinarskih lekova.¹⁴ Tamo gde postoji rizik od kontaminacije mikoplazmom povezane sa sirovinom, proizvođač ATMPs treba da filtrira materijal pre upotrebe (filter od 0,1 µm), osim ako dobavljač sirovine nije potvrdio da je sirovina testirana i da je bez mikoplazme.

7.17. Takođe, treba uzeti u obzir rizik od kontaminacije od strane drugih materijala koji dolaze u neposredan kontakt s proizvodnom opremom ili proizvodom (kao što su podloge koji se koriste za testove simulacije procesa, i maziva koja mogu doći u kontakt s proizvodom).

7.18. Sirovine u skladištu treba da budu obeležene na odgovarajući način. Minimum informacija koji treba da bude naveden na etiketama za kritične sirovine je:

- (i) naznačeni naziv proizvoda i interna referenca koda (ako je primenljivo);
- (ii) broj serije dat pri prijemu;
- (iii) uslovi skladištenja;
- (iv) status sadržaja (npr. u karantinu, na testiranju, odobren, odbijen);
- (v) datum isteka roka upotrebe ili datum nakon kojeg je potrebno ponovno testiranje.

7.19. Kada se koriste potpuno kompjuterizovani sistemi za skladištenje, sve gorenavedene informacije ne moraju nužno biti u čitljivom obliku na etiketi. Dozvoljena je upotreba automatizovanih sistema (npr. upotreba bar kodova).

7.20. Treba koristiti samo sirovine koje je odobrilo lice odgovorno za kontrolu

7.21. Proizvođač ATMPs treba da uvede odgovarajuće mere kako bi obezbedio da se kritične sirovine mogu pratiti da bi se, ako je potrebno, olakšalo povlačenje proizvoda iz prometa.

7.3. Polazne supstance

7.22. Donacija, nabavka i testiranje ljudskih tkiva i ćelija koji se koriste kao polazne supstance treba da budu u skladu s Direktivom 2004/23/EC. Za ćelije dobijene iz krvi, usklađenost s Direktivom 2002/98/EC u vezi s donacijom, nabavkom i testiranjem takođe je prihvatljiva. Treba proveriti akreditaciju, imenovanje, ovlašćenje ili licenciranje dobavljača polaznih supstanci, kako je predviđeno navedenim direktivama.

7.23. Kada upotrebljene ćelije/tkiva nisu obuhvaćeni Direktivom 2004/23/EC ili, po potrebi, Direktivom 2002/98/EC (npr. ćelijske linije/banke ćelija osnovane van EU, ili ćelije nabavljene pre njenog stupanja na snagu), proizvođač ATMPs (ili, prema potrebi, sponzor ili nosilac dozvole za lek) treba da preduzme odgovarajuće korake kako bi se obezbedio njihov kvalitet, bezbednost i sledljivost, u skladu sa uslovima dozvole za lek/kliničko ispitivanje.

7.24. Proizvođač ATMPs (ili, prema potrebi, sponzor ili nosilac dozvole za lek) treba da utvrdi zahteve kvaliteta za polazne supstance (specifikacije) koje treba da budu dogovorene s dobavljačem (ima). Ove dogovorene specifikacije treba da obuhvate aspekte proizvodnje, testiranja i kontrole, skladištenja i druge aspekte rukovanja i distribucije prema potrebi. U zavisnosti od karakteristika proizvoda, možda će biti potrebno dodatno ispitivanje pored onog predviđenog u Direktivi 2004/23/EC (ili, prema potrebi, Direktivi 2002/98/EC). Dogovorene specifikacije treba da budu u skladu sa uslovima dozvole za lek ili kliničko ispitivanje.

7.25. Proizvođač ATMPs treba da potvrdi da su supstance dobavljača usklađene s dogovorenim specifikacijama. Nivo nadzora i daljeg testiranja od strane proizvođača ATMPs treba da bude srazmeran rizicima koje predstavljaju pojedinačne supstance.

7.26. Banke krvi i tkiva koje su ovlašćene i koje se nadgledaju u skladu s Direktivom 2002/98/EC ili Direktivom 2004/23/EC ne zahtevaju dodatne provere od strane proizvođača ATMPs u pogledu usklađenosti sa zahtevima o doniranju, nabavci i testiranju, sem onih koje su predviđene nacionalnim zakonom države članice u kojoj se nalazi banka krvi/tkiva. Međutim, preporučuje se da ugovor između proizvođača ATMPs i banke krvi/tkiva predviđa mogućnost da proizvođač ATMPs izvrši proveru banke krvi/tkiva. Štaviše, ako dogovorene specifikacije predviđaju zahteve koji podrazumevaju da banka krvi/tkiva treba da sprovodi dodatne aktivnosti pored onih koje je odobrio i nadzire nadležni organ u skladu s Direktivom 2002/98/EC ili Direktivom 2004/23/EC (npr. testiranje), potrebno je obaviti adekvatan nadzor u pogledu dodatnih zahteva.

7.27. Osim specifikacija za polazne supstance, ugovor između proizvođača ATMPs (ili, prema potrebi, sponzora ili nosioca dozvole za lek) i dobavljača (uključujući banke krvi i tkiva) treba da sadrži jasne odredbe o prenosu informacija/podataka u vezi s polaznom supstancom, a posebno u vezi sa rezultatima testova koje je izvršio dobavljač, podacima o sledljivosti i prenosu informacija o zdravstvenom stanju donora koje mogu postati dostupne nakon isporuke polazne supstance i koje mogu imati uticaj na kvalitet ili bezbednost ATMPs koje su proizveli.

7.28. Mora se proceniti rizik od kontaminacije polaznih supstanci tokom njihovog kretanja duž lanca snabdevanja, s posebnim naglaskom na virusnu i mikrobnu bezbednost i transmisivnu spongiformnu encefalopatiju ("TSE"). Potrebna je usaglašenost s najnovijom verzijom Napomene o smernicama o svođenju na minimum rizika od prenošenja agensa spongiformne encefalopatije životinja (TSE) putem humanih i veterinarskih lekova.

7.29. Treba koristiti samo polazne supstance koje je odobrilo lice odgovorno za kontrolu kvaliteta.

7.30. U slučaju kada je testovi potrebni za odobravanje upotrebe polaznih supstanci traju dugo (npr. test sterilnosti), može biti dozvoljeno da se za proizvodni proces koriste polazne supstance pre nego što rezultati testova budu dostupni. Rizik od upotrebe potencijalno neispravnog materijala i njegov potencijalni uticaj na druge serije treba jasno proceniti i razumeti. U takvim slučajevima, gotov proizvod treba pustiti u promet samo ako su rezultati ovih testova zadovoljavajući, osim ako se ne primenjuju odgovarajuće mere za smanjenje rizika (videti takođe tačku 11.3.2).

7.31. Polazne supstance u skladišnom prostoru treba da budu obeležene na odgovarajući način. Minimum podataka koji treba navesti na etiketama je:

- (i) dodeljeni naziv proizvoda i interna referenca koda (ako je primenljivo);
- (ii) broj serije dat pri prijemu;
- (iii) uslovi čuvanja;
- (iv) status sadržaja (npr. u karantinu, na testiranju, odobren, odbijen);
- (v) datum isteka roka ili datum nakon kojeg je potrebno ponovno ispitivanje.

7.32. Kada se koriste potpuno kompjuterizovani sistemi za skladištenje, svi podaci navedeni u tački 7.31 ne moraju nužno biti u čitljivom obliku na etiketi. Dozvoljena je upotreba automatizovanih sistema (npr. upotreba bar kodova).

Upotreba polaznih supstanci u proizvodnom procesu

7.33. Kvalitet ATMPs zavisi od kvaliteta polaznih supstanci. Čelije i tkiva ljudskog porekla moraju biti u skladu sa zahtevima za donaciju, nabavku i testiranje koje predviđa Direktiva 2004/23/EC ili, prema potrebi, Direktiva 2002/98 /EC. Dalja prerada/proizvodnja treba da se odvija u GMP uslovima.

7.34. Međutim, tamo gde je potrebno preduzeti korake kao što su pranje ili konzervacija da bi ćelije/tkiva bili dostupni, to se takođe može obaviti u banci tkiva/krvu prema zahtevima Direktive 2004/23/EC ili, prema potrebi, Direktive 2002/98/EC.

7.35. U izuzetnim slučajevima, može biti prihvatljivo da proizvodnja ATMPs počne od već dostupnih ćelija ili tkiva pri čemu su neki početni koraci prerade/proizvodnje obavljani izvan GMP uslova, pod uslovom da je takav materijal nemoguće zameniti materijalom koji je usaglašen sa GMP zahtevima. Upotreba ćelija koje su odvojene/izolovane i čuvane izvan GMP uslova za proizvodnju ATMPs treba da ostane izuzeće i to je moguće samo ako se sprovede analiza rizika da bi se identifikovali zahtevi testiranja neophodni da bi se obezbedio kvalitet polazne supstance. Ukupna odgovornost za kvalitet - kao i njegov uticaj na profil bezbednosti i efikasnosti proizvoda, je na proizvođaču ATMPs (i/ili, prema potrebi, na sponzoru ili nosiocu dozvole za lek), čak i ako su za te aktivnosti angažovana spoljna lica. Odobravanje takvih ćelija/tkiva za upotrebu u procesu proizvodnje treba da uradi lice odgovorno za kontrolu kvaliteta nakon provere kvaliteta i bezbednosti istih. Dodatno, nadležni organi treba da se saglase sa kontrolnom strategijom u kontekstu procene zahteva za dobijanje dozvole za lek/kliničko ispitivanje.

7.36. U slučaju vektora i "goli" plazmida koji se koriste kao polazne supstance za proizvodnju lekova za gensku terapiju, principi GMP se primenjuju počev od sistema banaka koji se koristi za proizvodnju vektora ili plazmida koji se koristi za transfer gena.

Dodatna razmatranja za ksenogene ćelije i tkiva:

7.37. Upotreba ksenogenih ćelija/tkiva u proizvodnji ATMPs predstavlja dodatne rizike od prenošenja poznatih i nepoznatih patogena na ljude, uključujući potencijalni rizik od unošenja novih zaraznih bolesti. Odabir životinja donora stoga mora biti strogo kontrolisan. Izvorne/donorske životinje treba da budu zdrave i da budu bez specifičnih patogena (SPF) i da se uzgajaju u uslovima SPF, uključujući praćenje zdravstvenog stanja. Životinja donor/izvor treba da se uzgaja u izolovanim uslovima (objekat izolovan barijerom) posebno dizajniranim za ovu svrhu. U proizvodnji ATMPs nije prihvatljivo koristiti ksenogene ćelije i tkiva divljih životinja ili životinja iz klanica. Isto se odnosi i na ćelije i tkiva izvorne životinje.

7.38. Potrebno je primeniti odgovarajuće mere za identifikaciju i sprečavanje incidenata koji negativno utiču na zdravlje životinja izvora/donora ili koji bi mogli negativno uticati na objekat izolovan barijerom ili SPF status životinja izvora/donora. Pored usaglašenosti s propisima o TSE, treba pratiti i evidentirati druge slučajne uzročnike koji izazivaju zabrinutost (zoonoze, bolesti izvornih životinja). Prilikom uspostavljanja programa monitoringa treba pribaviti savet stručnjaka.

7.39. Slučajevi zdravstvenih problema koji se javljaju kod stada treba da se istraže u pogledu podobnosti životinja s kojima se ostvaruje kontakt za kontinuiranu upotrebu (u proizvodnji, kao izvori polaznih supstanci i sirovina, u kontroli kvaliteta i testiranju bezbednosti). Donete odluke moraju biti dokumentovane. Treba da postoji procedura sledljivosti, odnosno retrospektive koja daje informacije tokom procesa donošenja odluke o kontinuiranoj prikladnosti biološke aktivne supstance ili leka u kome su korišćene ili u njega unete ćelije /tkiva životinjskog porekla. Ovaj proces donošenja odluke može uključivati ponovno testiranje kontrolnih, odnosno zadržanih uzoraka od prethodno uzetog materijala iste životinje donora (tamo gde je to moguće) da bi se utvrdila poslednja negativna donacija.

7.40. Rok za povlačenje terapeutskih agenasa koji se koriste za lečenje životinja izvora/donora mora biti dokumentovan i korišćen da se odredi uklanjanje tih životinja iz programa u definisanom roku.

8. Sistem izvora semena (partije semena) i banke ćelija

8.10. Preporučuje se da se sistem matičnih i radnih izvora semena/banaka ćelija koristi za alogene proizvode koji ne zahtevaju poklapanje između donora i pacijenta. Međutim, formiranje izvora semena/banke ćelija nije obavezno.

8.11. Kada se koriste izvori/partije semena i banke ćelija, uključujući glavne i radne generacije, treba ih organizovati pod odgovarajućim uslovima, uključujući usklađenost sa GMP zahtevima kako je predviđeno ovim Smernicama. To treba da uključuje odgovarajuće kontrolisano okruženje za zaštitu partija semena i banke ćelija i osoblja koje njima rukuje. Tokom uspostavljanja izvora/partija semena i banke ćelija, nijednim drugim živim ili infektivnim materijalom (npr. virus, ćelijske linije ili ćelijski sojevi) ne treba da se rukuje istovremeno u istom prostoru.

8.12. Broj generacija (udvostručavanja, prolaza) treba da bude u skladu sa specifikacijama dozvole za lek/kliničko ispitivanje.

8.13. Za faze pre generisanja glavnog semena ili banke ćelija, dokumentacija treba da bude dostupna za podršku sledljivosti, uključujući probleme u vezi s komponentama koje se koriste tokom razvoja s potencijalnim uticajem na bezbednost proizvoda (npr. reagensi biološkog porekla) od početnog izvora i genetskog razvoja ako je primenljivo.

8.14. Međutim, prihvata se da sveobuhvatni podaci možda neće biti dostupni za partije semena i banke ćelija osnovane u prošlosti (tj. pre stupanja na snagu Uredbe 1394/2007). Upotreba polaznih supstanci koje potiču iz takvih partija semena/banaka ćelija može se prihvatiti samo u izuzetnim slučajevima i pod uslovom da postoji opsežna karakterizacija da bi se nadoknadili podaci koji nedostaju. Osim toga, nadležni organi treba da se slože sa strategijom u kontekstu procene zahteva za izdavanje dozvole za lek/kliničko ispitivanje.

8.15. Bezbednosno testiranje i karakterizacija banke ćelija važni su za doslednost od serije do serije i za sprečavanje kontaminacije slučajnim agensima. Izvori/partije semena i banke ćelija treba da se čuvaju i koriste na takav način da se rizici od kontaminacije ili izmene svedu na minimum (npr. skladištenje u zatvorenim posudama u gasnoj fazi tečnog azota). Mere kontrole za skladištenje različitih semena/ćelija u istom prostoru ili opremi treba da spreče mešanje i uzmu u obzir infektivnu prirodu materijala kako bi se sprečila unakrsna kontaminacija.

8.16. Kontejneri za čuvanje treba da budu zaptiveni, jasno obeleženi i čuvani na odgovarajućoj temperaturi. Mora se voditi popis zaliha. Temperaturu čuvanja treba kontinuirano pratiti i o tome voditi zapise. U zavisnosti od kritičnosti, treba razmotriti upotrebu alarmnih sistema. Kada se koristi, nivo tečnog azota takođe treba pratiti. Odstupanje od postavljenih limita i preduzete korektivne i preventivne mere treba da se evidentiraju.

8.17. Nakon uspostavljanja banaka ćelija i matičnih izvora i partija virusnog semena, treba poštovati procedure karantina i odobravanja za upotrebu. Dokaz stabilnosti i oporavka semena i banaka treba dokumentovati i evidenciju voditi na način koji dozvoljava procenu trenda. U slučaju ispitivanih ATMPs, prihvatljiv je postepen pristup. Stoga, preliminarni podaci o stabilnosti (npr. iz ranijih faza razvoja ili iz odgovarajućih modela ćelija) treba da budu dostupni pre nego što proizvod počne da se koristi u kliničkom ispitivanju, a podaci o stabilnosti treba da se dopune podacima iz stvarnog života kako kliničko ispitivanje napreduje.

8.18. Kontejneri uklonjeni iz jedinice za krioskladištenje, mogu se vratiti u skladište samo ako se može dokumentovati da su bili pod adekvatnim uslovima.

8.19. Pristup bankama ćelija treba da bude ograničen na ovlašćeno osoblje.

Ćelijski stok (stock)

8.20. Proizvodi zasnovani na ćeliji često se proizvode iz primarne ćelijske mase dobijene iz ograničenog broja prolaza/pasaža. Za razliku od dvoslojnog sistema glavne i radne banke ćelija, broj proizvodnih ciklusa iz ćelijskog stoka ograničen je brojem alikvota dobijenih nakon proširenja i ne pokriva ceo životni ciklus proizvoda. Promene ćelijskog stoka (uključujući uvođenje ćelija od novih donora) treba da budu navedene u dozvoli za lek/kliničko ispitivanje i da se poštuju uslovi navedeni u njoj.

8.21. Poželjno je podeliti stokove i skladištiti ih na različitim lokacijama kako bi se rizici od ukupnog gubitka sveli na minimum. Kontrole na takvim lokacijama treba da pruže garancije navedene u prethodnim stavovima.

8.22. Kada se koriste ćelijski stokovi, rukovanje, skladištenje i odobravanje ćelija treba da se obavlja u skladu sa principima navedenim za banke ćelija.

Ćelijski stokovi/banke ćelija i partije virusnog semena uspostavljeni van GMP uslova pre stupanja na snagu Uredbe 1394/2007

8.23. Osnivanje novih ćelijskih stokova/banka i partija virusnog semena treba da se uradi u skladu sa GMP. U izuzetnim i opravdanim slučajevima, moguće je prihvatiti korišćenje ćelijskog stoka/banke ćelija i partije virusnog semena koje su nastale pre stupanja na snagu Uredbe 1394/2007 bez pune usklađenosti sa GMP. U ovim slučajevima treba sprovesti analizu rizika da bi se identifikovali zahtevi za ispitivanje neophodni da bi se obezbedio kvalitet polazne supstance. U svim slučajevima, ukupna odgovornost za kvalitet, kao i njegov uticaj na profil bezbednosti i efikasnosti proizvoda, je na proizvođaču ATMPs i/ili, prema potrebi, na sponzoru ili nosiocu dozvole za lek.

8.24. Upotreba polaznih supstanci iz ćelijskog stoka/banke ćelija i partija virusnog semena generisanih pre stupanja na snagu Uredbe 1394/2007 van GMP uslova treba da bude odobrena od strane nadležnih organa u kontekstu procene zahteva za izdavanje dozvole za lek/kliničko ispitivanje.

9. Proizvodnja

9.1. Opšti principi

9.10. Proizvodne operacije, uključujući punjenje, pakovanje i, po potrebi, kriokonzervaciju, treba da prate jasno definisane procedure osmišljene tako da obezbede kvalitet proizvoda, doslednu proizvodnju (prikladnu odgovarajućoj fazi razvoja) i da budu u skladu sa zahtevima postavljenim u relevantnoj dozvoli za proizvodnju i dozvoli za lek/kliničko ispitivanje.

9.11. U slučaju ispitivanih ATMPs, poznavanje i razumevanje proizvoda može biti ograničeno, posebno za rane faze kliničkih ispitivanja (faza I i I/II). Stoga se prihvata da će proces proizvodnje (uključujući kontrolu kvaliteta) možda morati da se prilagodi kako se znanje o procesu povećava. U ranim fazama razvoja, ključno je pažljivo kontrolisati i dokumentovati proces proizvodnje. Očekuje se da će proizvodni proces i kontrola kvaliteta biti poboljšavani kako razvoj napreduje.

9.12. Proizvodne procese i njihove kontrolne strategije treba redovno preispitivati i po potrebi unapređivati. Iako je ovo posebno relevantno tokom ranih faza kliničkih ispitivanja, takođe je važno razmotriti korake neophodne za smanjenje varijabilnosti procesa i poboljšanje reproduktivnosti u različitim fazama životnog ciklusa.

9.13. Kada se usvoji bilo koja nova proizvodna formula ili proizvodni proces, treba preduzeti korake da se pokaže njegova podobnost. Pre primene treba razmotriti posledice promena u proizvodnji u odnosu na kvalitet gotovog proizvoda i doslednu proizvodnju (primerenu odgovarajućoj fazi razvoja). Svakom promenom proizvodne formule ili metoda proizvodnje treba upravljati u skladu s principima navedenim u tački 6.2.

9.14. Svako odstupanje od uputstava ili procedura treba izbegavati koliko god je to moguće. Ukoliko dođe do odstupanja, treba da ga pismeno odobri odgovorno lice (nakon procene njegovog uticaja na kvalitet, bezbednost i

efikasnost), uz učešće QP po potrebi. Odstupanja treba istražiti s ciljem da se identifikuje osnovni/izvorni uzrok i da se po potrebi sprovedu korektivne i preventivne mere.

9.2. Rukovanje polaznim materijalima i proizvodima

9.15. Svako rukovanje materijalima i proizvodima (kao što su prijem i karantin, uzimanje uzoraka, skladištenje, obeležavanje i pakovanje) treba da se obavlja u skladu s pisanim procedurama ili uputstvima i da se evidentira na odgovarajući način. Kontrolna strategija treba da bude adekvatna uzimajući u obzir rizike.

9.16. Sve polazne materijale treba proveriti da bi se uverilo da pošiljka odgovara porudžbini. Specifični zahtevi za sirovine i polazne supstance opisani su u Odeljku 7. Za ostale materijale, prihvatljivo je oslanjanje na dokumentaciju koju obezbeđuju treća lica (npr. dobavljač) pod uslovom da su svi rizici propisno shvaćeni i da su preduzete odgovarajuće mere za eliminisanje ili ublažavanje rizika na prihvatljiv nivo (npr. kvalifikacija dobavljača). Kada je potrebno, treba razmotriti verifikaciju identiteta i/ili testiranje.

9.17. Polazni materijali i gotovi proizvodi treba da budu fizički ili administrativno stavljeni u karantin odmah nakon prijema ili proizvodnog procesa, sve dok se ne odobre za upotrebu ili distribuciju.

9.18. Međuproizvode i proizvode u balku (bulk) kupljene kao takve treba da odobri lice odgovorno za kontrolu kvaliteta pre nego što se mogu koristiti u proizvodnji, nakon provere usklađenosti s relevantnim specifikacijama.

9.19. Svi materijali i proizvodi treba da se čuvaju u odgovarajućim uslovima kako bi se obezbedio kvalitet i na uređen način kako bi se omogućilo razdvajanje serija i rotacija zaliha. Posebnu pažnju treba posvetiti sprovođenju odgovarajućih mera za sprečavanje mešanja autoloških proizvoda i drugih namenskih proizvoda (tj. proizvoda namenjenih određenim pacijentima).

9.20. U svakom trenutku tokom procesa proizvodnje, svi materijali, kontejneri za balk, glavni delovi opreme i, gde je to prikladno, prostorije koje se koriste, treba da budu obeleženi ili na drugi način identifikovani s naznakom proizvoda ili materijala koji se obrađuje, njegove jačine (gde je primenljivo) i broja serije. Kada je to primenljivo, ova naznaka treba da sadrži i podatak fazi proizvodnje.

9.21. Etikete koje se stavljaju na kontejnere, opremu ili prostorije treba da budu jasne i nedvosmislene. Često je korisno, osim teksta na etiketi, koristiti i boje za označavanje različitih statusa (na primer, u karantinu, prihvaćeno, odbijeno, čisto). Potrebno je proveriti kompatibilnost etiketa sa uslovima skladištenja ili procesa proizvodnje (npr. ultra niske temperature skladištenja, vodeno kupatilo).

9.22. Kontejnere treba očistiti kada je to potrebno. Oštećenja na kontejnerima i bilo koji drugi problem koji može negativno uticati na kvalitet materijala treba istražiti, evidentirati i prijaviti licu odgovornom za kontrolu kvaliteta.

9.3. Pomoćni sistemi

9.3.1. Voda

9.23. Voda koja se koristi u proizvodnji ATMPs treba da bude odgovarajućeg kvaliteta i da se redovno kontroliše u cilju potvrđivanja odsustva kontaminacije (hemijske i biološke i, po potrebi, od endotoksina).

9.24. Treba voditi računa o održavanju sistema za vodu kako bi se izbegao rizik od proliferacije mikroorganizama. U slučaju vode za injekcije (WFI) koja se proizvodi na mestu proizvodnje leka, posebnu pažnju treba obratiti na sprečavanje rasta mikroorganizama, na primer konstantnom cirkulacijom na temperaturi iznad 70 °C.

9.25. Cevovodi za vodu za injekcije, cevovodi za prečišćenu vodu i, gde je potrebno, druge cevi za vodu treba da se dezinfikuju u skladu s pisanim procedurama koje detaljno navode akcione limite za mikrobiološku kontaminaciju i mere koje treba preduzeti. Nakon bilo kakve hemijske dezinfekcije sistema za vodu, potrebno je izvršiti validiranu proceduru ispiranja kako bi se obezbedilo da je sredstvo za dezinfekciju efikasno uklonjeno.

9.26. Upotreba prethodno upakovane vode za injekcije u skladu s Evropskom farmakopejom¹⁵ otklanja potrebu za dokazivanjem prikladnosti kvaliteta vode za injekcije kako je predviđeno u prethodnim stavovima.

9.3.2. Medicinski gasovi

9.27. Gasovi koji se koriste u proizvodnji ATMPs treba da budu odgovarajućeg kvaliteta.

9.28. Kada je to moguće, gasovi koji dolaze u neposredan kontakt s proizvodom tokom proizvodnog procesa treba da budu u skladu s Evropskom farmakopejom. Upotreba gasova tehničkog kvaliteta treba da bude podržana analizom rizika a njihov kvalitet opisan u dosijeu dozvole za kliničko ispitivanje/dozvole za lek.

9.29. Gasovi koji se unose na aseptično radno mesto ili koji dolaze u kontakt sa proizvodom treba da prođu kroz filtere za sterilizaciju. Integritet kritičnih filtera za gasove treba potvrđivati u odgovarajućim intervalima koji treba da budu naučno opravdani. Za serije leka namenjene za više od jednog pacijenta, generalno se očekuje da se integritet kritičnih filtera za gasove testira pre puštanja serije u promet. Tečni azot koji se koristi za čuvanje ćelija u zatvorenim kontejnerima ne mora da se filtrira.

9.3.3. Čista para

9.30. Voda koja se koristi za proizvodnju čiste pare treba da bude odgovarajućeg kvaliteta. Para koja se koristi za sterilizaciju treba da bude odgovarajućeg kvaliteta i bez aditiva na nivou koji bi mogao da izazove kontaminaciju proizvoda ili opreme.

9.4. Sprečavanje unakrsne kontaminacije u proizvodnji

9.31. Pre nego što započne bilo koja proizvodna operacija, treba preduzeti korake kako bi se obezbedilo da su radni prostor i oprema čisti i bez zaostalih bilo kojih polaznih supstanci, proizvoda, ostataka proizvoda ili dokumenata koji nisu potrebni za tekuću operaciju. Treba sprečiti mešanje/zamenu materijala; treba preduzeti posebne mere predostrožnosti kako bi se izbeglo mešanje autolognih materijala ili drugih namenskih materijala.

9.32. U svakoj fazi proizvodnje, proizvodi i materijali treba da budu zaštićeni od mikrobiološke i druge kontaminacije (npr. pirogenima/endotoksinima, kao i česticama (stakla i drugim vidljivim i česticama ispod praga vidljivosti)). Takođe, treba uspostaviti odgovarajuće mere za zaštitu tokom pripreme rastvora, pufera i drugih dodataka od rizika od kontaminacije (ili u okviru prihvaćenog nivoa prethodnog biološkog opterećenja predviđenog u dozvoli za lek /kliničko ispitivanje).

9.33. Rizike od unakrsne kontaminacije treba proceniti uzimajući u obzir karakteristike proizvoda (npr. biološke karakteristike polaznih supstanci, mogućnost da se izdrže tehnike prečišćavanja) i proizvodnog procesa (npr. upotreba procesa koji pružaju mogućnost rasta spoljnih mikrobioloških kontaminanata). U slučaju kada nije moguća sterilizacija gotovog proizvoda, posebnu pažnju treba obratiti na proizvodne korake u kojima postoji izloženost ambijentalnim uslovima (npr. punjenje).

9.34. Tokom svih proizvodnih koraka koji mogu dovesti do neželjenog stvaranja aerosola (npr. centrifugiranje, rad pod vakuumom, homogenizacija, sonikacija) treba primeniti odgovarajuće mere za ublažavanje kako bi se izbegla unakrsna kontaminacija. Posebne mere opreza treba preduzeti pri radu s infektivnim materijalima.

9.35. Potrebno je preduzeti mere za sprečavanje unakrsne kontaminacije koje odgovaraju identifikovanim rizicima. Mere koje se mogu uzeti u obzir za sprečavanje unakrsne kontaminacije uključuju, između ostalog:

(i) Odvojene prostorije.

(ii) Namenski proizvodni pogon ili proizvodnja u ograničenim (izolovanim) proizvodnim prostorima na bazi kampanjske proizvodnje (vremensko razdvajanje) praćeno procesom čišćenja potvrđene efikasnosti.

(iii) Upotreba "zatvorenih sistema" za proizvodnju i prenos materijala/proizvoda od jednog do drugog dela opreme.

(iv) Upotreba propusnika i kaskade pritiska u cilju sprečavanja potencijalne čestične kontaminacije unutar određenog prostora.

(v) Korišćenje tehnologija za jednokratnu upotrebu.

(vi) Adekvatne procedure čišćenja. Procedura čišćenja (tehnika, broj koraka sanitizacije, itd.) treba da bude prilagođena specifičnim karakteristikama proizvoda i proizvodnog procesa. Treba koristiti procenu rizika da bi se odredile procedure čišćenja/dekontaminacije koje su neophodne, uključujući njihovu učestalost. Potrebno je, najmanje, da se primenjuje odgovarajuće čišćenje/dekontaminacija između svake dve serije. Procedure čišćenja/dekontaminacije treba da budu validirane kao što je objašnjeno u tački 10.2.

(vii) Druge odgovarajuće tehničke mere, kao što je određivanje namenskih delova opreme (npr. filteri) za određenu vrstu proizvoda sa specifičnim profilom rizika.

(viii) Druge odgovarajuće organizacione mere, kao što su: držanje posebne zaštitne odeće u prostorima u kojima se proizvode proizvodi s visokim rizikom od kontaminacije, sprovođenje adekvatnih mera za rukovanje otpadom, kontaminiranom vodom za ispiranje i zaprljanom odećom, ili uvođenje ograničenja u kretanju osoblja.

9.36. Kontrolna strategija je višestruka i treba da obuhvati sve potencijalne rizike, što znači da uključuje mere na nivou pogona, opreme i osoblja, kontrole polaznih materijala i sirovina, sprovođenje efikasnih procedura sterilizacije i sanitizacije, kao i adekvatne sisteme monitoringa. Sve primenjene mere treba da obezbede odsustvo kontaminacije proizvoda proizvedenih na tom mestu proizvodnje. Ne treba se isključivo oslanjati na bilo koji terminalni proces ili testiranje gotovog proizvoda.

9.37. Efikasnost sprovedenih mera treba periodično proveravati u skladu s utvrđenim procedurama. Ova procena treba da dovede do preduzimanja korektivnih i preventivnih mera prema potrebi.

9.38. Slučajno prosipanje, posebno živih organizama, mora se rešavati brzo i bezbedno. Kvalifikovane mere dekontaminacije treba da budu dostupne uzimajući u obzir organizam koji se koristi u proizvodnji, kao i rizike vezane za relevantne biološke materijale.

9.5. Aseptična proizvodnja

9.5.1. Opšti principi

9.39. Većina ATMPs se ne može terminalno sterilisati. U takvim slučajevima, proces proizvodnje treba obaviti pod aseptičnim uslovima (tj. u uslovima koji sprečavaju mikrobiološku kontaminaciju). To naročito zahteva da se za bilo koju proizvodnu aktivnost koja proizvod može izložiti riziku od kontaminacije primene sledeće mere:

9.40. (a) Proizvodnja treba da se odvija u čistim prostorima odgovarajućeg nivoa čistoće ambijentalne sredine. Konkretno:

9.41. Za proizvodnju u zatvorenom sistemu, u izolatoru ili izolatorima pozitivnog pritiska: okruženje čistog prostora klase D je prihvatljivo.

9.42. Izolatore treba uvesti tek nakon odgovarajuće validacije. Validacija treba da uzme u obzir sve kritične faktore tehnologije izolatora, na primer, kvalitet vazduha unutar i izvan (u okruženju) izolatora, režim dezinfekcije izolatora, proces prenosa i integritet izolatora.

9.43. Praćenje treba da se sprovodi rutinski i trebalo bi da uključi česta ispitivanja curenja izolatora i sistema rukavica/rukav. Prenos materijala u i iz izolatora jedan je od najvećih potencijalnih izvora kontaminacije i potrebno je preduzeti odgovarajuće mere kontrole.

9.44. Kada se materijali dodaju/uklanjaju iz zatvorenog sistema bez aseptične veze (npr. upotreba sterilnih konektora, upotreba filtera), sistem se više ne može smatrati zatvorenim.

9.45. U izuzetnim okolnostima i pod uslovom da je to propisno opravdano (npr. proizvodnja ATMPs se odvija u operacionoj sali i nije moguće premestiti proizvodnju u spoljašnju čistu sobu jer je vreme između donacije i administracije proizvoda veoma kratko, a pacijent se takođe nalazi u operacionoj sali i čeka davanje ATMPs), zatvoreni sistemi mogu biti smešteni u kontrolisanim, ali neklasifikovanim ambijentalnim uslovima. Uslovi u operacionoj sali u kojoj se odvija proizvodna

aktivnost treba da budu adekvatni i dovoljni da obezbede kvalitet i bezbednost proizvoda. Treba naglasiti da je ovo prihvatljivo samo u izuzetnim slučajevima i da proizvod ni u jednom trenutku ne treba da bude izložen ambijentalnim uslovima (npr. prilikom izvođenja testa curenja/propuštanja i provere pritiska opreme). Osim toga, treba dokazati da očekivana klinička korist za pacijenta veća od rizika povezanog sa odsustvom klasifikovanog okruženja.

9.46. Proizvodnja u otvorenom sistemu: Generalno, kada je proizvod izložen ambijentalnim uslovima (npr. rad pod laminarnim protokom vazduha), za aseptičnu pripremu i punjenje potrebno je da kritičan čist prostor bude klase A sa okruženjem B klase čistoće.

9.47. Takođe, primenjuju se sledeći principi:

- Priprema rastvora koji se tokom procesa sterilno filtriraju može da se vrši u čistom prostoru klase C.
- Za proces proizvodnje virusnih vektora važe sledeća razmatranja:
 - Faza ekspanzije pre sterilne filtracije može da se obavlja u kritičnom čistom prostoru klase A sa okruženjem C klase čistoće.
 - Sterilna filtracija i punjenje treba da se izvode u kritičnom čistom prostoru klase A sa okruženjem B klase čistoće, osim ako se ne koristi zatvoreni sistem sa sterilnim konektorima.

9.48. U slučaju ispitivanih ATMPs koji se koriste u vrlo ranim fazama/fazi dokazivanja koncepta kliničkog ispitivanja, alternativni pristupi su mogući pod uslovima objašnjenim u tački 2.3.4.

9.49. Korišćenje tehnologija kao što je npr. priprema unutar sterilnih kompleta za jednokratnu upotrebu, inkubacija u zatvorenim bocama, kesama ili fermentorima ¹⁶ u ambijentalnim uslovima klase C može biti prihvatljivo ako se sprovode adekvatne mere kontrole za izbegavanje rizika od unakrsne kontaminacije (npr. odgovarajuća kontrola materijala, tokovi kretanja osoblja i čistoća). Posebnu pažnju treba obratiti ako se materijali naknadno premeštaju u prostor više klase čistoće.

9.50. (b) Materijali, oprema i drugi predmeti koji se unose u čist prostor ne treba da prenose kontaminaciju. U tu svrhu, treba koristiti dvostrane sterilizatore zaptivene u zid ili druge efikasne procedure (npr. komore H2O2).

9.51. Sterilizacija predmeta i materijala na drugom mestu je prihvatljiva pod uslovom da je postupak sterilizacije validiran i da postoji višestruko umotavanje (ako je moguće, u broju koji je jednak, ili veći, od broja faza ulaska u čist prostor), i da se unose kroz propusnik s odgovarajućim merama predostrožnosti za dezinfekciju površine. Osim u slučaju kada se hranljiva podloga isporučuje kao "spremna za upotrebu" (tj. već sterilisana od strane dobavljača), preporučuje se da se podloga sterilise na licu mesta.

9.52. Kada nije moguća sterilizacija predmeta, materijala ili opreme, potrebno je sprovesti strogo kontrolisan proces kako bi se rizici sveli na minimum (npr. tretman biopsije antibioticima, sterilna filtracija sirovina, odgovarajuća dezinfekcija materijala). Efikasnost procesa treba proveravati u odgovarajućim intervalima.

9.53. (c). Dodavanje materijala ili kultura u fermentore i druge posude i uzorkovanje treba da se vrši pod pažljivo kontrolisanim uslovima kako bi se sprečila kontaminacija. Treba voditi računa o tome da su posude pravilno povezane kada se vrši dodavanje ili uzorkovanje. Tzv. "in-line" sterilizacioni filteri za rutinsko dodavanje gasova, podloga, kiselina ili baza, antipenećih agenasa, itd. u bioreaktore treba koristiti kada je to moguće.

9.54. Uslovi za prikupljanje uzoraka, dodavanja i transfere koji uključuju vektore sposobne za replikaciju ili materijale od inficiranih donora, treba da spreče oslobađanje virusnog/inficiranog materijala.

9.5.2. Validacija aseptičnog procesa

9.55. Validacija aseptičnog procesa treba da uključi test simulacije procesa. Simulacioni test aseptičnog procesa je izvođenje proizvodnog procesa korišćenjem sterilne mikrobiološke podloge za rast i/ili placebo (npr. hranljiva podloga za koju je dokazano da podržava rast bakterija) da bi se proverilo da li su proizvodne procedure adekvatne da spreče kontaminaciju tokom proizvodnje. Rezultate i zaključke treba evidentirati. Test simulacije procesa treba što je bolje moguće da imitira rutinski proizvodni proces i treba ga sprovesti na istim lokacijama na kojima se odvija proizvodnja. Simulacija procesa treba da se fokusira na sve operacije koje izvode operateri uključujući korake otvorenog procesa. Treba uzeti u obzir sve potencijalne intervencije i izazove u procesu (npr. rad tokom noći).

9.56. Odgovarajući simulirani model (npr. upotreba alternativnih alata za proizvodni komplet ("maketni materijali") može biti prihvatljiv pod uslovom da je to detaljno obrazloženo.

9.57. Alternativni pristupi mogu se razviti i za korake koji dugo traju. Simulacija skraćenog vremena za određene aktivnosti (npr. centrifugiranje, inkubacija) treba da bude opravdana uzimajući u obzir rizike. Takođe, u nekim slučajevima može biti prihvatljivo da se proces podeli na ključne faze koje se simuliraju odvojeno, pod uslovom da se procenjuju i prelazak iz jedne u drugu fazu. Kada se za proizvodnju ATMPs koristi zatvoreni sistem, simulacija procesa treba da se fokusira na korake koji se odnose na konekcije zatvorenog sistema.

9.58. U slučaju proizvodnje različitih tipova ATMPs, može se uzeti u obzir matrični pristup (sortiranje) i/ili grupisanje. U slučaju pristupa grupisanja, samo uzorci na ekstremnim vrednostima određenih faktora dizajna mogu biti podvrgnuti punoj simulaciji procesa. Ovaj pristup je prihvatljiv ako je rukovanje različitim proizvodima slično (ista oprema i procesni koraci). U slučaju matričnog pristupa (sortiranja), moguće je kombinovati simulacije sa hranljivom podlogom media fill) za različite ATMPs koji imaju slične procesne korake, pod uslovom da je "najgori slučaj" pokriven matričnim pristupom. Zajednička upotreba grupisanja i sortiranja treba da bude propisno obrazložena.

9.59. Napunjene kontejnere treba preokrenuti kako bi se obezbedio kontakt podloge/placeba sa svim delovima kontejnera/zatvarača i treba ih inkubirati. Izbor trajanja i temperature inkubacije treba da bude obrazložen i odgovarajući za proces koji se simulira i odabranu podlogu/placebo.

9.60. Svi kontaminanti iz napunjenih kontejnera treba da budu identifikovani. Rezultate treba proceniti, posebno u odnosu na ukupni kvalitet proizvoda i prikladnost proizvodnog procesa. Cilj treba da bude nulti rast (odsustvo rasta). Svaki detektovani rast treba istražiti. Ako detektovani rast ukazuje na potencijalni sistemski propust, treba proceniti potencijalni uticaj na serije proizvedene od poslednjeg uspešnog testa simulacije sa hranljivom podlogom (media fill) i preduzeti adekvatne korektivne i preventivne mere.

9.61. Test simulacije procesa koji podržava inicijalnu validaciju treba da se izvede sa tri uzastopna zadovoljavajuća testa simulacije po proizvodnom procesu.

9.62. Simulaciju procesa (jedno izvođenje) treba periodično ponavljati kako bi se obezbedila stalna sigurnost u sposobnosti procesa i osoblja da obezbede aseptičnu proizvodnju. Učestalost simulacije procesa treba odrediti na osnovu procene rizika, ali generalno ne treba da bude manja od jednom u šest meseci (za svaki proizvodni proces).

9.63. Međutim, u slučaju procesa proizvodnje koji se retko obavljaju (tj. ako je interval između proizvodnje dve serije duži od šest meseci), prihvatljivo je da se test simulacije procesa uradi neposredno pre proizvodnje sledeće serije, pod uslovom da rezultati testa simulacije procesa budu dostupni pre početka proizvodnje. Ipak, u slučajevima dugih perioda neaktivnosti (tj. duže od jedne godine), validaciju pre ponovnog pokretanja proizvodnje treba uraditi sa tri ciklusa.

9.64. Prilikom razmatranja učestalosti testa simulacije, od proizvođača se zahteva da razmotri i relevantnost testa sa hranljivom podlogom (media fill) za obuku operatera i njihovu sposobnost da rade u aseptičnim uslovima (videti tačku 3.2).

9.65. Simulaciju procesa takođe treba sprovesti u slučajevima kada postoji bilo kakva značajna promena u procesu (npr. modifikacija HVAC sistema, opreme, itd.). U ovom slučaju potrebna su tri izvođenja.

9.5.3. Sterilizacija

9.66. Primenjeni procesi sterilizacije treba da budu odgovarajući s obzirom na specifične karakteristike proizvoda. Posebno u slučaju kada je potrebna sterilizacija polaznih supstanci (npr. hemijskih matrica) i sirovina i ekscipijenasa, treba obezbediti da je primenjeni proces sterilizacije (npr. toplotom, zračenjem, filtracijom ili hemijskom inaktivacijom) efikasan u smislu uklanjanja kontaminanata uz očuvanje aktivnosti polaznih/sirovina i ekscipijenasa.

9.67. Primenjeni proces(i) sterilizacije treba da bude(u) validiran(i). Posebnu pažnju treba obratiti kada usvojeni metod sterilizacije nije u skladu s Evropskom farmakopejom. Dodatna uputstva o metodama sterilizacije mogu se naći u Aneksu 1 Dela I Smernica Dobre proizvođačke prakse objavljenom u 4. tomu Eudralexa.

9.68. Rastvore ili tečnosti koje se ne mogu sterilisati u finalnom kontejneru treba filtrirati kroz sterilni mikrobiološki filter nominalne veličine pora od 0,22 μm (ili manje), ili s najmanje ekvivalentnim svojstvima zadržavanja mikroorganizama, u prethodno sterilisanu posudu.

9.69. Filter ne treba da ima negativan uticaj na proizvod (npr. uklanjanjem komponenti ili ispuštanjem supstanci u njega). Integritet filtera za sterilizaciju treba proveriti pre upotrebe, i u slučaju da se sumnja da je filter možda oštećen tokom procesa, a takođe treba odmah da se potvrdi "onlajn" testiranjem nakon upotrebe odgovarajućom metodom (npr. tačka izbijanja mehurića, difuzni tok, prodor vode ili test zadržavanja pritiska). Ako se integritet filtera ne može testirati (npr. male serije), može se primeniti alternativni pristup, koji treba da se zasniva na proceni rizika. Ne treba koristiti isti filter za različite serije. Osim toga, isti filter ne treba da se koristi duže od jednog radnog dana, osim ako takva upotreba nije validirana.

9.6. Drugi principi rada

9.70. Kritične parametre kvaliteta (kako su identifikovani u dozvoli za lek/kliničko ispitivanje) treba pratiti u odgovarajućim intervalima. Kada je to tehnički moguće, očekuje se kontinuirano praćenje ključnih parametara procesa (npr. u bioreaktorima). Sva odstupanja treba evidentirati i istražiti, a preduzete mere takođe treba dokumentovati.

9.71. Sve neophodne kontrole ambijentalnih uslova (videti tačku 4.3.3) treba sprovesti i evidentirati.

9.72. U slučaju kada se koristi oprema za hromatografiju, treba primeniti odgovarajuću kontrolnu strategiju za matrice, kućišta i prateću opremu (prilagođenu rizicima) kada se koristi u kampanjskoj proizvodnji i u radnom okruženju sa više proizvoda. Ne preporučuje se ponovna upotreba iste matrice u različitim fazama procesa. Svaka takva ponovna upotreba treba da bude podržana odgovarajućim validacionim podacima. Treba definisati kriterijume prihvatljivosti, uslove rada, metode regeneracije, životni vek i metode sanitizacije ili sterilizacije kolona za hromatografiju.

9.73. U slučaju kada se jonizujuće zračenje koristi u proizvodnji ATMPs, za dalje smernice treba konsultovati Aneks 12 Dela I Smernica Dobre proizvođačke prakse objavljen u 4. tomu Eudralexa.

9.7. Pakovanje

9.74. Potrebno je obezbediti pogodnost primarnog materijala za pakovanje uzimajući u vidu karakteristike proizvoda i uslove čuvanja (npr. proizvodi koje treba čuvati na ultraniskim temperaturama). Treba poštovati specifikacije iz dozvole za lek u promet ili dozvole kliničko ispitivanje.

9.75. Nivo potrebne dokumentacije za dokazivanje pogodnosti primarnog materijala za pakovanje treba prilagoditi fazi razvoja. Za proizvodnju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek treba dokumentovati izbor, kvalifikaciju, odobravanje i održavanje dobavljača materijala za primarno pakovanje.

9.76. ATMPs treba da budu na odgovarajući način upakovani da bi se održao kvalitet proizvoda tokom skladištenja, rukovanja i transporta. Posebnu pažnju treba obratiti na zatvaranje kontejnera kako bi se obezbedio integritet i kvalitet proizvoda. Za ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, procedure zatvaranja treba da budu validirane, a efikasnost treba da bude verifikovana u odgovarajućim intervalima. Validacija zamenskim/surogat materijalima je prihvatljiva kada su materijali oskudni.

9.77. Treba izvršiti provjere da bi se obezbedilo da svi elektronski čitači kodova, brojači etiketa ili slični uređaji ispravno rade. Etikete treba da budu kompatibilne sa uslovima transporta i skladištenja (npr. ultraniske temperature).

9.78. Pre operacija obeležavanja proizvoda, radni prostor i sva korišćena oprema treba da budu čisti i bez zaostalih proizvoda, materijala ili dokumenata koji nisu potrebni za trenutnu operaciju. Treba preduzeti mere predostrožnosti da se izbegne mešanje/zamena proizvoda i da se proizvod zaštiti od rizika od kontaminacije.

Dodatni zahtevi za ATMPs namenjene za klinička ispitivanja

9.79. Pakovanje i obeležavanje ispitivanih ATMPs će verovatno biti složenije i podložnije greškama koje je i teže otkriti nego kod lekova za koje je izdata dozvola za lek, posebno kada se koriste "maskirani" proizvodi sličnog izgleda. Zbog toga treba preduzeti posebne mere predostrožnosti.

9.80. Tokom pakovanja ispitivanih ATMPs, možda će biti neophodno rukovanje različitim proizvodima na istoj liniji za pakovanje u isto vreme. Rizik od mešanja/zamene proizvoda mora biti sveden na minimum korišćenjem odgovarajućih procedura i/ili specijalizovane opreme prema potrebi i relevantnom obukom osoblja.

9.81. Obeležavanje ispitivanih ATMPs treba da bude u skladu sa zahtevima Uredbe (EU) br. 536/2014. U slučaju potrebe da se promeni datum isteka roka, na ispitivani ATMPs treba staviti dodatnu etiketu. Ova dodatna etiketa treba da navede novi datum isteka roka i ponovi broj serije. Može biti postavljena preko starog datuma isteka roka, ali iz razloga kontrole kvaliteta, ne preko broja originalne serije.

9.82. Operaciju ponovnog pakovanja i obeležavanja treba da obavlja odgovarajuće obučeno osoblje u skladu s specifičnim standardnim operativnim procedurama i treba da ih proveri drugo lice.

9.83. Kada su proizvodi "maskirani", sistem prikrivanja identiteta treba da bude opisan u Dosijeu sa specifikacijama proizvoda (videti tačku 6.2). Kada je proizvođaču delegirana odgovornost za generisanje šifre randomizacije, proizvođač treba da omogući da informacije za otkrivanje identiteta leka budu dostupne odgovarajućem odgovornom osoblju na mestu kliničkog ispitivanja pre nego što se isporuče ispitivani lekovi. Posebne mere predostrožnosti treba preduzeti da bi se izbeglo nenamerno otkrivanje identiteta leka usled promena u izgledu između različitih serija materijala za pakovanje.

9.8. Gotovi proizvodi

9.84. Generalno, gotovi proizvodi treba da se do puštanja u promet drže u karantinu u uslovima koje je odredio proizvođač u skladu sa uslovima iz dozvole za lek ili za kliničko ispitivanje. Međutim, poznato je da, zbog kratkog roka trajanja, fizički ili administrativni karantin ATMPs možda nije uvek moguć. Puštanje proizvoda u promet pre završetka svih testova kontrole kvaliteta navedeno je u tački 11.3.2.

9.85. Napunjene kontejnere s parenteralnim proizvodima treba pojedinačno pregledati na prisustvo kontaminanata ili druge nedostatke. Kad se pregled vrši vizuelno, treba ga obaviti u odgovarajućim uslovima osvetljenja i okruženja.

9.86. Svaki otkriveni defekt treba evidentirati i istražiti. Zahtevi navedeni u tački 14.1 takođe su primenljivi u slučaju defekata otkrivenih u ovoj fazi.

9.87. Gotove proizvode treba čuvati u adekvatnim uslovima kako bi se očuvao kvalitet proizvoda i sprečilo mešanje /zamena. Posebnu pažnju treba posvetiti sprovođenju odgovarajućih mera za sprečavanje mešanje/zamene autoloških proizvoda i drugih namenskih proizvoda (tj. proizvoda namenjenih određenim pacijentima).

9.9. Odbijeni, prerađeni i vraćeni materijali

9.88. 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. Svaka preduzeta aktivnost treba da bude odobrena i zabeležena od strane za to odgovorne osobe.

9.89. Vraćanje u proces proizvodnje već odbijenog proizvoda vrši se samo u izuzetnim slučajevima. Za ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, ponovna obrada je dozvoljena samo ako je ova mogućnost predviđena u dozvoli za lek. U slučaju ispitivanih ATMPs, nadležni organi treba da budu obavešteni kada, izuzetno, dođe do ponovne obrade.

9.90. Osim toga, upotreba prerađenih materijala je moguća samo ako to ne utiče na kvalitet finalnog proizvoda i ako su ispunjene specifikacije. Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta treba da proceni potrebu za dodatnim testiranjem bilo kog gotovog proizvoda koji je ponovo obrađen ili u koji je uključen ponovo obrađen proizvod. Treba voditi evidenciju o ponovnoj obradi. Pre nego što se proizvod pusti u promet, potrebna je sertifikovanje od strane QP.

9.91. Vraćeni proizvodi, koji su bili van kontrole proizvođača, treba da budu obeleženi kao takvi i odvojeni tako da ne budu dostupni za dalju kliničku upotrebu, osim ako je njihov kvalitet bez sumnje zadovoljavajući nakon što ih kritički proceni lice odgovorno za kontrolu kvaliteta.

10. Kvalifikacija i validacija

10.1. Kvalifikacija prostorija i opreme

10.1.1. Opšti principi

10.10. Prostorije i oprema koji se koriste u proizvodnji ATMPs treba da budu kvalifikovani. Kvalifikacijom prostorija i opreme utvrđuje se da su prostorije i oprema adekvatni za predviđene rad.

10.11. Odluke o obimu i opsegu kvalifikacije treba da se zasnivaju na dokumentovanoj proceni rizika. Prilikom definisanja strategije kvalifikacije prostorija i opreme treba uzeti u obzir sledeće:

10.12. (a) Čisti prostori treba da budu kvalifikovani u skladu sa standardom ISO 14644-1 i rekvalifikovani u odgovarajućim intervalima u skladu sa ISO 14644-2. Konkretno, očekivano je da se periodično testiranje za potrebe klasifikacije (u skladu sa ISO 14664-1) vrši jednom godišnje, ali se učestalost može produžiti na osnovu procene rizika, obima sistema monitoringa i podataka koji su dosledno u skladu s granicama prihvatljivosti ili nivoima definisanim u planu monitoringa.

10.13. (b) Ako se koriste kompjuterizovani sistemi, njihova validacija treba da bude srazmerna njihovom uticaju na kvalitet proizvoda. ¹⁷ Za kompjuterizovane sisteme koji podržavaju kritične procese, potrebno je obezbediti kontinuitet u slučaju kvara sistema (npr. postojanje ručnog ili alternativnog sistema).

10.14. (c) Za ispitivane ATMPs, očekuje se verifikovanje najmanje adekvatnosti sistema za kvalitet vazduha (u skladu sa ISO 14644-1 i ISO 14664-2) i adekvatnosti prostorija u cilju obezbeđenja odgovarajuće kontrole rizika od kontaminacije mikroorganizmima i neživim česticama. Svaki drugi aspekt prostorija koji je kritičan s obzirom na specifične rizike predviđenog proizvodnog procesa treba da bude kvalifikovan (npr. mere zadržavanja kada se koriste virusni vektori). Kritična oprema takođe treba da bude kvalifikovana.

10.15. Pre početka proizvodnje novog tipa ATMPs u prostorijama koje su već kvalifikovane, proizvođač treba da proceni da li postoji potreba za rekvalifikacijom imajući u vidu specifične rizike i karakteristike novog proizvodnog procesa/novog proizvoda. Na primer, ako su prostorije kvalifikovane za otvoreni proizvodni proces, a uvodi se zatvoreni sistem, može se pretpostaviti da (postojeća) kvalifikacija prostora pokriva scenario najgoreg slučaja i stoga nije potrebna rekvalifikacija. Nasuprot tome, kada su prostorije kvalifikovane za jednostavan proizvodni proces i kada se uvodi složeniji proces koji, na primer, može zahtevati dodatni nivo zaštite, potrebna je rekvalifikacija. Isto tako, ako postoji značajna promena u rasporedu prostorija, potrebno je proceniti da li je potrebna rekvalifikacija.

10.16. Postrojenja i opremu treba ponovo procenjivati u odgovarajućim intervalima kako bi se potvrdilo da su i dalje pogodni za predviđene operacije.

10.1.2. Koraci procesa kvalifikacije

Postavljanje specifikacija zahteva korisnika (URS):

10.17. Proizvođač, ili - prema potrebi - sponzor ili nosilac dozvole za lek treba da definiše specifikacije za prostorije i opremu. Specifikacije korisničkih zahteva treba da obezbede da su kritične karakteristike kvaliteta proizvoda i identifikovani rizici povezani s proizvodnim procesima na adekvatan način uzeti u obzir (npr. mere za izbegavanje unakrsne kontaminacije u višenamenskom pogonu). Podobnost materijala za delove opreme koji dolaze u kontakt s proizvodom takođe treba da se razmotri kao deo specifikacija zahteva korisnika.

Kvalifikacija dizajna (DQ):

10.18. Treba dokazati i dokumentovati usaglašenost specifikacija korisničkih zahteva sa GMP.

Potvrđivanje usaglašenosti sa specifikacijama zahteva korisnika:

10.19. Proizvođač ili - prema potrebi - sponzor ili nosilac dozvole za lek treba da proveri da li su prostorije /oprema u skladu sa specifikacijama korisnika i u skladu sa zahtevima GMP. To obično uključuje sledeće korake:

10.20. (a) instalacionu kvalifikaciju (IQ): treba verifikovati najmanje sledeće:

- (i) da su komponente, oprema, cevovodi i druge instalacije instalirani u skladu s specifikacijama korisnika,
- (ii) da su obezbeđena (po potrebi) uputstva za rad i održavanje, i
- (iii) da su instrumenti kalibrisani na odgovarajući način i - gde je primenljivo - da su povezani alarmi ispravni.

10.21. (b) Operaciona kvalifikacija (OQ): Treba testirati podesnost prostorija i opreme da rade onako kako su projektovani (uključujući i uslove "najgoreg slučaja").

10.22. (c) Kvalifikacija performansi (PQ): Treba testirati podesnost prostorija i opreme da rade dosledno u skladu sa zahtevima predviđenog proizvodnog procesa (uzimajući u obzir najgore uslove). Prihvatljiv je test sa zamenskim/surogatnim materijalima ili simuliranim proizvodom.

10.23. Sva uočena odstupanja treba rešiti pre prelaska na sledeći korak kvalifikacije. Međutim, prihvata se da u nekim slučajevima može biti prikladno da se istovremeno obavljaju IQ, OQ i PQ. Takođe, može biti prihvatljivo da se validacija procesa izvrši istovremeno s PQ.

10.24. U slučaju kada transport i instaliranje ne utiču negativno na funkcionalnost opreme, pregled dokumentacije i neki testovi mogu da se izvrše kod dobavljača (npr. kroz fabričko testiranje prihvatljivosti - FAT), bez potrebe za ponavljanjem relevantnih elemenata IQ/OQ na lokaciji proizvođača lekova.

10.25. Isto tako, kada se validira nekoliko identičnih komada opreme, prihvatljivo je da proizvođač uspostavi odgovarajuću strategiju testiranja na osnovu procene rizika.

Dokumentacija:

10.26. Treba napisati izveštaj u kome su rezimirani rezultati i doneti zaključci. Kada kvalifikacionu dokumentaciju obezbeđuje treće lice (npr. dobavljač, instalateri), proizvođač ATMPs ili - po potrebi - sponzor ili nosilac dozvole za lek treba da proceni da li je obezbeđena dokumentacija dovoljna ili treba obaviti dodatne testove na lokaciji kako bi se potvrdi podesnost opreme (npr. kada postoje nedostaci u informacijama u vezi s planiranim proizvodnim procesom, ako se oprema koristi drugačije od onoga kako je predvideo proizvođač opreme, itd.).

10.27. U slučaju kada kvalifikaciju prostorija/opreme vrši treće lice kao povereni posao, takođe se primenjuju principi izloženi u Odeljku 13.

10.2. Validacija čišćenja

10.28. Potrebno je validirati procedure čišćenja alata za višekratnu upotrebu i delova opreme koji dolaze u kontakt sa proizvodom.

10.29. Validacija čišćenja je dokumentovani dokaz da data procedura čišćenja efikasno i uvek iznova uklanja kontaminante, ostatke od prethodnog proizvoda i sredstva za čišćenje ispod unapred definisanog praga. Može postojati više od jednog načina da se obavi validacija čišćenja. Cilj je dokazati da proces čišćenja dosledno ispunjava unapred definisane kriterijume prihvatljivosti. Treba propisno proceniti rizik od mikrobiološke i endotoksinske kontaminacije.

10.30. Prilikom osmišljavanja strategije validacije čišćenja važe sledeća razmatranja:

- Treba identifikovati faktore koji utiču na efikasnost procesa čišćenja (npr. operateri, vremena ispiranja, oprema za čišćenje i količine upotrebljenih sredstava za čišćenje). Ako su identifikovani promenljivi faktori, treba koristiti situacije najgoreg slučaja kao osnovu za studije validacije čišćenja.
- Potrebno je uzeti u obzir uticaj vremena između završetka proizvodnog procesa i čišćenja, kao i između čišćenja i upotrebe, kako bi se za proces čišćenja definisalo vreme stajanja prijava i vreme čuvanja čiste opreme (hold times).
- Kada je to opravdano zbog nedovoljne količine polaznih supstanci, mogu se koristiti sredstva za simulaciju.

10.31. Procedure čišćenja za blisko povezane ATMPs ne moraju se pojedinačno validirati. Prihvatljiva je jedna studija validacije koja razmatra scenario najgoreg slučaja.

10.32. Validacija čišćenja treba da bude opisana u dokumentu koji treba da obuhvati:

- (i) Detaljan postupak čišćenja za svaki komad opreme: pristupi grupisanja ¹⁸ prihvatljivi su ako su na odgovarajući način opravdani (npr. čišćenje procesnih sudova istog dizajna ali različitog kapaciteta). Kada su slični tipovi opreme grupisani zajedno, za validaciju čišćenja je potrebno obrazloženje za izbor specifične opreme. Izbor opreme treba da bude reprezentativan za scenario najgoreg slučaja (na primer, sud većeg kapaciteta).
- (ii) Procedure uzorkovanja: Uzimanje uzoraka može biti obavljeno brisom, i/ili ispiranjem, ili na drugi način, u zavisnosti od proizvodne opreme. Materijali i metoda uzorkovanja ne treba da utiču na rezultat. Za briseve, uzorkovanje treba da bude sa mesta identifikovanih kao "najgori slučaj". Treba da se dokaže da je moguće da se svim korišćenim metodama uzorkovanja izdvoji količina ostatka svih materijala koji su u kontaktu s proizvodom a koji su uzorkovani na opremi.
- (iii) Validirane analitičke metode koje treba koristiti.
- (iv) Kriterijume prihvatljivosti, uključujući naučno obrazloženje za postavljanje specifičnih limita.

10.33. Proceduru čišćenja treba izvršiti odgovarajući broj puta na osnovu procene rizika i ispuniti kriterijume prihvatljivosti kako bi se dokazalo da je metoda čišćenja validirana (obično najmanje tri uzastopne serije). Validacija čišćenja može biti redukovana ili nije potrebna ako se u proizvodnom procesu koriste samo materijali za jednokratnu upotrebu.

10.34. Vizuelna provera čistoće važan je deo kriterijuma prihvatljivosti za validaciju čišćenja. Međutim, generalno nije prihvatljivo da se koristi samo taj kriterijum. Ponavljanje čišćenja i ponovno testiranje dok se ne dobiju prihvatljivi rezultati za rezidue takođe se ne smatra prihvatljivim pristupom.

Pristup za ispitivane ATMPs

10.35. Verifikacija čišćenja je prihvatljiva za ispitivane ATMPs. U takvim slučajevima, treba da postoji dovoljno podataka iz verifikacije koji potkrepljuju zaključak da je oprema čista i dostupna za dalju upotrebu.

10.3. Validacija procesa

10.36. Validacija procesa je dokumentovani dokaz da proizvodni proces može dosledno da daje rezultat unutar specifičnih parametara. Iako se prihvata da je određeni stepen varijabilnosti gotovog proizvoda uzrokovan karakteristikama polaznih supstanci svojstvenih ATMPs, cilj validacije procesa za ATMPs je da dokaže da su karakteristike gotovog proizvoda unutar datog opsega (u skladu sa uslovima dozvole za lek).

10.37. Strategija za proces validacije treba da bude postavljena u dokumentu ("protokol validacije"). Protokol treba da definiše (i, po potrebi, obrazloži) kritične parametre procesa, kritične karakteristike kvaliteta i povezane kriterijume prihvatljivosti, zasnovane na podacima iz razvoja ili dokumentovanom znanju o procesu. Uspostavljeni pristup treba da bude opravdan. Prema potrebi, protokol treba da identifikuje druge (nekritične) karakteristike i parametre koje treba ispitati ili pratiti tokom aktivnosti validacije, kao i razloge za njihovo uključivanje.

10.38. U protokolu treba navesti i sledeće:

- (i) Spisak opreme/postrojenja koji će se koristiti (uključujući opremu za merenje/monitoring/evidentiranje) uključujući i njihov status kalibracije.
- (ii) Spisak analitičkih metoda i način na koji će se validirati, prema potrebi.
- (iii) Predložene procesne kontrole sa kriterijumima prihvatljivosti i razlogom(zima) za izbor svake od procesnih kontrola.
- (iv) U slučaju kada je postavljen takav zahtev, potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja s kriterijumima prihvatljivosti.
- (v) Plan uzorkovanja i njegovo obrazloženje.
- (vi) Metode evidentiranja i analize rezultata.
- (vii) Postupak puštanja serije u promet i sertifikovanja serija (ako je primenljivo).
- (viii) Specifikacije za gotov proizvod (kao što je predviđeno u dozvoli za lek).

10.39. Opšte je prihvaćeno da se validacija procesa vrši na najmanje tri uzastopne serije proizvedene u rutinskim uslovima. Alternativni broj serija može biti opravdan uzimajući u obzir da li se koriste standardne metode proizvodnje, da li se slični proizvodi ili procesi već koriste na lokaciji, varijabilnost polazne supstance (autologna /alogeni), kliničke indikacije (retka bolest: biće proizvedeno samo nekoliko serija).

10.40. Ograničena dostupnost ćelija/tkiva koja je tipična za većinu ATMPs zahteva razvoj pragmatičnih pristupa. Pristup validaciji procesa treba da uzme u obzir raspoložive količine tkiva/ćelija i da se usredsredi na sticanje maksimalnog iskustva tokom procesa proizvodnje svake serije. Redukovana validacija procesa treba, gde je to moguće, da se nadoknadi dodatnim procesnim kontrolama kako bi se demonstrirala doslednost proizvodnje.

Validacija sa zamenskim/surogat materijalima

10.41. Upotreba zamenske supstance može biti prihvatljiva kada postoji nedostatak polazne supstance (npr. autologni ATMPs, alogeni u scenariju podudarnog donora, alogeni gde nema ekspanzije ćelija u MCB¹). Reprezentativnost zamenske polazne supstance treba da se proceni, uključujući, na primer, starost donora, upotrebu materijala od zdravih donora, anatomske izvor (npr. femur u odnosu na greben ilijačne kosti) ili druge različite karakteristike (npr. korišćenje reprezentativnih tipova ćelija ili korišćenje ćelije s većim brojem pasaža od onog koji je predviđen u specifikacijama proizvoda).

10.42. Kada je moguće, treba razmotriti dopunu upotrebe zamenskih supstanci uzorcima iz stvarnih polaznih supstanci za ključne aspekte proizvodnog procesa. Na primer, u slučaju ATMPs zasnovanog na modifikaciji autolognih ćelija za lečenje genetskog poremećaja, validacija procesa korišćenjem autolognih ćelija (na koje utiče stanje) može biti ograničena na one delove procesa koji se fokusiraju na samu genetsku modifikaciju. Drugi aspekti mogu se potvrditi korišćenjem reprezentativnog tipa surogat ćelije.

Pristupi tekuće validacije

10.43. Zbog ograničene dostupnosti polaznih supstanci i/ili tamo gde postoji jak odnos koristi u odnosu na rizik za pacijenta, tekuća validacija može biti prihvatljiva. Odluku o sprovođenju tekuće validacije treba opravdati i definisati protokol. Redovni pregledi podataka iz proizvodnje serija treba naknadno da se koriste kako bi se potvrdilo da je proizvodni proces u stanju da obezbedi da se poštuju specifikacije iz dozvole za lek.

10.44. U slučaju kada je usvojen pristup tekuće validacije, potrebno je da postoji dovoljno podataka koji potkrepljuju zaključak da serija ispunjava definisane kriterijume. Rezultati i zaključak treba da budu formalno dokumentovani i dostupni QP pre sertifikovanja serije.

Strategija validacije za blisko povezane proizvode

10.45. U slučaju kada se ista proizvodna platforma koristi za brojne blisko povezane proizvode (npr. genetski modifikovane ćelije kod kojih se virusni vektori proizvode u skladu s istim proizvodnim procesom), obim aktivnosti validacije za svaki novi proizvod treba da se zasniva na opravdanoj i dokumentovanoj proceni rizika procesa. Za svaki značajan korak u procesu treba uzeti u obzir celokupan obim znanja o procesu, uključujući postojeći relevantni rad na validaciji procesa. Stoga, ukoliko ostali koraci proizvodnje ostaju isti, moguće je ograničiti validaciju samo na korake koji su novi u procesu.

Ispitivani ATMPs

10.46. Ne očekuje se da proces proizvodnje ispitivanih ATMPs bude validiran, ali je potrebno primeniti odgovarajuće mere monitoringa i kontrole kako bi se obezbedila usklađenost sa zahtevima odobrenja za kliničko ispitivanje. Osim toga, očekuje se da su aseptični procesi (i, gde je primenljivo, procesi sterilizacije) validirani.

10.47. Podaci za validaciju/evaluaciju procesa treba da se prikupljaju tokom celokupnog razvoja. Napominje se da je za kliničko ispitivanje koje se koristi da potkrepi zahtev za dozvolu za lek, važno dokazati da je obezbeđen dosledan proces proizvodnje ispitivanog ATMPs.

10.4. Validacija analitičkih metoda

10.48. Validacija analitičkih metoda ima za cilj da obezbedi podobnost analitičkih metoda za predviđenu svrhu. Analitičke metode koje su ili opisane u Evropskoj farmakopeji, farmakopeji države članice, ili su povezane s monografijom specifičnom za proizvod, a sprovode se prema monografiji, obično se smatraju validiranim. U takvim slučajevima treba potvrditi prikladnost validiranog testa za predviđenu svrhu.

10.49. Sve analitičke metode treba da budu validirane u fazi podnošenja zahteva za dozvolu za lek.

Ispitivani ATMPs

10.50. Tokom kliničkog razvoja može se primeniti postepen pristup:

- Prva klinička ispitivanja na ljudima i istraživačka klinička ispitivanja: treba da budu validirani test sterilnosti i mikrobiološki testovi. Osim toga, treba validirati i druge testove koji imaju za cilj da osiguraju bezbednost pacijenata (npr. kada se koriste retrovirusni vektori treba validirati analitičke metode za testiranje retrovirusa odgovornog za replikaciju).
- Tokom kliničkog razvoja, potrebno je utvrditi prikladnost analitičkih metoda za merenje kritičnih karakteristika kvaliteta (npr. inaktivacija/uklanjanje virusa i/ili drugih nečistoća biološkog porekla), ali nije potrebna potpuna validacija. Očekuje se da testovi za ispitivanje jačine/potence budu validirani pre ključnih kliničkih ispitivanja.
- Ključna (pivotal) klinička ispitivanja: Očekuje se validacija analitičkih metoda za puštanje serije leka u promet i testovi stabilnosti.

10.5. Validacija uslova transporta

10.51. Uslovi transporta mogu imati presudan uticaj na kvalitet ATMPs. Uslove transporta treba definisati u pisanoj formi.

10.52. Potrebno je dokazati adekvatnost definisanih uslova transporta (npr. temperatura, vrsta kontejnera, itd.).

10.53. Usklađenost sa definisanim uslovima transporta je van odgovornosti proizvođača (osim ako takva odgovornost nije preuzeta ugovorom). Takva usklađenost je van okvira GMP.

11. Kvalifikovano lice i puštanje serije u promet

11.1. Opšti principi

11.10. Svako mesto proizvodnje ATMPs u EEA treba imati najmanje jedno kvalifikovano lice ("QP").¹⁹ Ne isključuje se mogućnost da dva ili više mesta proizvodnje mogu imati isto QP, pod uslovom da se ne narušava sposobnost istog QP za kontinuirano pružanje usluga na svakom od tih mesta.

11.11. Ne dovodeći u pitanje tačku 11.5, serije ATMPs mogu isključivo biti puštene u promet, lanac snabdevanja ili za upotrebu u kliničkim ispitivanjima, nakon sertifikovanja od strane QP. Dok se serija ne sertifikuje, ona se čuva na mestu proizvodnje ili se na drugu ovlašćenu lokaciju isporučuje u statusu karantina. Treba da postoje zaštitne mere koje sprečavaju puštanje nesertifikovanih serija u promet. Ove zaštitne mere mogu biti fizičke (fizičko odvajanje i obeležavanje) ili elektronske (upotreba kompjuterizovanih sistema). Prilikom premeštanja nesertifikovanih serija sa jedne ovlašćene lokacije na drugu, zadržavaju se zaštitne mere za sprečavanje prevremenog puštanja u promet.

11.2. Kvalifikovano lice za puštanje serije leka u promet (QP)

11.12. Pored ispunjavanja zahteva u pogledu kvalifikacija, određenih članom 49 Direktive 2001/83, QP odgovorno za ATMPs treba da poseduje obuku i iskustvo relevantne za specifične karakteristike ovih proizvoda, uključujući biologiju ćelija i tkiva, biotehnoške tehnike, obradu ćelija, karakterizaciju i ispitivanje potence. QP treba da ima detaljno znanje o tipu ATMPs i koracima u proizvodnji za koje preuzima odgovornost.

11.13. Glavna odgovornost QP je da verifikuje i sertifikuje da je svaka serija proizvedena u EU, proizvedena i proverena u skladu sa:

- (ii) zahtevima dozvole za lek/kliničko ispitivanje,
- (iii) relevantnim propisima koji regulišu proizvodnju lekova, uključujući GMP, i
- (iv) relevantnim specifikacijama proizvoda u zemlji odredišta (u slučaju izvoza).

11.14. QP treba da ima pristup:

- (i) neophodnim podacima iz dozvole za lek/kliničko ispitivanje kako bi procenilo da li su relevantni zahtevi ispoštovani, i
- (ii) relevantnim podacima o celokupnom procesu proizvodnje ATMPs, uključujući aktivnosti koje se tiču uvoza, u koliko takve postoje.

ATMPs uvezeni na teritoriju EU

11.15. U slučaju uvoza ispitivanih ATMPs poreklom iz zemalja koje nisu članice EU, QP treba da obezbedi usklađenost kvaliteta serije sa uslovima dozvole za kliničko ispitivanje (kao i usklađenost sa uslovima iz Dosijea sa specifikacijama proizvoda), kao i usklađenost proizvodnje sa zahtevima najmanje ekvivalentnim zahtevima GMP koji se primenjuju u EU.²⁰

11.16. U slučaju uvoza ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, iz zemalja koje nisu članice EU, QP treba da obezbedi usklađenost kvaliteta serije sa uslovima dozvole za lek, što uključuje kompletnu kvalitativnu i kvantitativnu analizu aktivne supstance(i), kao i sve druge neophodne provere.²¹ Međutim, prihvaćeno je da u slučaju ATMPs nije uvek moguće odvojiti aktivnu supstancu od gotovog proizvoda. Strategija ponovnog testiranja treba da bude u skladu sa uslovima dozvole za lek.

11.17. Oslanjanje na kontrolu kvaliteta izvršenu u zemljama koje nisu članice EU može biti opravdano u slučajevima nemogućnosti dvostrukog testiranja proizvoda pre stavljanja u promet usled ograničenih količina

dostupnog materijala (npr. autologni proizvodi), ili kratkog roka trajanja. U takvim slučajevima, testiranje u zemljama koje nisu članice EU treba da bude izvršeno u laboratorijama sa važećim GMP sertifikatom (u slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek) ili u uslovima GMP ekvivalentnim onima koji se primenjuju u EU (u slučaju ispitivanih ATMPs).

11.18. U slučaju kada QP želi da se osloni na ispitivanje uzoraka uzetih u zemljama zemalja koje nisu članice EU, transport i uslovi čuvanja treba da budu adekvatni kako bi se za datu seriju obezbedila reprezentativnost uzoraka uzetih u zemljama koje nisu članice EU.

11.19. U svim slučajevima uslove čuvanja i transporta treba proveriti pre sertifikovanja svake serije; ovi uslovi moraju biti u skladu sa uslovima dozvole za lek/klinička ispitivanja.

Oslanjanje na procenu GMP od strane trećih lica, npr. provere (audits)

11.20. U nekim slučajevima, QP se može osloniti na provere sprovedene od strane trećih lica koja potvrđuju opštu usklađenost sa GMP na mestu proizvodnje. U tim slučajevima treba da postoji jasno razgraničenje odgovornosti, a takođe se primenjuju opšti zahtevi iz Odeljka 13.

11.21. QP treba da ima pristup kompletnoj dokumentaciji koja olakšava pregled rezultata provere (audit) i kontinuirano pouzdanost u poverene aktivnosti.

Uključenost više od jednog QP

11.22. QP koje obavlja sertifikovanje serije gotovih proizvoda može preuzeti punu odgovornost za sve faze proizvodnje te serije, ili se ova odgovornost može podeliti sa drugim QP koji su potvrdili usklađenost specifičnih koraka u proizvodnji i kontroli kvaliteta serije.

11.23. Ako se na mestu proizvodnje obavlja samo deo procesa proizvodnje, QP na toj lokaciji mora (najmanje) da potvrdi da su operacije izvršene na tom mestu proizvodnje obavljene u skladu sa GMP i uslovima iz potpisanog ugovora koji detaljno opisuje operacije

11.24. U slučaju kada je u procenu jedne serije uključeno više od jednog QP, podela odgovornosti, koje se tiču usklađenosti proizvedene serije (uključujući detalje odgovornosti za procenu bilo kakvih odstupanja), između QP treba da bude jasno navedena u pisanoj formi.

11.25. QP treba da ima pristup kompletnoj dokumentaciji relevantnoj za zadatak za koji je preuzelo odgovornost.

11.3. Puštanje serije u promet

11.3.1. Postupak puštanja serije u promet

11.26. Postupak puštanja serije u promet uključuje sledeće korake:

11.27.(a) Proveru da su proizvodnja i testiranje/kontrola kvaliteta serije izvršeni u skladu sa relevantnim zahtevima, uključujući sledeće:

(i) svi koraci u proizvodnji (uključujući kontrole i testiranja) obavljani su u skladu sa dozvolom za lek /kliničko ispitivanje,

(ii) specifikacije za sirovine, polazne supstance (uključujući matrice ili sredstva koji su sastavni deo ATMPs) i pakovane materijale su u skladu sa uslovima dozvole za lek/kliničko ispitivanje,

(iii) u slučaju autolognih proizvoda (ili scenarija podudarnosti donora), verifikovano je poklapanje između izvorne polazne supstance i primaoca (treba proveriti informacije o poreklu ćelija/tkiva),

(iv) pomoćne supstance koje se koriste u proizvodnji gotovog proizvoda su odgovarajućeg kvaliteta i proizvedene su u odgovarajućim uslovima,

- (v) za kombinovane ATMPs, korišćena medicinska sredstva su u skladu sa relevantnim opštim zahtevima za bezbednost i performanse predviđenim EU regulativom za medicinska sredstva i adekvatna su za upotrebu u kombinovanom ATMPs,
- (vi) u slučaju da je primenjivo, virusna i mikrobiološka bezbednost i TSE status svih materijala koji se koriste u proizvodnji serije su u skladu sa uslovima dozvole za lek/kliničko ispitivanje,
- (vii) obavljene su sve potrebne kontrole i provere u toku procesa (uključujući monitoring ambijentalnih) o čemu postoji odgovarajuća evidencija,
- (viii) podaci ispitivanja kontrole kvaliteta gotovog proizvoda su u skladu sa relevantnim specifikacijama,
- (ix) podaci kontinuiranog praćenja stabilnosti podržavaju sertifikovanje,
- (x) uticaj bilo kakvih odstupanja u toku proizvodnje ili testiranja proizvoda je procenjen i sve dodatne provere i testovi su urađeni,
- (xi) sva ispitivanja u vezi sa serijom koja se sertifikuje su završena i podržavaju sertifikovanje serije,
- (xii) aktivan je program interne kontrole/samoinspekcije,
- (xiii) postoji odgovarajuća organizacija čuvanja i transporta i
- (xiv) verifikovano je prisustvo bezbednosnih oznaka iz člana 54 Direktive 2001/83/ES, gde je to moguće. ²²

11.28. Kako je QP odgovorno da obezbedi obavljanje verifikacija navedenih u tački 11.27, zadaci mogu biti delegirani osoblju sa odgovarajućom obukom ili trećim licima.

11.29. U slučaju ispitivanih ATMPs, količina dostupnih relevantnih informacija zavisice od faze razvoja (npr. medicinska sredstva korišćena u ispitivanim kombinovanim ATMPs takođe mogu biti u fazi ispitivanja, i u tom slučaju uloga QP je da obezbedi poštovanje specifikacija za kvalitet postavljenih od strane proizvođača). Za ispitivane ATMPs, procena QP treba da se zasniva na svim dostupnim podacima i informacijama relevantnim za kvalitet ispitivanog ATMPs.

11.30.(b) Sertifikovanje serije gotovih proizvoda od strane QP. QP mora da potvrdi da je svaka proizvodna serija proizvedena i proverena u skladu sa zahtevima dozvole za lek/kliničko ispitivanje i svim drugim relevantnim regulatornim zahtevima, uključujući GMP.

11.31. Sertifikovanje treba da bude evidentirano od strane QP u registru ili ekvivalentnom dokumentu obezbeđenim u tu svrhu, koji se mora redovno ažurirati. Registar ili ekvivalentni dokument mora biti na raspolaganju nadležnim organima godinu dana nakon isteka roka trajanja serije na koju se odnosi ili najmanje pet godina nakon sertifikovanja serije od strane QP, u zavisnosti od toga koji zahtev je duži.

11.32. Za ispitivane ATMPs, sertifikat se mora čuvati najmanje pet godina nakon završetka ili formalnog prekida poslednjeg kliničkog ispitivanja u kojem je serija korišćena.

11.33. (c) Dodeljivanje statusa odobravanja za puštanja u promet seriji. Ovo je korak za efikasno puštanje serije u promet, izvoz ili (u slučaju ispitivanog ATMPs) upotrebu u kliničkoj studiji.

11.34. Obaveštenje od strane QP da je sertifikovanje obavljeno, koje se upućuje mestu puštanja u promet, treba da bude formalno i nedvosmisleno.

Dodatna razmatranja za ispitivane ATMPs

11.35. Ispitivani ATMPs treba da ostanu pod kontrolom sponzora sve dok se ne završi procedura u dva koraka: sertifikovanje od strane QP i odobravanje za upotrebu u kliničkom ispitivanju od strane sponzora. Proces

odobravanja proizvoda za upotrebu na mestu kliničkog ispitivanja treba da bude dogovoren između sponzora i proizvođača leka uzimajući u obzir rok trajanja proizvoda. Oba koraka treba da budu dokumentovana na odgovarajući način.

11.36. Transferi ispitivanih ATMPs sa jednog mesta ispitivanja na drugo treba obavljati samo u izuzetnim slučajevima. Kada do njih dođe, QP u dogovoru sa sponzorom treba da utvrdi specifične uslove pod kojima transferi treba da se odvijaju.

11.3.2. Puštanje serije u promet pre dobijanja rezultata testova kontrole kvaliteta

11.37. Zbog kratkog roka trajanja, neki ATMPs možda moraju da budu pušteni u promet pre završetka svih testova kontrole kvaliteta. U ovom slučaju, moguće je organizovati proceduru za sertifikovanje serije i puštanje u promet u različitim fazama, na primer:

11.38. Procena Dokumentacije o proizvodnji serije od strane imenovanog(ih) lica, rezultata monitoringa ambijentalnih uslova (u slučaju da su dostupni) i analitičkih rezultata dostupnih za pregled u toku pripreme za inicijalno sertifikovanje od strane QP, omogućava odobrenje za primenu.

11.39. Procena završnih analitičkih testova i drugih podataka dostupnih za konačno sertifikovanje od strane QP.

11.40. Delegiranje zadataka imenovanim licima i opis procedure sertifikovanja i puštanja serije treba da budu navedeni u pisanoj formi.

11.41. Potrebno je da postoji procedura za opis mera koje treba preduzeti (uključujući povezanost sa kliničkim osobljem) u slučaju da se nakon puštanja proizvoda u promet dobiju rezultati izvan specifikacija.

11.42. U slučaju ATMPs prihvaćeno je da se proizvodi izvan specifikacija ne mogu uvek pripisati greškama u proizvodnom procesu (npr. idiopatski faktori pacijenta). Sve slučajeve proizvoda izvan specifikacija treba istražiti i u slučaju identifikovanja propusta u proizvodnom procesu, dokumentovati relevantne korektivne i/ili preventivne mere kako bi se sprečilo njegovo ponavljanje. U slučaju ponovnih odstupanja treba proceniti potrebu za izmenama proizvodnog procesa.

11.3.3. Proces puštanja serije u promet u slučajevima "decentralizovane proizvodnje"

11.43. Proizvodni proces je ključan za kvalitet, kao i za bezbednost i efikasnost ATMPs i stoga je posebno važno obezbediti usklađenost proizvodnog procesa i primenjivanih metoda kontrole sa dozvolom za lek/kliničko ispitivanje o i GMP. Proces sertifikovanja i puštanja serije u promet, kao i uloga QP je suštinski korak u tom pogledu.

11.44. Mogu postojati slučajevi u kojima se proizvodnja ATMPs mora odvijati na mestima u blizini pacijenta (npr. ATMPs sa kratkim rokom trajanja, klinička prednost upotrebe svežih ćelija u odnosu na zamrzavanje polaznih supstanci/gotovog proizvoda itd.). U takvim slučajevima, proizvodnja ATMPs se možda mora obavljati na više mesta kako bi dospela do pacijenata širom EU ("decentralizovana proizvodnja"). Ovaj scenario se može desiti kako u kontekstu ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, tako i u kontekstu ispitivanih ATMPs.

11.45. Proces sertifikovanja i puštanja serije u promet postaje posebno značajan u slučaju ATMPs proizvedenih u okviru decentralizovanog sistema, s obzirom da proizvodnja na više mesta povećava rizik za varijabilnost proizvoda. Naročito se kroz proces sertifikovanja i puštanja u promet mora obezbediti da je svaka serija puštena u promet na bilo kojoj od lokacija proizvedena i proverena u skladu sa zahtevima dozvole za lek/kliničko ispitivanje i drugim relevantnim regulatornim zahtevima, uključujući usaglašenost sa GMP. U tom smislu, treba uzeti u obzir sledeće aspekte:

11.46. (a) Treba identifikovati "centralno mesto proizvodnje", koja treba da je na teritoriji EU. Centralno mesto proizvodnje je odgovorno za nadzor nad decentralizovanim lokacijama. U tu svrhu, centralno mesto proizvodnje preuzima najmanje sledeće zadatke:

(i) obezbeđuje da su osobe uključene u proces sertifikovanja i puštanja serije u promet adekvatno kvalifikovane i obučene za svoje zadatke, i

(ii) obavlja provere (audits) u cilju potvrđivanja da je ispoštovan proces sertifikovanja i puštanja serije u promet (prema opisu u SOP).

11.47. Nosilac dozvole za lek/sponzor može da bude centralno mesto proizvodnje u slučajevima kada nosilac dozvole za lek/sponzor ima i ulogu proizvođača.

11.48. (b) Treba da postoji pisani ugovor/tehnički sporazum između centralnog mesta proizvodnje i decentralizovanih lokacija koji utvrđuje odgovornosti svake strane, uključujući odgovornost QP.

11.49. (c) Koraci procesa sertifikovanja i puštanja serije u promet treba da budu navedeni u pisanoj formi (SOP). Odgovornosti svake od uključenih lokacija/mesta proizvodnje treba da budu jasno objašnjene. Ne treba da postoje nedostaci ili neobjašnjena preklapanja u odgovornostima uključenog osoblja. Proces takođe treba da bude objašnjen na prikladan način u kontekstu zahteva za dozvolu za lek/kliničko ispitivanje.

11.50. (d) QP imenovan u zemlji EU treba da ima krajnju odgovornost za sertifikovanje serije. Međutim, treba omogućiti da se QP centralnog mesta proizvodnje oslanja na podatke/informacije koje mu dostavlja kvalifikovano i obučeno osoblje decentralizovanih lokacija.

11.51. (e) Ukoliko dođe do odstupanja na decentralizovanim mestima proizvodnje, ona treba da budu odobrena u pisanoj formi od strane odgovornog lica (nakon procene uticaja istih na kvalitet, bezbednost i efikasnost), uz odgovarajuće učešće QP. Odstupanja treba istražiti sa ciljem da se identifikuje osnovni uzrok i da se korektivne i preventivne mere sprovedu na odgovarajući način. Svaki slučaj defekta kvaliteta, odstupanja ili neusaglašenosti treba odmah prijaviti centralnom mestu proizvodnje.

11.4. Postupanje u slučaju neočekivanih odstupanja

11.52. Sve dok gotov proizvod odgovara specifikacijama, QP može potvrditi usklađenost/sertifikovati seriju u kojoj je došlo do neočekivanog odstupanja u vezi sa proizvodnim procesom i/ili analitičkim metodama kontrole pod uslovom da:

(i) postoji detaljna procena uticaja odstupanja, koja podržava zaključak da odstupanje nema negativan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost proizvoda, i

(ii) procenjena je potreba za uključivanjem date serije/datih serija u program kontinuiranog praćenja stabilnosti, u slučaju da je to potrebno.

11.5. Primena proizvoda van specifikacije

11.53. U izuzetnim slučajevima primena ćelija/tkiva sadržanih u ATMPs (baziranom na ćelijama/tkivu) koji je izvan specifikacije, može biti neophodna za pacijenta. U slučaju kada je primena tog proizvoda neophodna da bi se izbegla neposredna značajna opasnost za pacijenta, uzimajući u obzir alternativne opcije za pacijenta i posledice neprimanja ćelija/tkiva sadržanih u proizvodu, opravdano je dostavljanje proizvoda ordinirajućem lekaru.

11.54. Po primanju zahteva ordinirajućeg lekara, proizvođač treba lekaru da dostavi svoju evaluaciju rizika i da ga obavesti da dostavlja proizvod van specifikacije na njegov/njen zahtev. Proizvođač treba da evidentira potvrdu nadležnog lekara da prihvata proizvod van specifikacije. U slučaju kliničkog ispitivanja, proizvođač treba odmah da obavesti sponzora o ovakvim događajima, a sponzor treba da obavesti relevantan nadležni organ. U slučaju lekova koji su u prometu, treba obavestiti nosioca dozvole za lek i nadzorne organe na mestu puštanja serije u promet.

12. Kontrola kvaliteta

12.1. Opšti principi

12.10. Kontrola kvaliteta ("QC") ima za cilj da obezbedi obavljanje neophodnih i relevantnih ispitivanja, kao i da se materijali ne odobravaju za upotrebu, niti proizvodi puštaju u promet ili lanac snabdevanja, sve dok se njihov

kvalitet ne oceni kao zadovoljavajući. Kontrola kvaliteta nije ograničena samo na laboratorijske ispitivanja, već mora biti uključena u sve odluke koje mogu uticati na kvalitet proizvoda.

12.11. Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta treba da obezbedi da su prostorije i oprema u kojima se sprovode aktivnosti kontrole kvaliteta odgovarajuće i održavane pod odgovarajućim uslovima, kao i da je osoblje koje radi pod njegovom/njenom odgovornošću adekvatno obučeno. Kontrole u toku procesa proizvodnje mogu se sprovoditi unutar proizvodnog prostora pod uslovom da ne nose nikakav rizik za proizvod.

12.12. Lice odgovorno za kontrolu kvaliteta nadzire sve postupke kontrole kvaliteta. Naročito preuzima odgovornost za sledeće zadatke:

(i) Odobranje specifikacija, uputstava za uzorkovanje, analitičkih metoda i drugih procedura kontrole kvaliteta.

(ii) Odobranje uslova za poveravanje aktivnosti testiranja po ugovoru.

(iii) Kontrolu sirovina, polaznih materijala, medicinskih sredstava koji se koriste u kombinovanim ATMPs, materijala za pakovanje, međuprodukta, bulk i gotovih proizvoda (uključujući njihovo odobranje ili odbijanje). U slučaju autotognih proizvoda, ili alogenih proizvoda u scenarijima podudarnosti donora, treba verifikovati poklapanje između izvornog polaznog materijala i primaoca (treba proveriti informacije o poretku ćelija/tkiva).

U izuzetnim slučajevima odobranja materijala sa isteklim rokom upotrebe za upotrebu u procesu proizvodnje, lice odgovorno za kontrolu kvaliteta treba da obezbedi kvalitet tih materijala odgovarajućim ponovnim testiranjem.

(iv) Nadzor nad kontrolom referentnih i/ili rezervnih uzoraka materijala i proizvoda, ako je prikladno.

(v) Sprovođenje svih neophodnih testiranja i evaluacije zapisa koji se na njih odnose.

(vi) Obezbeđivanje praćenja stabilnosti proizvoda.

(vii) Učešće u istragama vezanim za kvalitet proizvoda.

12.13. Potrebno je voditi odgovarajuću evidenciju o navedenim aktivnostima. Treba uspostaviti pisane procedure u vezi sa aktivnostima navedenim od (iii) do (vi).

12.14. Osoblje Kontrole kvaliteta treba da ima pristup proizvodnim prostorima radi uzorkovanja i istrage ako je potrebna. Sva dokumenta potrebna za procenu kontrole kvaliteta (npr. opis procedura ili evidencije iz procesa proizvodnje i testiranja) takođe treba da budu dostupna.

12.2. Uzorkovanje

12.2.1. Opšti principi

12.15. Uzorci treba da budu reprezentativni za seriju materijala ili proizvoda iz koje se uzimaju. Bulk kontejneri iz kojih su uzorci uzeti treba da budu identifikovani. U slučaju uzoraka sterilnog materijala ili uzoraka koji se uzimaju tokom procesa proizvodnje, identifikacija uzorka treba biti izvršena na odgovarajuće načine.

12.16. Uzimanje uzoraka treba obaviti i evidentirati u skladu sa pisanim procedurama koje opisuju metod uzorkovanja, uključujući količinu uzorka koji treba uzeti, mere predostrožnosti koje treba poštovati, uslove čuvanja itd. Kontejner treba da ima etiketu koja označava najmanje sadržaj, broj serije i datum uzorkovanja. U slučaju da je kontejner previše mali, treba razmotriti upotrebu bar-kodova ili drugih načina koji omogućavaju pristup ovim podacima.

12.2.2. Zadržavanje uzoraka

12.17. Uzorci se generalno zadržavaju u analitičke svrhe ukoliko se za to ukaže potreba u toku roka trajanja date serije (referentni uzorci) i za potrebe identifikacije (rezervni/kontrolni uzorak potpuno upakovanog individualnog proizvoda iz serije gotovog proizvoda). Referentni i rezervni uzorak u nekim slučajevima mogu biti identični (tj. potpuno upakovan individualni proizvod).

12.18. Prema opštim principima, referentni uzorak treba da bude dovoljne veličine da omogući, u najmanje dva navrata, izvođenje potpune analitičke kontrole serije predviđene dozvolom za lek/kliničko ispitivanje. Međutim, prihvaćeno je da ovo možda nije uvek izvodljivo zbog male količine materijala ili ograničene veličine serija (npr. autologni proizvodi, alogeni proizvodi u scenarijima podudarnosti donora, proizvodi za ultra-retke bolesti i proizvodi za upotrebu prvi put na ljudima u kliničkim ispitivanjima i sa vrlo malim obimom proizvodnje).

12.19. Rezervni uzorak se čuva u svom originalnom unutrašnjem pakovanju ili u pakovanju napravljenom od istog materijala kao i unutrašnje pakovanje u kome se gotov proizvod stavlja u promet.

12.20. Uzorci se obično čuvaju u uslovima predviđenim u informacijama o proizvodu. Međutim, za proizvode /materijale sa kratkim rokom trajanja, treba pažljivo razmotriti da li se mogu koristiti drugi uslovi čuvanja koji maksimalno povećavaju njihovu stabilnost (videti dole).

12.21. Plan uzorkovanja treba da bude dokumentovan i prilagođen specifičnim karakteristikama proizvoda. Prilikom dizajniranja strategije uzorkovanja, proizvođač treba da uzme u obzir rizike, praktična ograničenja koja mogu postojati i moguće redukcione mere (npr. povećano oslanjanje na testiranje u toku procesa proizvodnje). Strategija uzorkovanja proizvođača treba da bude opravdana.

12.22. Naročito treba uzeti u obzir sledeće:

12.23. Uzorci sirovina: Referentni uzorci kritičnih sirovina (npr. citokini, faktori rasta, enzimi, serum) važni su za istragu mogućih problema u kvalitetu proizvoda. Procenu da li je određena sirovina kritična treba da napravi proizvođač (ili, u odgovarajućim okolnostima, sponzor ili nosilac dozvole za lek) imajući u vidu specifične rizike i moguće redukcione mere (npr. povećanje obima kontrole kvaliteta). Donete odluke treba da budu dokumentovane. Uzorci kritičnih sirovina treba da se čuvaju tokom roka trajanja relevantnih sirovina.

12.24. Uzorke polaznih supstanci generalno treba čuvati dve godine nakon puštanja serije leka u promet. Međutim, prihvaćeno je da zadržavanje uzoraka može biti komplikovano zbog male količine materijala. Zbog ovog svojstvenog ograničenja, opravdano je ne čuvati referentne uzorke ćelija/tkiva koji se koriste kao polazne supstance u slučaju autolognih ATMPs i određenih alogenih ATMPs (scenario podudarnosti donora). U ostalim slučajevima u kojima se razmatra nedostatak materijala, strategija uzorkovanja se može prilagoditi pod uslovom da je to opravdano i da su sprovedene odgovarajuće redukcione mere.

12.25. Uzorke aktivnih supstanci i međuproizvoda generalno treba čuvati dve godine nakon puštanja serije u promet. Međutim, prihvaćeno je da u slučaju ATMPs nije uvek moguće razdvojiti uzorkovanje polaznih supstanci, aktivne supstance, međuproizvoda i gotovog proizvoda. Razmatranja koja se tiču nedostatka polaznih materijala primenjuje se, prilagođena prema potrebi, i na očekivanja o zadržavanju uzoraka aktivnih supstanci i međuproizvoda.

12.26. Uzorke primarnog pakovanog materijala generalno treba čuvati tokom roka trajanja relevantnog gotovog proizvoda. Zadržavanje uzoraka primarnog pakovanog materijala možda nije neophodno, u zavisnosti od rizika materijala i/ili drugih relevantnih razmatranja (npr. povećana kontrola kvaliteta, primarni pakovani materijal je sertifikovan kao medicinsko sredstvo). Odluka da se ne čuvaju uzorci primarnog pakovanog materijala treba da bude opravdana i dokumentovana.

12.27. Jedan uzorak potpuno upakovanog pojedinačnog proizvoda (rezervni uzorak) po seriji treba čuvati najmanje godinu dana nakon isteka roka trajanja. Međutim, rezervni uzorak se ne očekuje u slučaju autolognih proizvoda ili alogenih proizvoda u scenariju podudarnosti donora, s obzirom da pojedinačni proizvod tkiva/ćelija pacijenta treba primeniti na pacijentu. U slučaju da nije moguće zadržati rezervni uzorak, prihvatljivo je priložiti fotografije ili kopije etikete u Dokumentaciji o proizvodnji serije.

12.28. Period zadržavanja uzoraka polaznih supstanci, aktivne supstance i međuproizvoda treba prilagoditi stabilnosti i roku trajanja proizvoda i stoga kraći periodi mogu biti opravdani. U slučajevima kratkog roka trajanja, proizvođač treba da razmotri da li je zadržavanje uzorka pod uslovima koji produžavaju rok trajanja (kao što je krioprezervacija) reprezentativno za predviđenu namenu. Na primer, krioprezervacija svežih ćelija može učiniti uzorak neadekvatnim za potrebe karakterizacije, ali uzorak može biti adekvatan za kontrolu sterilnosti ili virusne bezbednosti (količina uzoraka se može smanjiti u skladu sa namenom). U slučaju da se krioprezervacija uzorka smatra neadekvatnom za predviđenu svrhu, proizvođač treba da razmotri alternativne pristupe (npr. uzorak međuproizvoda kao što su diferencirane ćelije).

12.3. Testiranje

12.29. Testiranje je važno kako bi se obezbedilo da svaka serija ispunjava odgovarajuće specifikacije. Testiranje u okviru procesne kontrole treba obavljati u odgovarajućim fazama proizvodnje kako bi se kontrolisali uslovi važni za kvalitet proizvoda.

12.30. Testiranje kritičnih sirovina, polaznih supstanci, aktivne supstance/međuproizvoda/gotovih proizvoda i ispitivanje stabilnosti treba obavljati u skladu sa uslovima definisanim u dozvoli za lek/kliničko ispitivanje.

12.31. Analitičke metode treba validirati i treba utvrditi referentne materijale (u slučaju da su oni dostupni) za kvalifikaciju i rutinsko testiranje. Za ispitivane ATMPs, nivo validacije treba da bude srazmeran fazi razvoja i kritičnosti rezultata testa u pogledu rizika za pacijenta (videti tačku 10.4).

12.32. U vezi sa obavljenim testovima treba voditi sledeće zapise:

- (i) Naziv materijala ili proizvoda i u slučaju da je primenljivo, dozni oblik.
- (ii) Broj serije i, po potrebi, proizvođač i/ili dobavljač.
- (iii) Reference za relevantne specifikacije i procedure testiranja.
- (iv) Rezultati ispitivanja, uključujući zapažanja i proračune i reference za svaki sertifikat analize.
- (v) Datumi testiranja.
- (vi) Inicijali (ili drugi odgovarajući identifikacioni sistem) lica koja su obavila testiranje.
- (vii) Inicijali (ili drugi odgovarajući sistem identifikacije) lica koja su verifikovala testiranje i proračune, u slučaju da je potrebno.
- (viii) Jasna izjava o odobravanju ili odbijanju (ili druga odluka o statusu) i datirani potpis odgovornog lica.
- (ix) Referenca za korišćenu opremu.

12.33. Materijali, reagensi, hranljiva podloga i referentni standardi korišćeni za testove od strane QC treba da budu odgovarajućeg kvaliteta i da se koriste prema uputstvima. U slučaju da je potrebno, treba razmotriti verifikaciju njihovog identiteta i/ili testiranje po prijemu ili pre upotrebe.

Tehnički transfer analitičkih metoda

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

12.35. Protokol transfera treba da sadrži, između ostalog, sledeće parametre:

- (i) Identifikaciju testiranja koje treba obaviti i relevantne analitičke metode koje se prenose.
- (ii) Identifikaciju dodatnih zahteva za obuku.
- (iii) Identifikaciju standarda i uzoraka koje treba testirati.
- (iv) Identifikaciju posebnih uslova transporta i skladištenja uzoraka koje treba testirati.
- (v) Kriterijume prihvatljivosti.

12.36. Odstupanja od protokola treba istražiti pre zatvaranja procesa tehničkog transfera. Izveštaj o tehničkom prenosu treba da dokumentuje uporedni ishod procesa i da identifikuje oblasti koje zahtevaju dalju revalidaciju metoda ispitivanja, u slučaju da je to primenljivo.

12.4. Program kontinuirane stabilnosti

12.37. Nakon dobijanja dozvole za lek, treba uspostaviti program kojim se potvrđuje da, pod relevantnim uslovima čuvanja (kao što je predviđeno u dozvoli za lek), proizvod u toku roka trajanja ostaje u okviru specifikacija (tzv. "program kontinuiranog praćenja stabilnosti"). Metodologija u programu kontinuiranog praćenja stabilnosti može da se razlikuje od pristupa koji se primenjuje za dobijanje podataka o stabilnosti dostavljenih u zahtevu za dozvolu za lek (npr. različita učestalost testiranja), pod uslovom da je to opravdano.

12.38. Studije kontinuiranog praćenja stabilnosti generalno treba da se obavljaju na gotovom proizvodu (tj. onakvom kakvog ga je proizvođač pustio u promet). U slučaju da se međuproizvodi mogu skladištiti u toku dužeg vremenskog perioda, treba razmotriti uključivanje u program stabilnosti serija proizvedenih od materijala skladištenih tokom dužeg vremenskog perioda. Studije stabilnosti rekonstituisanog proizvoda izvode se tokom razvoja proizvoda i ne moraju se kontinuirano pratiti. Upotreba zamenskih/surogat materijala (tj. materijala dobijenih od zdravih dobrovoljaca) prihvatljiva je u slučaju autolognih proizvoda (ili scenarija podudarnosti donora) kod kojih se serija mora u celosti dati pacijentu.

12.39. Broj serija i učestalost testiranja treba da budu takvi da omoguće analizu trendova. Generalno, očekuje se da najmanje jedna serija proizvoda godišnje bude uključena u program praćenja stabilnosti, osim u slučaju ako nijedna nije proizvedena u datoj godini ili je drugačija učestalost opravdana iz drugog razloga. Trendove rezultata van specifikacija i značajne atipične trendove treba istražiti, proceniti njihov mogući uticaj na serije koje su u prometu i prijaviti nadležnim organima na odgovarajući način.

13. Poverene aktivnosti

13.1. Opšti principi

13.10. Aktivnosti koje se poveravaju trećem licu (uključujući konsultantski rad) treba da budu regulisane pisanim ugovorom koji utvrđuje odgovornosti svake strane. Prema potrebi, uloga i odgovornosti u slučaju otkrivanja defekata kvaliteta treba da budu jasno utvrđene u ugovoru, kao i - gde je primenljivo - obaveze svake strane u pogledu sledljivosti.

13.2. Obaveze davaoca ugovora

13.11. Pre poveravanja bilo koje aktivnosti, proizvođač ili - po potrebi - sponzor ili nosilac dozvole za lek ("davalac ugovora") treba da proceni podobnost ugovarača ("primalac ugovora") za obavljanje poverenih aktivnosti u skladu s uslovima dozvole za lek/kliničkog ispitivanja i drugim važećim propisima, uključujući usklađenost sa GMP.

13.12. Izuzetno, kada je poverena aktivnost visoko specijalizovani test (npr. test kariotipa), prihvatljivo je da primalac ugovora nema sertifikat GMP, pod uslovom da je u skladu sa odgovarajućim standardima kvaliteta relevantnim za poverenu aktivnost (npr. ISO) i da je to propisno obrazloženo.

13.13. Davalac ugovora treba da primaocu ugovora pruži detaljne informacije o proizvodu/proizvodnom procesu, kao i sve druge podatke koji su neophodni za pravilno obavljanje ugovorenih poslova.

13.14. Davalac ugovora treba da pregleda i proceni evidencije i rezultate koji se odnose na poverene aktivnosti.

13.3. Obaveze primaoca ugovora

13.15. Primalac ugovora treba da preduzme sve neophodne mere (npr. adekvatne prostorije, oprema, obučeno osoblje, itd.) kako bi na zadovoljavajući način obavio poverene aktivnosti. Posebnu pažnju treba posvetiti sprečavanju unakrsne kontaminacije i održavanju sledljivosti.

13.16. Primalac ugovora ne treba da unosi promene u proces, prostorije, opremu, analitičke metode, specifikacije ili bilo koji drugi element koji se odnosi na poverene aktivnosti bez prethodnog odobrenja davaoca ugovora.

13.17. Sve evidencije koje se odnose na poverene aktivnosti, kao i referentni uzorci, treba ili da budu preneti davaocu ugovora ili, alternativno, davaocu ugovora treba da bude odobren pristup njima.

13.18. Podugovaranje sa trećim licem nije dozvoljeno bez odobrenja davaoca ugovora.

13.19. Primalac ugovora treba da dozvoli provere/inspekcije od strane davaoca ugovora i nadležnih organa u vezi sa poverenim aktivnostima.

14. Defekti kvaliteta i povlačenje proizvoda iz prometa

14.1. Defekti kvaliteta

14.10. Potrebno je uspostaviti sistem koji će obezbediti da se sve reklamacije vezane za kvalitet, bilo da su primljene usmeno ili pismeno, evidentiraju i da se temeljno istraže. Osoblje odgovorno za postupanje u slučaju reklamacija i defekata kvaliteta treba da bude nezavisno od odeljenja marketinga i prodaje osim ako nije drugačije opravdano. Ukoliko QP, koji je uključen u sertifikovanje date serije(a), ne učestvuje u istrazi, treba ga blagovremeno obavestiti.

14.11. Potrebno je razviti operativne procedure koje opisuju mere koje treba preduzeti po prijemu reklamacije, obuhvatajući posebno identifikaciju potencijalnog(ih) uzroka defekta kvaliteta, procenu rizika koji predstavlja(ju) defekt kvaliteta, potrebu za odgovarajućim korektivnim ili preventivnim merama, procenu uticaja koji svaka aktivnost povlačenja može imati na dostupnost leka pacijentima, kao i interne i eksterne komunikacije koje treba da se ostvare. Tamo gde se ne može utvrditi osnovni uzrok, potrebno je identifikovati moguće razloge.

14.12. Ako dodatne informacije o zdravlju donora (ljudi ili životinja) postanu dostupne nakon nabavke, što utiče na kvalitet proizvoda, analiza rizika i potrebe za korektivnim ili preventivnim merama je takođe potrebna.

14.13. Kada se u seriji otkrije ili se sumnja na defekt kvaliteta, potrebno je razmotriti potrebu provere i drugih serija (ili, prema potrebi, drugih proizvoda) kako bi se utvrdilo da li su i one zahvaćene istim defektom kvaliteta.

14.14. Istrage defekata kvaliteta treba da uključuju pregled prethodnih izveštaja o defektu kvaliteta ili bilo koje druge relevantne informacije za bilo kakve naznake specifičnih problema ili problema koji se ponavljaju.

14.15. Prioritet tokom istrage treba da bude da se obezbedi da su preduzete odgovarajuće mere za upravljanje rizikom kako bi se osigurala bezbednost pacijenata. Sve donete odluke i mere treba dokumentovati. Potrebno je pratiti efikasnost primenjenih korektivnih i/ili preventivnih mera.

14.16. Evidencije o defektu kvaliteta treba čuvati i koristiti za procenu mogućeg postojanja problema koji se ponavljaju. Nadležni organi treba da budu blagovremeno obavešteni u slučaju potvrđenog defekta kvaliteta (neusaglašena proizvodnja, neusaglašen proizvod, otkrivanje falsifikata, neusaglašenost sa dozvolom za lek ili Dosijeom sa specifikacijama proizvoda, ili bilo kojim drugim ozbiljnim problemima vezanim za kvalitet) kod ATMPs koji može dovesti do povlačenja proizvoda ili abnormalnog ograničenja u snabdevanju. O neplaniranim odstupanjima, kao što je opisano u tački 11.4, nije potrebno obaveštavati.

14.17. Kada je ATMPs proizveden od strane subjekta koji nije nosilac dozvole za lek/sponzor, ulogu i odgovornosti proizvođača, nosioca dozvole za lek/sponzora i bilo kog drugog trećeg lica relevantnog za procenu, donošenje odluka, davanje informacija i sprovođenje mera za smanjenje rizika, treba definisati u pisanoj formi.

Dodatna razmatranja za ispitivane ATMPs

14.18. Tamo gde je "maskiranje" ispitivanih lekova zahtevano protokolom kliničkog ispitivanja, proizvođač treba da sprovede proceduru za brzo otkrivanje identiteta "maskiranih" proizvoda, kada je to neophodno radi brzog povlačenja. Proizvođač treba da obezbedi da postupak otkriva identitet "maskiranog" proizvoda samo u meri u kojoj je to neophodno.

14.2. Povlačenje proizvoda i druge radnje koje smanjuju rizik

14.19. Mere za postupanje u slučaju defekata kvaliteta treba da budu proporcionalne rizicima, a prioritet treba da bude zaštita pacijenata. Kada god je to moguće, radnje koje treba preduzeti potrebno je unapred razmotriti sa relevantnim nadležnim organima.

14.20. Potrebno je ustanoviti pisane procedure za povlačenje proizvoda, uključujući i to kako pokrenuti povlačenje, koga je potrebno obavestiti u slučaju povlačenja (uključujući relevantne organe i mesta kliničkog ispitivanja), i kako treba tretirati povučeni materijal. Procedura treba da predvidi obračun distribuiranih količina i količina leka povučenih iz prometa i evidentiranje napretka postupka do njegovog "zatvaranja". Dokumentovano uništavanje neispravnog proizvoda na mestu kliničkog ispitivanja je prihvatljiva alternativa vraćanju proizvoda. Povučeni proizvodi treba da budu jasno identifikovani i odvojeni.

14.21. Potrebno je obezbediti da se aktivnosti povlačenja mogu pokrenuti brzo i u bilo kom trenutku. U određenim slučajevima, a u cilju zaštite javnog zdravlja, može biti potrebno povući proizvode pre nego što se utvrdi osnovni uzrok ili puni stepen defekta kvaliteta.

14.22. Da bi se testirala sveobuhvatnost postupka povlačenja, u slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, potrebno je razmotriti mogućnost izvođenja radnji koje imitiraju postupak povlačenja. Međutim, prihvatljivo je da imitiranje postupka povlačenja nije odgovarajuće u određenim okolnostima (npr. autologni ATMPs, alogeni ATMPs u scenariju podudarnog donora, ATMPs gde je vreme između proizvodnje i davanja proizvoda pacijentu veoma kratko).

14.23. Sve relevantne nadležne organe treba obavestiti pre pokretanja postupka povlačenja osim ukoliko je potrebno hitno reagovati radi zaštite javnog zdravlja.

14.24. Potrebno je ustanoviti akcioni plan za slučajeve kada se proizvod ne može povući jer je već dat pacijentu (ima).

14.25. Pored povlačenja, postoje i druge radnje za smanjenje rizika koje se mogu razmotriti za upravljanje rizicima koje predstavljaju defekti kvaliteta, kao što je davanje odgovarajućih informacija zdravstvenim radnicima.

Dodatna razmatranja za ispitivane ATMPs.

14.26. Sa procedurama za povlačenje ispitivanih ATMPs i dokumentovanjem tog povlačenja treba da se saglasi sponzor u saradnji sa proizvođačem, tamo gde su oni različiti. Proizvođač, istraživač i predstavnik sponzora treba da razumeju svoje obaveze u okviru postupka povlačenja. Da bi se olakšalo povlačenje, potrebno je čuvati detaljan popis pošiljki od strane proizvođača.

15. Mere ambijentalne kontrole okruženja za ATMPs koji sadrže ili se sastoje od GMO

15.10. Rukovanje ATMPs koji sadrže ili se sastoje od GMO može predstavljati rizik za životnu sredinu, što zahteva primenu dodatnih mera kontrole. Kao prvi korak, treba izvršiti procenu rizika uzimajući u obzir rizik od izolovanog ATMPs, kao i rizik u slučaju ekspanzije unutar permisivne ćelije domaćina. Procena rizika treba da rezultira kategorizacijom proizvoda kao onih sa zanemarljivim, malim, umerenim ili visokim rizikom po životnu sredinu.

15.11. Mere zadržavanja treba uspostaviti u skladu sa rizikom od proizvoda kojim se rukuje, uključujući mere u vezi sa dizajnom prostorija, organizaciono-tehničke mere i mere u vezi s tretmanom ostataka.

15.12. Tamo gde se koriste virusni vektori s ograničenom replikacijom, treba preduzeti mere za sprečavanje uvođenja virusa divljeg tipa, što može dovesti do formiranja replikacije kompetentnih rekombinantnih vektora. Rukovanje virusnim vektorima treba da se odvija u fizički odvojenom prostoru i u biološkom sigurnosnom kabinetu ili izolatoru.

15.13. Potrebno je primeniti odgovarajuće mere dekontaminacije kada se osoblje ili materijal presele iz prostora koji sadrži GMO u prostor koji ne sadrži GMO ili između prostora koji sadrže različite GMO. Jednosmerne tokove kretanja treba razmotriti tamo gde je to moguće.

15.14. Potrebno je ustanoviti planove za hitno postupanje (prilagođene nivou rizika) u situacijama slučajnog oslobađanja u okruženje. Ovim planom treba da budu obuhvaćene metode/procedure ograničavanja širenja, zaštite osoblja, čišćenja, dekontaminacije i upravljanja otpadom, kao i obaveštavanje lokalnih nadležnih organa i, po potrebi, hitnih službi.

15.15. U slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, procena rizika, mere ograničavanja širenja i Plan(ovi) za hitno postupanje treba da budu deo Plana upravljanja rizikom.

15.16. Ovaj Odeljak ne dovodi u pitanje zahteve koji se mogu primeniti na ispitivane ATMPs prema Direktivi 2001/18 /EC ²³ i Direktivi 2009/41/EC ²⁴.

16. Rekonstitucija proizvoda nakon stavljanja serije u promet

16.1. Aktivnosti rekonstituisanja

16.10. Aktivnosti rekonstituisanja mogu se obavljati na mestu primene (npr. u bolničkim apotekama) van GMP okruženja.

16.11. Za potrebe ovih Smernica, termin "rekonstituisanje" obuhvata potrebne aktivnosti nakon stavljanja serije leka u promet i pre davanja ATMPs pacijentu, a koje se ne mogu smatrati korakom proizvodnje. ²⁵ Međutim, nijedna aktivnost koja podrazumeva značajnu manipulaciju ne može se smatrati rekonstituisanjem (npr. kultivacija). Značajne manipulacije treba sprovedi prema GMP.

16.12. Slede primeri aktivnosti rekonstituisanja relevantnih za ATMPs. Naglašava se da se ovi primeri ne mogu primeniti na druge lekove koji nisu ATMPs:

- Odmrzavanje, pranje, zamena pufera, koraci centrifugiranja neophodni za uklanjanje rastvora za konzervaciju (npr. DMSO), uklanjanje nečistoća povezanih sa procesom (preostala količina rastvora za konzervaciju, mrtve ćelije) uključujući filtriranje.
- (Re)suspendovanje, rastvaranje ili razblaživanje rastvaračem/puferom, disperzija.
- Mešanje proizvoda s ćelijama pacijenta, sa adjuvansom i/ili s drugim supstancama dodatim za potrebe primene (uključujući matrice). Međutim, mešanje vektora genske terapije s autolognim ćelijama je proizvodna aktivnost koja treba da se sprovodi prema GMP.
- Deljenje proizvoda i upotreba u odvojenim dozama, prilagođavanje doze (npr. broj ćelija).
- Punjenje u sisteme za davanje/hirurške uređaje, transfer u kesu za infuziju/špric.

16.13. Koraci navedeni u tački 16.12. mogu biti deo procesa rekonstituisanja samo ukoliko je na odgovarajući način obrazloženo da se ovi koraci ne mogu izvesti kao deo proizvodnog procesa pre puštanja serije bez negativnog uticaja na proizvod. Osim toga, navedene aktivnosti mogu se smatrati "rekonstituisanjem" samo kada se sprovede na mestu primene (tj. nije prihvatljivo da se ovi koraci poveravaju trećem licu koje nije usaglašeno sa GMP).

16.2. Obaveze proizvođača ATMPs u vezi sa postupcima rekonstituisanja

16.14. Proizvođač, ili - prema potrebi - sponzor ili nosilac dozvole za lek - treba da opiše proces rekonstituisanja, uključujući opremu koja će se koristiti i zahteve na mestu primene. Uputstva treba da budu dovoljno detaljna i jasna kako bi se izbegli negativni uticaji na kvalitet proizvoda (npr. kad rekonstituisanje uključuje odmrzavanje, potrebno je opisati period čekanja na sobnoj temperaturi, brzinu promene temperature tokom odmrzavanja, korišćenje vodenog kupatila itd.).

16.15. Isto tako, kada rekonstituisanje zahteva upotrebu rastvarača i/ili drugih materijala, potrebno ih je navesti ili, prema potrebi, obezbediti.

16.16. U slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek, proizvođač treba da validira procese rekonstituisanja koje je potrebno pratiti od tačke stavljanja serije u promet do trenutka davanja pacijentu; tj. kroz odgovarajuće studije je potrebno dokazati da je navedeni proces rekonstituisanja dovoljno obuhvatan i konzistentan tako da se proizvod može primeniti bez negativnog uticaja na profil kvaliteta/bezbednosti/delotvornosti ATMPs.

16.17. Usklađenost mesta primene s definisanim procesom rekonstituisanja izvan je odgovornosti proizvođača i takođe je van područja primene GMP.

17. Automatizovana proizvodnja ATMPs

17.1. Opšti principi

17.10. Ako proizvod automatizovanog sistema proizvodnje (u daljem tekstu "automatizovana oprema") ispunjava definiciju ATMPs, primenjuju se zahtevi Uredbe (EU) br. 1394/2007. Shodno tome, u slučaju ATMPs za koje je izdata dozvola za lek ili ATMPs koji se koriste za kliničko ispitivanje, primenjuju se zahtevi GMP (kako je navedeno u ovim Smernicama).

17.11. Upotreba automatizovane opreme može olakšati poštovanje određenih zahteva GMP, a može doneti i određene prednosti u pogledu kvaliteta proizvoda. U ovom Odeljku navedeni su neki specifični aspekti relevantni za upotrebu ove tehnologije za proizvodnju ATMPs, ali, osim ako nije drugačije navedeno, važeća su i preostala poglavlja ovih Smernica.

17.2. Automatizovana oprema

17.12. Proizvođač ATMPs je odgovoran za kvalitet ATMPs i stoga treba da obezbedi podesnost automatizovane opreme za određenu namenu.

17.13. Dok nivo napora da se pokaže podesnost može biti smanjen kada se automatizovana oprema sertifikuje za predviđenu upotrebu u skladu sa regulativom EU o medicinskim sredstvima (oznaka CE), treba naglasiti da oznaka CE možda nije relevantna (tj. automatizovana oprema koja se ne kvalifikuje kao medicinsko sredstvo) i da, u svakom slučaju, oznaka CE nije dovoljna za dokazivanje podobnosti u skladu sa ovim smernicama.

17.14. Od posebnog značaja su sledeće obaveze proizvođača ATMPs:

17.15. Kvalifikacija opreme: primenjuje se proces kvalifikacije opisan u tački 10.1. Specifikacije zahteva korisnika treba da budu jasne, nedvosmislene i dovoljno detaljne da obezbede podobnost automatizovane opreme za predviđene proizvodne operacije.

17.16. S druge strane, količina informacija dobijenih od proizvođača automatizovane opreme treba da bude dovoljna da proizvođač ATMPs u potpunosti razume funkcionisanje automatizovane opreme i da identifikuje korake kritične za kvalitet, bezbednost i efikasnost proizvoda. Proizvođač ATMPs treba da razvije dodatne testove i operativne procedure kada je to potrebno (npr. u slučaju nedostataka informacija kad je reč o informacijama koje dostavlja proizvođač automatizovane opreme, ili odstupanja od dostavljenog uputstva za upotrebu).

17.17. Automatizovana oprema ne treba da se koristi mimo preporuka njenog proizvođača/dobavljača, osim ako novi režim rada nije u potpunosti validiran.

17.18. Potrebno je uspostaviti Standardne operativne procedure. SOP treba da budu dovoljno jasne i detaljne kako bi se obezbedilo da operateri razumeju proces proizvodnje i povezane rizike. SOP takođe treba da obezbedi da se svako odstupanje može brzo identifikovati i da se preduzmu odgovarajuće mere.

17.19. Adekvatno održavanje: Od suštinskog je značaja održavanje automatizovane opreme kako bi se obezbedili optimalni uslovi korišćenja i izbegla neželjena odstupanja/slučajevi kvara.

17.20. Proizvođač treba da opiše program servisa/kalibracije u redovnim intervalima potrebnim da bi se obezbedile dobre performanse automatizovane opreme. Sa druge strane, proizvođač ATMPs treba da obezbedi da se sprovedi program održavanja. Prema potrebi, podela odgovornosti između proizvođača automatizovane opreme i proizvođača ATMPs treba da bude utvrđena u pisanoj formi.

17.21. Aseptični proces: Automatizovanu opremu treba koristiti samo u uslovima koji obezbeđuju aseptični proces (npr. validacija procesa čišćenja, sterilizacija materijala za višekratnu upotrebu koji su u kontaktu s proizvodom, adekvatne provere integriteta opreme, na primer, pomoću testa zadržavanja pritiska ili testa curenja, itd.).

17.22. Potrebno je čuvati Dokumentaciju o proizvodnji serije i sledljivosti.

17.3. Osoblje

17.23. Osoblje uključeno u proizvodnju treba da bude adekvatno obučeno a povezani rizici procesa treba da budu propisno shvaćeni (uključujući rizike za efikasnost proizvoda).

17.4. Prostorije

17.24. Kao što je objašnjeno u tački 9.5.1, prostorija u kojoj se koristi zatvoreni sistem treba da bude na najmanje D klase čistoće. Prenos materijala u/iz opreme je kritičan korak i treba uspostaviti validiranu proceduru kako bi se proizvod zaštitio od rizika od kontaminacije.

17.25. Tačka 9.5.1 takođe objašnjava uslove pod kojima, izuzetno, zatvoreni sistemi mogu biti smešteni u kontrolisanom, ali neklasifikovanom okruženju.

17.5. Validacija proizvodnje i procesa

17.26. Potrebno je definisati trenutak kada proizvodni proces počinje i kada se završava i jasno utvrditi ulogu i odgovornosti svih uključenih aktera u različitim vremenskim tačkama.

17.27. Mogućnosti procesne kontrole mogu biti ograničene kontinuiranim zatvorenim procesom. U takvim slučajevima, potreban je kontinuirani monitoring kritičnih parametara procesa i drugih ulaznih parametara koji utiču na kvalitet proizvoda (kako što je identifikovano u dozvoli za lek/kliničko ispitivanje) ako je to tehnički moguće. Kada kontinuirani monitoring nije tehnički moguć, potreban je monitoring u odgovarajućim intervalima uzimajući u obzir kritičnost parametara i rizike. Podatke o parametrima procesa potrebno je čuvati kao deo Dokumentacije o proizvodnji serije.

17.28. Takođe, potrebno je izvršiti validaciju aseptičnog procesa simulacijom punjenja hranljive podloge. Preporučuje se da se to obavlja na svakih šest meseci, ali se frekvencija može prilagoditi uzimajući u obzir rizike (videti tačku 9.5.2).

17.6. Kvalifikovano lice i sertifikovanje serije

17.29. Sertifikovanje serije je osnovni zahtev za sve lekove, uključujući ATMPs koji se proizvode korišćenjem automatizovane opreme.

Rečnik pojmova

1. Lekovi za naprednu terapiju ("ATMPs"): lekovi za gensku terapiju, lekovi za terapiju somatskih ćelija i proizvodi inženjeringa tkiva kao što je definisano u članu 2. Uredbe ATMPs.

2. Životinje:

- Izvorne životinje: životinje od kojih se prvobitno uzgajaju izvorne/donorske životinje.

- Bez specifičnih patogena (Specified pathogen free, SPF): Životinjski materijali (npr. pileći embrioni ili ćelijske kulture) koji se koriste za proizvodnju ili kontrolu kvaliteta LNT, a koji se dobijaju iz grupa (npr. jata ili stada) životinja bez specifičnih patogena. Takva jata ili stada definisana su kao životinje koje dele zajedničko okruženje i imaju svoje negovatelje koji nemaju kontakte s grupama koje nisu BSP.

3. Propusnik: Zatvoreni prostor s dvojna ili više vrata, koji se nalazi između dve ili više soba, npr. različite klase čistoće, u cilju kontrole protoka vazduha između tih prostorija kada u njih treba ući. Propusnik je dizajniran i koristi se ili za ljude ili za materijale.

4. Prostor: "Prostor" je mesto. Specifičan skup prostorija u objektu koji je povezan s proizvodnjom bilo kog proizvoda ili više proizvoda koji imaju zajednički sistem za snabdevanje vazduhom smatra se jednim prostorom.

- Čist prostor: Prostor projektovan, održavan i kontrolisan tako da se sprečava kontaminacije česticama i mikrobiološka kontaminacija. Referenca za kvalifikaciju čistih soba i uređaja za čist vazduh može se naći u seriji standarda ISO 14644.

- Kritičan čist prostor: prostor u kome je proizvod izložen ambijentalnim uslovima.

- Okruženje čistog prostora: ambijentalni uslovi u neposrednom okruženju kritičnog čistog prostora.

- Ograničen prostor: Prostor koji je dizajniran i funkcioniše tako (i opremljen odgovarajućom ventilacijom i filtracijom) da spreči kontaminaciju spoljašnje sredine biološkim agensima iz tog prostora.

- Odvojen prostor: prostor odvojen u okviru mesta proizvodnje zahteva odvojeno skladištenje u krio-skladištu, poseban proizvodni prostor s odvojenim HVAC sistemom, ograničenje kretanja osoblja i opreme (bez odgovarajućih mera dekontaminacije) i namensku opremu rezervisanu isključivo za proizvodnju jedne vrste proizvoda sa specifičnim profilom rizika.

5. Proizvod u balku: proizvod dobijen nakon završetka svih faza obrade do, ali ne uključujući, finalno pakovanje.

6. Kampanjska proizvodnja: Proizvodnja niza serija istog proizvoda zaredom u datom vremenskom periodu uz striktno poštovanje unapred utvrđenih kontrolnih mera pre prelaska na drugi proizvod. Upotreba iste opreme za različite proizvode moguća je pod uslovom da se primenjuju odgovarajuće mere kontrole.

7. Banka ćelija:

- Sistem banke ćelija: Sistem banke ćelija je sistem u kome se uzastopne serije proizvoda proizvode kulturom u ćelijama izvedenim iz iste glavne banke ćelija. Određeni broj kontejnera iz glavne banke ćelija koristi se za pripremu radne banke ćelija. Sistem banke ćelija treba da bude validiran za nivo pasaža ili broj udvostručenja populacije iznad onog postignutog tokom rutinske proizvodnje.

- Glavna banka ćelija: Kultura (potpuno okarakterisana) ćelija raspoređenih u kontejnere u jednoj operaciji, obrađenih zajedno na takav način da se obezbedi uniformnost i uskladištena na takav način da se obezbedi stabilnost. Glavna banka ćelija koristi se za dobijanje svih radnih banaka ćelija.

- Radna banka ćelija: Kultura ćelija izvedena iz matične banke ćelija i namenjena za upotrebu u pripremi proizvodnih ćelijskih kultura.

8. Ćelijski stok: primarne ćelije su proširene na dati broj ćelija da bi se podelile na alikvote i koristile kao polazni materijal za proizvodnju ograničenog broja serija ATMPs na bazi ćelija.

9. Čista soba: Prostorija projektovana, održavana i kontrolisana tako da spreči čestičnu i mikrobiološku kontaminaciju proizvoda. Takva prostorija, opredeljena kao takva, reproduktivno ispunjava odgovarajući nivo čistoće vazduha.

10. Validacija čišćenja: Videti tačku 10.2.

11. Verifikacija čišćenja: prikupljanje dokaza kroz odgovarajuću analizu nakon svake serije/kampanje kako bi se pokazalo da su kontaminanti, ostaci prethodnog proizvoda ili sredstava za čišćenje smanjeni ispod unapred definisanog praga.

12. Zatvoreni sistem: Procesni sistem koji je dizajniran i funkcioniše tako da se izbegne izlaganje proizvoda ili materijala ambijentalnim uslovima u prostoriji. Materijali se mogu uvesti u zatvoreni sistem, ali dodavanje mora biti obavljeno na takav način da se izbegne izlaganje proizvoda ambijentalnim uslovima u prostoriji (npr. pomoću sterilnih konektora ili sistema za fuziju).

Zatvoreni sistem će možda morati da se otvori (npr. da bi se instalirao filter ili uspostavila veza), ali se vraća u zatvoreno stanje kroz korak dezinfekcije ili sterilizacije pre upotrebe u procesu.

13. Izolator: Dekontaminirana jedinica koja ima klasu A čistoće (ISO 5) ili višu klasu kvaliteta vazduha koji obezbeđuje nekompromitovanu, kontinuiranu izolaciju unutrašnjosti od spoljašnjih ambijentalnih uslova (tj. okolnog vazduha u čistoj sobi i osoblja).

14. Međuproizvod: Delimično obrađen materijal koji mora da prođe dalje proizvodne korake pre nego što postane poluproizvod.

15. Nalog za proizvodnju: dokument koji sadrži zahtev sponzora za proizvodnju datog proizvoda. Taj dokument treba da bude nedvosmislen i da se odnosi na Dosije sa specifikacijama proizvoda i relevantan protokol kliničkog ispitivanja prema potrebi.

16. Dosije sa specifikacijama proizvoda: dokumentacija koji sadrži ili upućuje na dokumentaciju koja sadrži specifikacije, uputstva i druge informacije neophodne za proizvodnju ispitivanog leka i za sertifikovanje serije. Njen specifičan sadržaj objašnjen je u tački 6.2.

17. Kvalifikacija prostorija i opreme: videti tačku 10.1.

18. Kvalifikacija dobavljača: Proces koji je dizajniran tako da obezbedi podobnost dobavljača. Kvalifikacija dobavljača se može obaviti na različite načine (npr. upitnicima o kvalitetu, proverama (audits), itd.).

19. Sirovine/polazni materijali: Definicija "sirovina" data je u delu IV Aneksa Direktive 2001/83 /EC o Kodeksu Zajednice koji se odnosi na lekove za humanu upotrebu.

20. Status sobe:

- Mirovanje: Stanje "mirovanja" je stanje u kojem svi HVAC sistemi i instalacije funkcionišu, ali bez prisutnog osoblja i sa opremom koja nije u radnom režimu. Limiti za čestice treba da se postignu nakon kratkog "perioda čišćenja" od približno 15-20 minuta nakon završetka operacija.

- U radu: Stanje "u radu" je stanje u kome sva oprema i instalacije funkcionišu i kad osoblje radi u skladu s proizvodnim postupkom.

21. Izvor semena:

- Sistem izvora semena/partija: Sistem izvora semena je sistem prema kome se uzastopne serije nekog proizvoda dobijaju od istog matičnog/glavnog izvora semena s datim brojem pasaža. Za rutinsku proizvodnju, radni izvor semena priprema se od matičnog/glavnog izvora semena. Gotov proizvod dobija i se iz radnog izvora semena i on u odnosu na matični/glavni izvor semena nema više pasaža nego što je u kliničkim ispitivanjima dokazana zadovoljavajuća bezbednost i efikasnost. O poreklu i sledljivosti (istorijatu) matičnog/glavnog izvora semena i radnog izvora semena moraju da se vode evidencije.

- Glavni/matični izvor semena: Kultura mikroorganizma (virusa ili bakterija) podeljena iz jedne mase u kontejnere u jednoj operaciji na takav način da se obezbedi ujednačenost, da se spreči kontaminacija i da se obezbedi stabilnost.

- Radni izvor semena: Kultura mikroorganizma (virusa ili bakterija) dobijena iz matičnog/glavnog izvora semena i namenjena za upotrebu u proizvodnji.

22. Značajna manipulacija: Kriterijum značajne manipulacije utvrđen je članom 2(1) Uredbe (EK) br. 1394/2007. Dodatna uputstva o njihovoj primeni mogu se naći u:

CAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont ent_000296.jsp).

23. Polazna supstanca: Definicija "polaznih supstanci" data je u Delu IV Aneksa Direktive 2001/83 /EC o Kodeksu Zajednice koji se odnosi na lekove za humanu upotrebu.

- ¹ Direktiva 2001/83 /EC Evropskog parlamenta i Saveta od 6. novembra 2001. o Kodeksu zajednice u vezi sa lekovima za humanu upotrebu, 2001. OJ L311/67.
- ² Uredba (EZ) br. 1394/2007 Evropskog parlamenta i Saveta od 13. novembra 2007. o lekovima za naprednu terapiju i izmene Direktive 2001/83 /EC i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L324, 10.12.2007. str. 121).
- ³ Uredba (EU) br. 536/2014 Evropskog parlamenta i Saveta od 16. aprila 2014. o kliničkim ispitivanjima lekova za humanu upotrebu i direktivi o ukidanju 2001/20 /EC (OJ L158, 27.5.2014, str. 1).
- ⁴ Smernice objavljene u Tomu 4 EudraLex-a (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).
- ⁵ Uredba (EU) br. 536/2014.
- ⁶ Na primer, validacija prostorija/opreme koja se koristi za obradu ćelija/tkiva u okviru iste hirurške procedure predviđene članom 2(2) Direktive 2004/23 ili u svrhe istraživanja ne smatra se uporedivom sa standardima predviđenim ovim Smernicama. Stoga, pre proizvodnje lekova za naprednu terapiju u takvim prostorijama, potrebno je da su prostorije i oprema validirani u skladu sa ovim Smernicama.
- ⁷ Štitnici za oči nisu potrebni kada njihova upotreba onemogućava osoblje da izvrši dodeljeni zadatak (npr. gledanje kroz mikroskop).
- ⁸ Uredba Komisije (EK) br. 1234/2008 od 24. novembra 2008. o proceni varijacija dozvole za stavljanje u promet lekova za humanu upotrebu i veterinarskih lekova (OJ L334, 12.12.2008, str. 7).
- ⁹ Definicija značajne izmene navedena je u članu 2.2(13) Uredbe (EU) br. 536/2014.
- ¹⁰ Proizvođači ATMPs mogu slediti principe postavljene u Napomenama sa objašnjenjima za pripremu Glavnu dokumentaciju mesta proizvodnje (SMF - Site Master File) objavljene u tomu 4 Eudralex-a (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf).
- ¹¹ Direktiva 2004/23 Evropskog parlamenta i Saveta od 31. marta 2004. o postavljanju standarda kvaliteta i bezbednosti za donaciju, nabavku, testiranje, obradu, čuvanje, skladištenje i distribuciju ljudskih tkiva i ćelija (OJ L 102, 7.04.2004. str. 48).
- ¹² Direktiva 2002/98 Evropskog parlamenta i Saveta od 27. januara 2003. o postavljanju standarda kvaliteta i bezbednosti za sakupljanje, testiranje, preradu, skladištenje i distribuciju ljudske krvi i krvnih komponenti i o izmenama i dopunama Direktive 2001/83/ES (OJ L 33, 8.2.2003, str. 30).
- ¹³ Ph. Eur. poglavlje 2.6.1 o testiranju sterilnosti opisuje upotrebu neutralizujućih supstanci za proizvode koji sadrže antibiotike.
- ¹⁴ Napomena o smernicama o svođenju na minimum rizika od prenošenja uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lekova (EMA/410/01 rev.3) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf (ažurirano po potrebi).
- ¹⁵ Monografija 0169.
- ¹⁶ Ako zatvorene boce, kese, fermentori omogućavaju potpunu izolaciju proizvoda od ambijentalnih uslova, oni se mogu smatrati zatvorenim sistemima i primenjuju se odgovarajući principi za zatvorene sisteme.
- ¹⁷ Principi relevantni za validaciju računarske opreme navedeni su u Aneksu 11, I dela Smernica dobre proizvođačke prakse objavljenih u 4. tomu Eudralexa.
- ¹⁸ Dizajn pretpostavlja da je validacija bilo kog srednjeg nivoa predstavljena validacijom ekstrema.

¹⁹ Član 48(1) Direktive 2001/83/ES o Kodeksu Zajednice koji se odnosi na lekove za humanu upotrebu (OJ L 311, 28.11.2001, str. 67). Videti i član 61(2)(b) Uredbe (EU) br. 536/2014.

²⁰ Član 62. i član 63. stav 3. Uredbe (EU) br. 536/2014.

²¹ Član 51(1)(b) Direktive 2001/83/ES.

²² ATMPs koji sadrže ili se sastoje od tkiva ili ćelija izuzeti su od obaveze obeležavanja bezbednosnim oznakama u skladu sa delegiranom Uredbom Komisije (EU) 2016/161 kojom se dopunjuje Direktiva 2001/83/ES Evropskog parlamenta i Saveta utvrđivanjem detaljnih pravila za bezbednosne oznake na pakovanju lekova za humanu upotrebu (OJ L 32, 9.2.2016, str. 1).

²³ Direktiva 2001/18/EC Evropskog parlamenta i Saveta od 12. marta 2001. o namernom puštanju u životnu sredinu genetski modifikovanih organizama i stavljanju van snage Direktive Saveta 90/220/EES (OJ L 106, 17.4.2001, str. 1).

²⁴ Direktiva 2009/41/EC Evropskog parlamenta i Saveta od 6. maja 2009. o ograničenoj upotrebi genetski modifikovanih mikroorganizama (OJ L 125, 21.5.2009, str. 75).

²⁵ Mlevenje i oblikovanje su deo hirurških procedura i stoga nisu ni proizvodne, ni aktivnosti rekonstituisanja.

NAPOMENA EKSPERT-a:

[¹] Označeni tekst je nejasno formulisan.

[²] Označena rečenica je nepotpuna.

[¹] NAPOMENA O PRIMENI:

Odredbe Aneksa 1 se primenjuju od 25. avgusta 2023. godine.

!! Odredba tačke 8.123 Aneksa 1 se primenjuje od 25. avgusta 2024. godine.

© Cekos In, Beograd, www.cekos.rs